



Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566



Bol Venez Infectol Vol. 19 - N° 1, enero-junio 2008



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 ANSELMI

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. 19 - Nº 1, enero-junio 2008

CONTENIDO

Editorial

- María Eugenia Landaeta..... 4
- ¿Brote de meningitis por Enterovirus en el Distrito Metropolitano?
Ivelisse Natera, Francisco Valery, Amando Martín,
Elinor Garrido, Juana Salgado, Jesús Veitia, Dulce
Morón, Eduardo Armas..... 5
- Inmunidad humoral y celular específica, y niveles de adenosinde-
saminasa en niños con tuberculosis. Hospital de Niños "JM de Los
Ríos". Caracas, Venezuela
Diana López, María Fernanda Gutiérrez, Zaida Araujo,
Lisbeth Aurenty, Jacobus De Waard..... 10
- Profilaxis antirretroviral en 80 embarazadas infectadas con el
virus de inmunodeficiencia humana
Ana Carvajal, Maribel Morillo, José López Mora, Elinor
Garrido, Alberto Aché, Ana Ferreira, Gustavo Salazar,
Marisela Silva, Adayza Figueredo, Napoleón Guevara,
Martín Carballo, Benitez Gidder, Carolyn Redondo, María
E Landaeta, Alejandro Schuller, María Josefina Núñez,
Amando Martín, María Elena Guerra..... 18
- Suspensión de la profilaxis secundaria en pacientes adultos
con histoplasmosis diseminada y síndrome de inmunodeficiencia
adquirida
Marbelys Hernández P, Napoleón Guevara, Julio Castro..... 30
- Candidemia en niños y factores de riesgo asociados
Francisco Valery, Luigina Siciliano, María Graciela López,
Pedro, Minghetti, Eneida Perdomo, Diana López, Susan
Ramírez, Rafael Navas, Yanell García, Leonardo Chacín,
Lisbeth Aurenty, Juan Félix García..... 39
- Determinación de un medio de cultivo apropiado para acelerar
el crecimiento de *Paracoccidioides brasiliensis*.
Arantza Roselló, Julia Boiso, Claudia Hartung, Celina Pérez,
María Teresa Colella, Carolina Olaizola, Sofia Mata-Essayag. 45
- Sarcoma de Kaposi en cavidad oral en 25 pacientes con SIDA
Ana Carvajal, Adayza Figueredo, Morella Rebolledo, Ana
María Cáceres, Napoleón Guevara, María Eugenia
Landaeta, Ramón Martínez, María Josefina Núñez..... 50

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

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

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

BOLETÍN VENEZOLANO DE INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Normas para la publicación de Trabajos en el Boletín

Presidente del Consejo Editorial: Dra. 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

INTRODUCCIÓN

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

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

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

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

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

- 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.

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

María Eugenia Landaeta

Presidenta SVI 2006-2008

El tiempo pasa rápido y ya la SVI se encuentra eligiendo nueva Junta Directiva. El trabajo es duro, pero lo hemos hecho con mística y solidaridad. Se han involucrado muchos miembros y han participado con sus ideas, proyectos y trabajo. Muchos planes se quedaron para otro momento, pero al menos ya se han comenzado o están a punto de comenzar. El Estudio de Seroprevalencia de VIH en Venezuela, tan ansiado por todos nosotros, se encuentra ya en el Ministerio de Salud, esperando por el nombramiento del Coordinador. Muchas personas trabajaron en el proyecto, debemos seguir presionando para que se realice a corto plazo. El Consenso de Infecciones por Micobacterias no Tuberculosas, ya en fase de redacción final, falta poco para terminar. La Comisión de Estudios Científicos ya tiene los proyectos de piperacilina tazobactam y la recolección de datos de parotiditis, espero que se puedan realizar muchos trabajos de investigación donde participemos todos los miembros de la Sociedad. Como esos muchos otros sueños se han materializado, aunque aún nos faltan muchos más, que dependen de la iniciativa y deseos de trabajar de los miembros, el límite es el cielo.

Agradezco el apoyo de tantas personas que dedicaron su tiempo y esfuerzo para que la gestión resultara un gran éxito. A mis compañeros de la Junta Directiva, quienes trabajamos hombro con hombro en todo momento, a la Comisión Científica, que eficientemente organizó los eventos en conjunto con otras sociedades y los eventos nacionales, de alta calidad científica y demanda por parte

del público médico y de profesiones afines. A las Comisiones de SIDA, Vacunas, Enfermedades Tropicales, Resistencia Bacteriana, Infecciones Hospitalarias, por su alta productividad. A la Comisión de Relaciones institucionales por el apoyo y la prestancia que brindaron a la Sociedad. A las editoras de la página Web, quienes impulsaron la proyección hacia la comunidad de la SVI, además de la creación del Infectonews, y recientemente de la revista para público en general Infectología Hoy, dando a conocer nuestros miembros y nuestros objetivos y como valor agregado encontrando nuevas fuentes de financiamiento en estos momentos difíciles.

A la Industria Farmacéutica, sin su apoyo no seríamos capaces de llevar a cabo tantas actividades, son los que hacen posible nuestro desarrollo como profesionales y como sociedad, son más que relaciones comerciales, son nuestros amigos. Cuenten con nosotros.

A Brenda Rondón, nuestra secretaria, motor y cerebro de nuestra institución, muchas gracias. Así mismo, mención especial se merecen nuestras asesoras Manuela Núñez y Mariella Comegna. Nos ayudaron muchísimo.

Gracias a todos por su confianza, espero haber superado con creces sus expectativas, y espero poder seguir trabajando en esta Sociedad, a la que quiero, durante muchos años más.

Por último, espero que disfruten de nuestro Congreso, en conjunto con el de Microbiología. Es un sueño hecho realidad.

¿Brote de meningitis por Enterovirus en el Distrito Metropolitano?

Ivelisse Natera¹, Francisco Valery², Amando Martín¹, Elinor Garrido¹, Juana Salgado², Jesús Veitía², Dulce Morón³, Eduardo Armas⁴

PREMIO SVI, XVI Jornadas Nacionales y XII Jornadas Nororientales de Infectología, noviembre 2007

RESUMEN

Introducción: Los Enterovirus, agentes más frecuentes de meningitis virales, circulan durante todo el año en los países del trópico, pudiendo ocasionar un aumento en el número de casos esperados. **Objetivo:** Confirmar la existencia de un brote de meningitis viral en el Distrito Metropolitano. **Método:** Descripción de las características demográficas y epidemiológicas de los niños de 1 mes a 12 años que egresaron con diagnóstico de meningitis aséptica, entre marzo y agosto de 2007, de los hospitales Universitario de Caracas y Elías Toro. **Resultados:** Un total de 195 niños con edad promedio de 6,05 años y procedentes de 14 parroquias del Distrito Metropolitano cumplieron con los criterios (142 del HUC y 53 HET). Las características clínicas y paraclínicas de los niños coincidieron con lo reportado en la literatura. El núcleo familiar estuvo conformado en promedio por 3 adultos y 3 niños. El consumo de agua fue directamente del chorro o pipotes en 37 % de las familias. El 63 % restante refirieron agua hervida, filtrada o comercializada. En 2 niños se registró el inicio de los síntomas dentro de los 7 días del retorno al área Metropolitana. De 261 punciones realizadas, se estudiaron 54 en LCR para aislamiento viral: 17 con Enterovirus no polio, 4 Echovirus 30 y dos muestras con Echovirus 25. **Conclusión:** Se demostró un brote de meningitis viral en el Distrito Metropolitano, causado por Echovirus 25 y 30. **Recomendaciones:** Mantener informado al médico ante situaciones de brote, a fin de disminuir la transmisión del virus.

Palabras clave: Meningitis viral. Enterovirus. Brote.

SUMMARY

Introduction: Enterovirus, the most frequent agent of viral meningitis, circulate during the whole year in tropical countries, being able to cause an increase in the number of awaited cases. **Objective:** To confirm the existence of an outbreak of viral meningitis in the Metropolitan District. **Method:** Description of the demographic and epidemiological characteristics of the children between 1 month and 12 years of age that withdrew with diagnosis of aseptic meningitis, between March and August of 2007, of two hospitals (Universitario de Caracas and Elias Toro). **Results:** A total of 195 children with age average of 6.05 years and coming from 14 parishes of the Metropolitan District fulfilled the criteria (142 of the HUC and 53 HET). The clinical and laboratorial characteristics of the children agreed with the reported thing in Literature. The familiar nucleus was conformed in average by 3 adults and 3 children. People drank tap water or water stored in barrels in 37 % of the families. The remaining 63 % drank boiled, filtered or commercialized water. In 2 children the symptoms appeared within the 7 days from their return to the Metropolitan area. Of 261 lumbar punctures, 54 were sent for viral isolation: 17 of them yield Non Polio Enteroviruses, 4 yield Echovirus 30 and 2 samples yield Echovirus 25. **Conclusion:** An outbreak of viral meningitis, caused by Echoviruses 25 and 30 in the Metropolitan District, was demonstrated. **Recommendations:** To maintain informed medical staff about outbreak situations, in order to be able to diminish the transmission of the virus.

Key words: Viral Meningitis. Enterovirus. Outbreak.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las infecciones por Enterovirus en niños son asintomáticas; no obstante, los enterovirus son los agentes más frecuentemente involucrados en las meningitis virales (1).

¹Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas.

²Servicio de Infectología del Hospital Elías Toro.

³Unidad de Atención al paciente. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

⁴Laboratorio de aislamiento viral. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

Posterior a un período de incubación de 3 a 6 días (2,3), se presenta la clínica de infección por enterovirus, la cual se caracteriza por tener un curso dependiente del serotipo involucrado. Los virus con mayor neurotropismo y virulencia son Echovirus 30, 7, 9 y 11; Coxsackie B5 y Enterovirus 70 y 71, existiendo reportes de secuelas neurológicas y hasta casos fatales con el serotipo 71 (4,5). Los virus con menor virulencia son Echo 4, 6 y 18, Coxsackie B3, B4 y A9 (6).

La principal vía de transmisión de los Enterovirus es la orofecal, por lo que ciertas condiciones como pobres medidas de higiene y el hacinamiento pueden facilitar la diseminación de la infección; incluso se ha determinado la presencia de enterovirus en aguas residuales tratadas que serían empleadas en la irrigación de hortalizas (7).

Mientras en los países templados los Enterovirus se caracterizan por predominar durante el verano y el otoño, en los países del trópico estos circulan durante todo el año (2).

Venezuela, ubicada geográficamente en el trópico, presenta de forma endémica la circulación de Enterovirus durante todo el año, reportándose al Ministerio del Poder Popular Para la Salud (MPPS) cercano a 1 000 casos/año de meningitis viral (8-11). Sin embargo, pudiera presentarse un aumento en el número de casos de conjugarse la circulación de un nuevo serotipo, la existencia de un mayor número de susceptibles y la pérdida de las condiciones de higiene.

Desde febrero de 2007, en los hospitales Universitario de Caracas (HUC) y Elías Toro (HET) se detectó un aumento en el número de pacientes ingresados con meningitis viral, reportándose durante los meses de marzo a agosto de 2007: 142 hospitalizaciones en el HUC y 60 en el HET (12,13).

Ambos hospitales están ubicados en el Municipio Libertador del Distrito Metropolitano: el HUC en la parroquia San Pedro y el HET en la parroquia 23 de Enero, siendo hospitales que pueden atender a la población que habita en los 5 municipios del Área Metropolitana de Caracas (Libertador, Baruta, Chacao, Hatillo y Sucre), con una población estimada de 3 174 034 habitantes (14).

Si bien la evolución de los niños fue satisfactoria, se quiso evaluar la procedencia de los afectados, la exposición a la misma fuente de agua, viajes a sitios en común, a fin de confirmar la existencia de un brote en el Área Metropolitana.

MÉTODO

Descripción de los hallazgos obtenidos por dos estudios realizados HUC y en el HET, en el cual se analizaron las características demográficas, clínicas, paraclínicas y epidemiológicas (zona de procedencia, contactos con casos similares, viajes 15 días previos al inicio de los síntomas, baños en piscinas o playas, fuente de la ingesta de agua de consumo y número de personas que habitan en el núcleo familiar), de los niños mayores de 1 mes de edad y menores de 12 años que egresaron con diagnóstico de meningitis aséptica, entre marzo y agosto de 2007, de los hospitales Universitario de Caracas y Elías Toro.

Análisis estadístico

Los datos fueron recolectados en fichas clínicas y la descripción de los mismos fue en medias aritméticas \pm desviación estándar (DE) y/o frecuencia.

RESULTADOS

De un total de 202 niños egresados del HUC y del HET con el diagnóstico de meningitis aséptica, 195 cumplieron con los criterios de selección de la edad y del período de estudio. De estos, 142 fueron hospitalizados en el HUC y 53 en el HET con la siguiente distribución por meses: 13 marzo, 55 abril, 63 mayo, 29 junio, 18 julio y 17 en agosto (Figura 1).

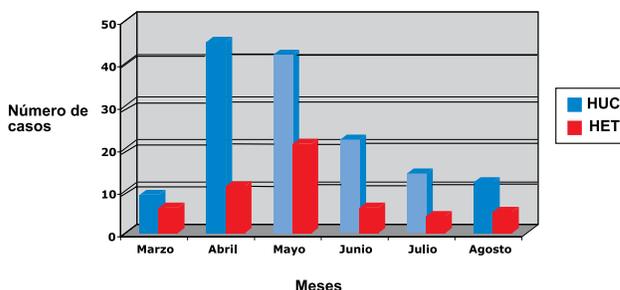


Figura 1. Distribución de los casos de meningitis aséptica en el HUC y HET por meses (marzo - agosto 2007).

La edad promedio fue 6,05 años con un rango de 1 mes a 12 años de edad. El sexo masculino representó el 51% (99/195) (Tabla 1).

Se registraron casos de meningitis viral procedente de los Municipios Libertador (en 14 de 22 parroquias), Sucre (en 3 de 5 parroquias), Baruta, Chacao y de otras áreas del Estado Miranda y de la Guaira. Las 8 parroquias del

Tabla 1

Distribución de los pacientes por grupo de edad y sexo

	Promedio de edad en años	< 1 año	1 - 4 años	5 - 9 años	10 - 12 años	Sexo femenino Nº (%)	Sexo masculino Nº (%)
HUC n = 142	6,08 ± 3,20	11 (7,7)	35 (24,6)	74 (52,1)	22 (15,4)	70 (49,3)	72 (50,7)
HET n = 53	5,98 ± 3,61	6 (11,3)	16 (30,2)	20 (37,7)	11 (20,8)	26 (49,1)	27 (50,9)
Total = 195	6,05 ± 3,32	17 (8,7)	51 (26,2)	94 (48,2)	33 (16,9)	96 (49,2)	99 (50,8)

municipio Libertador en las cuales no se registraron casos fueron: La Candelaria, Catedral, San José, Altigracia, La Pastora, Santa Teresa, San Juan y la Vega. En 27 pacientes no se precisó área de procedencia (Tabla 2 y Figura 2).

El núcleo familiar de los niños afectados estuvo conformado en promedio por 3 adultos y 3 niños. El consumo de agua fue directamente del chorro o de pipotes en el 37 % de las familias. El 63 % restante empleaba medios como el filtrado, la ebullición o la compra directa de agua comercial.

De los 195 casos de meningitis viral, 20 niños realizaron viajes dentro de los 15 días del inicio de

la enfermedad y de estos, 2 habían retornado al Distrito Metropolitano dentro de los 7 días (período de incubación). No se registró actividades en piscinas o visitas en balnearios en común.

En cuanto a la sintomatología presentada, el 73 % de los pacientes presentaron la tríada de fiebre, cefalea y vómitos (138/189). La frecuencia con la cual se presentaron la fiebre, los vómitos o la cefalea fue entre el 88 % y 90 % de los casos (Tabla 3).

El promedio de leucocitos en sangre periférica fue de $12\ 247 \pm 4\ 663 \times \text{mm}^3$ con predominio de segmentados en el 82 % de los pacientes.

Tabla 2

Distribución de los casos según área de procedencia

Nº casos (%)	Libertador (22 Parroquias)	Baruta (3 Parroquias)	Chacao (1 Parroquia)	Hatillo (1 Parroquia)	Sucre (5 Parroquias)	Otros*	Total
HUC	73	17	1	0	5	19	115
HET	34	1	0	0	2	16	53
Total	107 (63,6)	18 (10,7)	1 (0,6)	0	7 (4,2)	35 (20,8)	168

*Guarenas, Guatire, Cúa, Higuerote, San Antonio de Los Altos, La Guaira
Procedencia desconocida: 27

Tabla 3

Sintomatología de los niños con meningitis viral

	Cefalea (%)	Fiebre (%)	Vómitos (%)	Fotofobia (%)	Somnolencia (%)	Irritabilidad (%)	Convulsiones (%)	Diarrea (%)
HUC	122/137 (89,0)	120/136 (88,2)	120/136 (88,2)	28/142 (19,7)	6/136 (4,4)	3/136 (2,2)	3/142 (2,1)	7/142 (4,9)
HET	46/53 (86,8)	48/53 (90,6)	50/53 (94,3)	5/53 (9,4)	6/53 (11,3)	9/53 (16,9)	2/53 (3,8)	1/53 (1,9)
Total	168/190 (88,4)	168/189 (88,9)	170/189 (89,9)	33/195 (16,9)	12/189 (6,3)	12/189 (6,3)	5/195 (2,6)	8/195 (4)

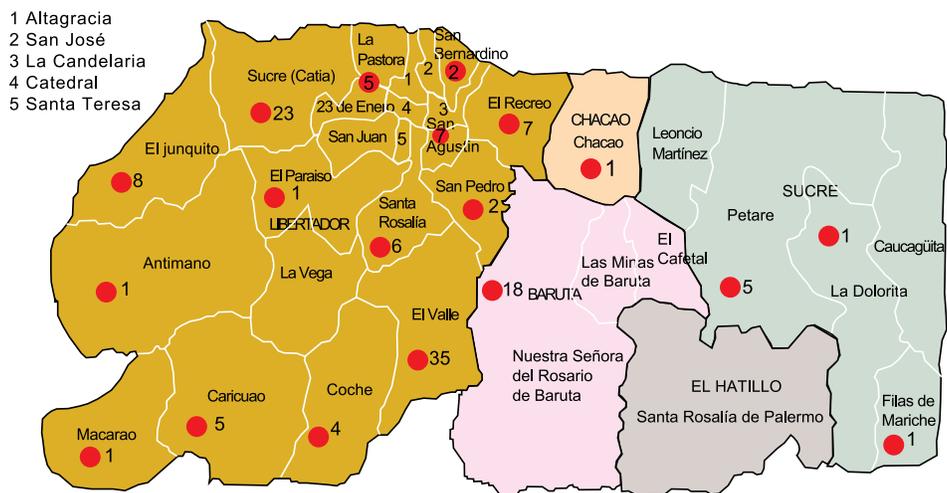


Figura 2. Número de casos de meningitis viral por parroquias (el círculo señala el número de casos)

Se realizaron un total de 261 PL (194 en HUC y 67 en el HET) con un promedio de celularidad de $177,74 \pm 252,89 \text{ mm}^3$. De éstas, se recibieron resultados virológicos de 54 muestras de LCR (27,7 %): En 23/54 hubo aislamiento de Enterovirus no polio (42,5 %) pudiendo identificarse, por métodos de neutralización en placa, 4 Echovirus 30 y 2 Echovirus 25. Del resto de las muestras 49 no fueron enviadas para su estudio virológico y 92 mostraron fallas en algún eslabón del transporte, la conservación o por muestra insuficiente para el estudio virológico.

Además se realizó la determinación de aislamiento viral en hisopado faríngeo a 12 niños, con aislamiento de Enterovirus no polio en 4/12, tres de las cuales correspondieron a pacientes en los cuales el aislamiento en LCR fue negativo.

El promedio de hospitalización fue de $4,7 \pm 2,4$ días.

DISCUSIÓN

Desde que se iniciaron los primeros casos de meningitis viral en el mes de febrero de 2007, se detectó un incremento de los casos de niños hospitalizados por meningitis viral en ambos hospitales, alcanzando un pico máximo en los meses de abril y mayo para comenzar un descenso progresivo, pero manteniéndose por encima del número esperado por mes (15).

La presentación clínica de los casos de meningitis viral fue similar en ambos hospitales sin predominio de uno u otro sexo, afectando en su mayoría a niños entre 5 y 9 años de edad.

Con excepción del área noreste del Distrito Metropolitano, se registraron casos en los cuatro

puntos cardinales de esta unidad geopolítica e incluso en ciudades con las cuales colinda (al norte con la Guaira; al sur con San Antonio de los Altos y Cúa; al este con Guarenas, Guatire e Higuerote). No se reportaron pacientes procedentes de las parroquias del noreste del municipio Libertador y de la parroquia La Vega (al oeste del municipio Libertador), debido a la existencia de dos grandes centros de salud como lo son el Hospital "J.M. de Los Ríos" ubicado en la parroquia Santa Teresa (al noreste) y el Hospital "Miguel Pérez Carreño" al oeste del municipio, que sirven a la población de dichas parroquias.

El brote pareciera ser autóctono del Área Metropolitana y ciudades aledañas; pues en solo dos pacientes, el período de incubación pudo haberse iniciado fuera del Área Metropolitana; además esos dos casos se presentaron en el mes de agosto, mes en el cual el número de casos había descendido notoriamente, por lo que pudiera atribuirse a la diseminación del brote a otros lugares distantes.

El brote no pareciera haber tenido su origen en la fuente de suministro de agua, pues el 63 % de los niños recibían agua de calidad en sus hogares; no obstante no podemos garantizar el cumplimiento de las medidas de higiene.

Las características clínicas y de laboratorio son similares a las descritas en la literatura.

CONCLUSIÓN

Se demostró la existencia de un brote de meningitis viral en el área del Distrito Metropolitano, causado por Echovirus tipo 25 y 30. Si bien éste se caracterizó por una evolución favorable, ocasionó

la hospitalización de un número considerable de niños.

Recomendaciones

Existe la necesidad de mantener informado al personal médico ante situaciones de brote, a fin de implementar medidas que permitan:

- a. Disminuir la transmisión del virus, a través de campañas educativas encaminadas a fomentar y reforzar las medidas de higiene al máximo (lavado de manos, evitar compartir utensilios).
- b. Reducir el ingreso de pacientes, pues al tener resultado de LCR sugestivo de etiología viral en presencia de un brote, se pudiera considerar el cumplimiento del tratamiento sintomático en el hogar, en aquellos casos que su condición clínica lo permitiera.
- c. Reducir costos, pues al tener identificado el agente se disminuiría el envío de muestras para tipificación.

REFERENCIAS

1. Connolly KJ, Hammer SM. The acute aseptic meningitis syndrome. *Infect Dis Clin North Am.* 1990;4:599-622.
2. AAP. Enterovirus (Nonpoliovirus) Infections (Group A and B Coxsackieviruses, Echoviruses, and Numbered Enteroviruses). En: Pickering LK, Baker GJ, Long SS, McMillan JA, editores. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 27th edición. Elk Grove Village, ILL.; American Academy of Pediatrics; 2006.p.284-285.
3. Non-Polio Enterovirus Infections. Reviewed on September 5, 2006. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/enterovirus/non-polio_entero-sp.htm.
4. Lin T-Y, Twu S-J, Ho M-S, Chang LY, and Lee C-Y. Enterovirus 71 Outbreaks, Taiwan: Occurrence and Recognition. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(3):291-293.
5. Chang L-Y, Huang L-M, Gau SS-F, Wu Y-Y, et al. Neurodevelopment and Cognition in Children after Enterovirus 71 Infection. *N Engl J Med.* 2007;356(12):1226-1234.
6. Rotbart H. Meningitis and encefalitis. En: Rotbart H, editor. *Human Enterovirus Infections.* Washington; ASM Press; 1995.p.271-289.
7. Guastadisegni S, Porto L, Callejas D, Botero L. Enterovirus detected by PCR in the effluent of a treatment system to be employed in irrigation: Preliminary study. *Rev Tec Ing Univ Zulia.* 2002;25(1):20-25.
8. Alerta Epidemiológico 2004. www.mpps.gob.ve
9. Alerta Epidemiológico 2005. www.mpps.gob.ve
10. Alerta Epidemiológico 2006. www.mpps.gob.ve
11. Alerta Epidemiológico 2007. www.mpps.gob.ve
12. Natera I, Martín A, Garrido E, Morón D, et al. Meningitis aséptica en el Hospital Universitario de Caracas. Por publicar.
13. Valery F, Salgado J, Veitía J. Meningitis viral: Hospitalizaciones en el Hospital "Elías Toro". Por publicar.
14. Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.gob.ve/>
15. Departamento de Información de Salud- Sección de Estadística. HUC

Inmunidad humoral y celular específica, y niveles de adenosindesaminasa en niños con tuberculosis. Hospital de Niños "JM de Los Ríos". Caracas, Venezuela

Diana López¹, María Fernanda Gutiérrez², Zaida Araujo³, Lisbeth Aurenty⁴, Jacobus De Waard⁵

¹Residente de Infectología, Hospital "J.M. de Los Ríos", Caracas, Venezuela, ²Adjunto del Servicio de Pediatría, Hospital Domingo Luciani. ³Laboratorio de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela, ⁴Adjunto Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital "JM de Los Ríos", ⁵Jefe del Laboratorio de Tuberculosis: Instituto de Biomedicina. UCV. Caracas-Venezuela

PREMIO SVI, XVI Jornadas Nacionales y XII Jornadas Nororientales de Infectología, noviembre 2007

RESUMEN

La tuberculosis (TBC) constituye un problema de salud pública en Venezuela. Pese a los avances en la micobacteriología, el diagnóstico en niños continúa siendo un gran reto. **Objetivo:** Estudiar la inmunidad celular y humoral específicas y niveles de Adenosindesaminasa (ADA) en suero en niños con diagnóstico de tuberculosis y evaluar su utilidad como prueba diagnóstica. **Método:** Estudio prospectivo, diseño no experimental. Se evaluaron dos grupos (Pacientes-Controles), edades entre un mes-14 años, ambos sexos. **Pacientes:** niños hospitalizados en Hospital J.M. de Los Ríos (2004–2005), con tuberculosis activa; **Controles:** asintomáticos, radiografía de tórax normal, sin evidencia de contacto epidemiológico. Se midió reactividad de isotipos IgG, IgG1, IgG2, IgG3 e IgA en suero y la IgA secretora (IgAs) en saliva específicos contra el antígeno PPD de *M. tuberculosis*, niveles de producción de IL-12 e IL-5, (técnica ELISA); niveles séricos de ADA (Prueba de Giusti modificado). **Resultados:** Total 25 niños, 11 Pacientes y 14 Controles. Sensibilidad prueba tuberculina 45,5 %. Niveles de ADA sérica sin diferencia entre los grupos. Niveles de IgG específica e IgG2 fueron mayores en los pacientes ($P < 0,002$). Sensibilidad y especificidad para IgG2 fue de 80 % y 100 %, respectivamente. Medición IL-12 reportó sensibilidad 50 %, especificidad 85,7 %, diferencia entre los grupos significativa ($P < 0,05$). Niveles IL-5 mayores en los pacientes ($P < 0,05$), sensibilidad 44.4%, especificidad 100%. Resto de las pruebas serológicas sin diferencias entre los grupos. **Conclusiones:** Las determinaciones inmunológicas y

enzimática mostraron en general elevada especificidad con una sensibilidad variable. La determinación de IgG2 antiPPD en suero fue la prueba más sensible y específica. Niveles de ADA en suero tienen utilidad limitada debido a su baja sensibilidad.

Palabras clave: Tuberculosis. Adenosindesaminasa. Inmunidad. Sensibilidad. Especificidad.

SUMMARY

Tuberculosis (TBC) constitutes a problem of public health in Venezuela. In spite of the advances in the mycobacteriology, the diagnosis in children continues being a great challenge. **Objective:** To study the specific cellular and humoral immunity and levels of Adenosin deaminase (ADA) in serum of children with tuberculosis diagnosis and to evaluate its utility as diagnostic test. **Method:** It is a prospective study, with a nonexperimental design. Two groups were evaluated (Patients and Controls), with ages between a month-14 years, both sexes. **Patients:** children hospitalized in Hospital J.M. de los Ríos (2004-2005), with active tuberculosis; **Controls:** nonsymptomatic, normal x-ray of thorax, without evidence of epidemiologic contact. We measure reactivity of serum IgG isotypes (IgG1, IgG2, IgG3) and serum IgA, and levels of secretory IgA (IgAs) in saliva against PPD antigen of *M. tuberculosis*, levels of production of IL-12 and IL-5, (ELISA); serum levels of ADA (Giusti Modified Test). **Results:** Total 25 children, 11 patients and 14 controls. Tuberculin Test Sensitivity of 45.5 %. Serum levels of ADA without difference between the groups. Levels of specific IgG and IgG2 were greater in the patients ($P < 0,002$). Sensitivity and specificity for IgG2 were of 80 % and 100 %, respectively. Measurement IL-12 reported sensitivity 50 %, specificity 85.7 %, been significant the difference between the groups ($P < 0.05$). Greater levels IL-5 in the patients ($P < 0.05$), sensitivity 44.4 %, specificity 100 %. Rest of the serologic tests without differences between the groups. **Conclusions:** The immunological

¹Residente de Infectología, Hospital "J.M. de Los Ríos", Caracas, Venezuela,

²Adjunto del Servicio de Pediatría, Hospital Domingo Luciani

³Laboratorio de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

⁴Adjunto Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital "J.M. de Los Ríos".

and enzymatic determinations showed in general high specificity with a variable sensitivity. The determination of antiPPD IgG2 in serum was the most sensible and specific test. Levels of ADA in serum have a limited utility due to their low sensitivity.

Key words: Tuberculosis. Adenosin deaminase. Immunity. Sensitivity. Specificity.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de tuberculosis (TBC) en Venezuela es moderada en relación con otros países latinoamericanos. Para el año 2001 la tasa estimada de incidencia de TBC alcanzó 25 por cada 100 000 habitantes (1-4).

El diagnóstico de tuberculosis en los niños es complejo, desde el punto de vista clínico, los síntomas son inespecíficos y aunado a esto los niños no son bacilíferos, lo cual dificulta la comprobación bacteriológica (5-7). Debido a la baja probabilidad de confirmación bacteriológica de TBC en el niño, se ha aceptado que el diagnóstico debe basarse en la tríada: a) Antecedente de contacto con enfermo bacilífero, b) Positividad de la reacción tuberculínica y c) Datos clínicos y radiológicos (6-9).

En los últimos años se han empleado diferentes técnicas para mejorar el diagnóstico de TBC entre las cuales tenemos la PCR y pruebas serológicas específicas contra el *M. tuberculosis*. En general estas pruebas presentan una elevada especificidad, entre 90 % a 100 % y una sensibilidad variable, entre 50 % a 70 %; estas se han empleado con buenos resultados como examen complementario en el diagnóstico de TBC en adultos, y en el caso de los niños son pocos los estudios, pero además con resultados controversiales (10-13). Recientemente en Venezuela, se está utilizando la determinación de la actividad de la adenosin deaminasa (ADA), enzima derivada del metabolismo de las purinas, que se encuentra elevada en los exudados provenientes de pleuresías, peritonitis y meningitis tuberculosas, casos estos, en los que precisamente la comprobación bacteriológica se hace más difícil (14).

Considerando la dificultad que tiene el diagnóstico de TBC en niños, y la necesidad de contar con nuevas pruebas que nos sirvan de ayuda al diagnóstico de esta patología en niños; en el presente trabajo nos planteamos comparar diferentes metodologías para el diagnóstico de TBC en niños con la sospecha clínica y epidemiológica de enfermedad tuberculosa.

MÉTODOS

Población y grupos

Se estudió una población total de 25 niños, la cual estuvo constituida por dos grupos. 1) Paciente: 11 niños con la sospecha clínica y epidemiológica de enfermedad tuberculosa ingresados en el Hospital "J.M. de Los Ríos" entre los años 2004 - 2005. 2) Controles: 14 niños sanos provenientes de Caracas y de otras ciudades del país conformaron el grupo control. Se registró la edad, sexo, procedencia, antecedentes personales de importancia, contactos epidemiológicos con enfermedades transmisibles (particularmente TBC), presencia de cicatriz de BCG, síntomas y signos contributorios al examen físico.

Se obtuvo autorización por parte de la comisión bioética del Hospital "J.M. de Los Ríos" para la recolección de las muestras. Los representantes de los niños incluidos en el protocolo manifestaron por escrito el consentimiento de que estos participaran en el estudio.

Criterios de inclusión y exclusión de pacientes y controles

Pacientes con edades comprendidas entre un mes y 14 años, de ambos sexos, con diagnóstico basado en al menos tres de los siguientes criterios. 1. Clínico: a) Presencia de síndrome febril prolongado, b) Síndrome adenomegálico, c) Neumonías de evolución tórpida a pesar de recibir tratamiento antibiótico adecuado según grupo etario, d) Hepatoesplenomegalia, e) Pérdida de peso mayor al 10 % en el transcurso de 2 meses, f) Meningitis crónica. 2. Epidemiológico: a) Contacto intradomiciliario continuo con adulto que presente tuberculosis activa, b) Presencia de respuesta de hipersensibilidad retardada, a través de la reactividad a la prueba de la tuberculina o PPD mayor de 10 mM. 3. Radiológico: a) Adenopatía hilar o mediastinal, b) Hiperinsuflación o atelectasia, c) Consolidación alveolar, d) Densidad intersticial, e) Derrame pleural y/o cavitación. 4. Comprobación microbiológica de *M. tuberculosis*: a) Realización de BK, b) Cultivo, c) PCR para este germen. 5. Evidencia por anatomía patológica. 6. Respuesta clínica satisfactoria al instaurar tratamiento antituberculoso. Se incluyeron como controles a niños sanos asintomáticos, con radiografía de tórax normal y sin evidencia de contacto epidemiológico. Los criterios de exclusión consistieron en excluir del estudio los pacientes con diagnóstico de las siguientes enfermedades: Inmunodeficiencias congénitas, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermedades neoplásicas.

Métodos hematológicos

Se realizaron determinaciones de hematología completa, que incluyó: niveles de hemoglobina, hematocrito, conteo leucocitario y diferencial, y valores de plaquetas. Estas pruebas se llevaron a cabo en el laboratorio central del Hospital "J.M. de Los Ríos", a partir de las muestras de sangre tomadas.

Método radiológico

Se realizó Rx de tórax anteroposterior y lateral a tanto los niños pacientes como a los niños controles. El estudio se llevó a cabo en el servicio de radiología del Hospital "J.M. de Los Ríos".

Métodos microbiológicos

A las muestras de contenido gástrico, se les realizó tinción de Zielh-Nielsen (ZN) con observación microscópica directa y cultivo en Lowëstein-Jensen (LwJ) y Stonebrink (Stb) pH 6,0, con observación diaria durante al menos 8 semanas. Las pruebas se llevaron a cabo en el servicio de microbiología del Hospital "J.M. de Los Ríos".

Método molecular y enzimático

Las determinaciones de reacción en cadena de la polimerasa para *M. tuberculosis* se realizaron a partir de muestras de contenido gástrico. Se utilizaron cebadores de oligonucleótidos para la secuencia de inserción IS6110. El estudio se realizó en el Laboratorio Central del Hospital "J.M. de Los Ríos". La determinación de ADA se realizó en suero de acuerdo al método de Giusti (14). El método se llevó a cabo en el laboratorio de Tuberculosis del Instituto de Biomedicina.

Las determinaciones para el inmunodiagnóstico en suero, se realizaron en el laboratorio de Inmunología de Enfermedades Infecciosas del Instituto de Biomedicina.

Determinaciones de la respuesta humoral

Mediante la técnica de ELISA se determinaron los niveles de inmunoglobulinas específicas contra el antígeno PPD de *M. tuberculosis* de manera similar a como previamente hemos reportado (15). Los anticuerpos secundarios conjugado con peroxidasa para las subclases IgG1, IgG2 e IgG3 fueron Sheep Anti-human IgG1 AP006, Sheep Anti-human IgG2 AP007, Sheep Anti-human IgG3 AP008, The Binding Site®, UK, respectivamente.

Determinaciones de la respuesta celular

La prueba de la tuberculina o PPD se realizó de acuerdo a las normas establecidas por el

Programa Nacional de Control de Tuberculosis (4).

El procedimiento para la determinación de citoquinas se realizó mediante la técnica de ELISA tipo sándwich, utilizando para ello kits de la casa comercial DuoSet® de R&D System. Brevemente, se siguieron las instrucciones indicadas en los insertos de los kits comerciales para las citoquina IL-12 e IL-5 (Human IL-12/IL-23 p40 DY1240 o Human IL-5 DY205, respectivamente). Para la obtención de la valoración de los niveles de citoquinas se utilizó una curva estándar, la cual incluyó las concentraciones de 4 000, 1 600, 640, 256, 100, 50 y 10 pg/mL.

Método estadístico

Los valores de corte o cut off para positividad de las pruebas fueron establecidos a partir de la media más dos veces la desviación estándar. Las comparaciones se realizaron con la prueba t de Student para muestras no pareadas entre los grupos en estudio. Se calculó la sensibilidad y especificidad para cada método.

RESULTADOS

El promedio de edad en el grupo de pacientes fue de $5,2 \pm 3,6$ años y en el grupo control de $6,6 \pm 2,4$ años. En cuanto a la distribución por sexo en el grupo de pacientes, 4 fueron del sexo masculino (36 %) y 7 de sexo femenino (64 %). En el grupo control 8 fueron del sexo masculino (43 %) y 6 femenino (57 %), (Tabla 1). En cuanto a la procedencia de los niños estudiados, un 40 % de los individuos procedían de Caracas, y el resto de los estados, Miranda, Delta Amacuro y Guárico.

Los síntomas referidos con mayor frecuencia en el grupo de pacientes fueron, fiebre en el 100 % de los casos, y en forma de síndrome febril prolongado en 72,7 % de estos. En segundo lugar acusaron tos en 81,8 % de los casos. Otros síntomas referidos fueron pérdida de peso (54,5 %), decaimiento (45,5 %) y masa en cuello (adenopatía) en un solo caso que representaría un 9 % del grupo de pacientes.

Estudios hematológicos

Los niveles de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) fueron significativamente más bajos en el grupo de pacientes (Hb: $9,1 \pm 1,6$ Hto: $29,3 \pm 4,4$) en comparación con el grupo control (Hb: $11,6 \pm 1,5$ y Hto: $35,1 \pm 4,9$) ($P < 0,0005$ y $P < 0,01$ respectivamente). No se encontraron diferencias significativas al comparar los valores de glóbulos

blancos ($8\ 725,0 \pm 2963,2$ y $8\ 142,8 \pm 2\ 747,0$, respectivamente) ni para el conteo plaquetario ($384,8 \pm 118,9$ y $367,7 \pm 84,6$, respectivamente) (Tabla 1).

Pruebas microbiológicas

En cuanto a las pruebas bacteriológicas realizadas, BK y cultivo para *M. tuberculosis* en muestra de contenido gástrico, no se encontraron pruebas positivas para ninguno de los pacientes

estudiados (Tabla 1).

Contacto epidemiológico, prueba de la tuberculina y vacunación con BCG

Sólo se pudo corroborar el contacto epidemiológico en 38,5 % de los casos, siendo este en el 100 % de los casos, un familiar que convivía con el niño. La prueba de PPD mostró una sensibilidad de 45,5 %. La prueba no se

Tabla 1

Valores hematológicos, bacteriológicos y radiológicos de los niños pacientes y controles

Parámetro	Paciente	Control	P
Edad	5,2 ± 3,6	6,6 ± 2,4	NS
Masculinos (%)	64,0	43,0	NS
Femeninos (%)	36,0	57,0	NS
PPD+ (%)	45,5	NR	
Bacteria + (%)	0	0	
Bacteria+ y Cultivo+ (%)	0	0	
Rayos X patológico (%)	1 00	0	
Hb (g/dL)	9,14 ± 1,6	11,6 ± 1,5	< 0,0005
Hto (%)	29,34 ± 4,	35,14 ± 4,	< 0,01
GB (x 10 ³)	8 725,0 ± 2963,2	8 142,8 ± 2 747,0	NS
Linfocitos (%)	50,3 ± 22,2	40,4 ± 10,1	NS
Neutrófilos (%)	4 8,5 ± 21,7	55,8 ± 10,8	NS
Plaquetas	384,8 ± 118,9	367,7 ± 84,6	NS

Valores expresados en media aritmética ± desviación estándar, P= valores calculados por la prueba de t de Student. Hb: Hemoglobina, Hto: Hematocrito, GB: Glóbulos blancos. NS: no significativo.

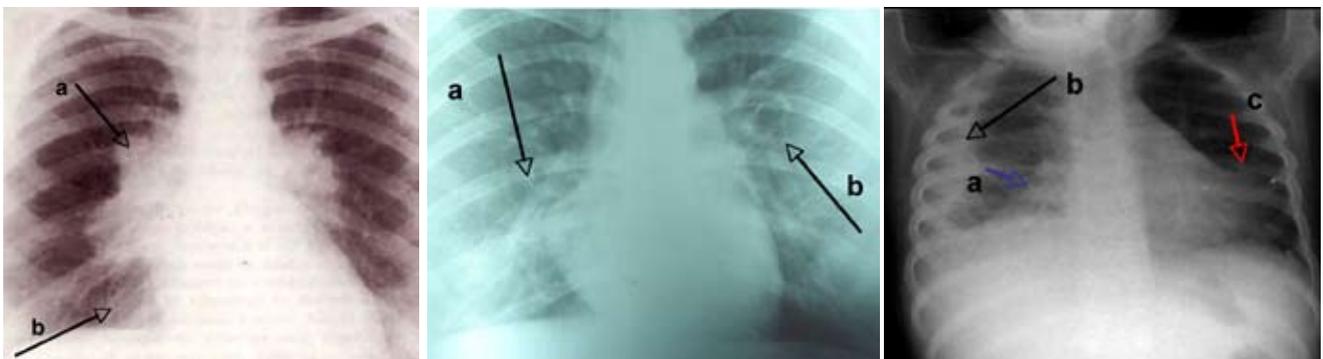


Figura 1. (1A) Radiología de paciente que presenta ensanchamiento mediastinal bilateral a predominio derecho secundario a adenopatías mediastinales, e imagen radiopaca que borra ambos senos cardiofrénicos con signo de la silueta positivo. (1B) Radiología de paciente que presenta un patrón alveolo intersticial bilateral con ensanchamiento mediastínico. (1C) Radiología de paciente donde se evidencia imagen radiopaca en hemitórax derecho que borra seno costodiafragmático y cardiofrénico derecho, con engrosamiento pleural mayor de 20 mm correspondiente a derrame pleural. Además se observa imagen radiopaca retráctil paracardiaca izquierda secundaria a atelectasia.

realizó a los niños controles, debido a que los representantes no estuvieron de acuerdo con la aplicación de la misma (Tabla 1). La cobertura de vacunación con BCG en la población estudiada fue de 81,8 %.

Estudio radiológico

Los resultados del estudio radiológico se muestran en la Figura 1. Las radiografías de tórax fueron patológicas en el 100 % de los casos del grupo de pacientes, observándose: Ensanchamiento mediastinal bilateral a predominio derecho secundario a adenopatías mediastinales, e imagen radiopaca que borra ambos senos cardiofrénicos con signo de la silueta positivo (Figura 1A). Patrón alveolo intersticial bilateral con ensanchamiento mediastínico (Figura 1B). Se evidenció imagen radiopaca en hemitórax derecho que borra seno costodiafragmático y cardiofrénico derecho, con engrosamiento pleural mayor de 20 mm correspondiente a derrame pleural, además se observa imagen radiopaca retráctil paracardíaca izquierda secundaria a atelectasia (Figura 1C).

Prueba molecular

Se realizó PCR en muestra de contenido gástrico en 8 de los 11 pacientes (72,7 %), 1 muestra resultó positiva, lo cual corresponde a un 12,5 % de sensibilidad. La especificidad de la prueba no se obtuvo, pues éticamente no se justifica tomar este tipo de muestras en niños sin sintomatología (Tabla 2).

Tabla 2

Comparación de sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas estudiadas

Marcador	Sensibilidad	Especificidad
PPD (%)	5,45	NR
IgG anti-PPD (%)	66,6	100
IgG1 anti-PPD (%)	0	85,7
IgG2 anti-PPD (%)	80,0	100
IgG3 anti-PPD (%)	50,0	100
IgA anti-PPD (%)	11,1	100
IL-12 pg/mL	50,0	85,7
IL-5 pg/mL	44,4	100
PCR (%)	12,5	NR
ADA (DO)	30	100

NR: No realizado

Método enzimático

El punto de corte o cut off fue 63,7 para el método de ADA; no se encontró diferencias significativas al comparar las medias de los valores de las concentraciones séricas de ADA entre los grupos de pacientes (54,5 ± 34,3) y controles (31,6 ± 16,0), (Figura 2). De los 10 pacientes estudiados, sólo 2 fueron positivos, por lo que el método mostró una sensibilidad de 30 % y especificidad de 100 % (Tabla 2).

Determinación de anticuerpos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de los valores de las densidades ópticas (DO) obtenidas de las reactividades del isotipo IgG contra el antígeno PPD entre los grupos de pacientes (0,454 ± 0,134) y controles (0,238 ± 0,036), P<0,002 (Figura 3). El punto de corte o cut off fue de 0,310; 6 de los 9 pacientes presentaron reactividad del isotipo

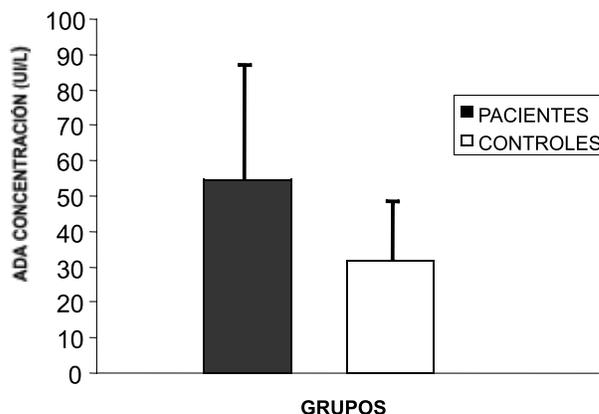


Figura 2. Media ± Desviación estándar de las concentraciones de Adenosin desaminasa (ADA). Grupo de pacientes (■) y Grupo de controles (□).

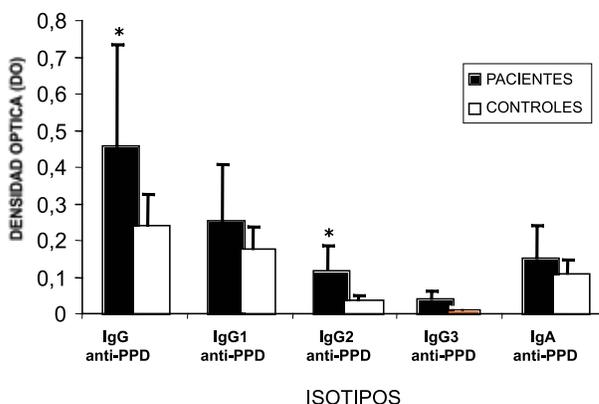


Figura 3. Media ± Desviación estándar de las densidades ópticas de la reactividad de los isotipos IgG, subclases de IgG (IgG1, IgG2 e IgG3) e IgA contra el antígeno PPD. Grupo de pacientes (■) y Grupo de controles (□). * Significancia estadística entre los grupos.

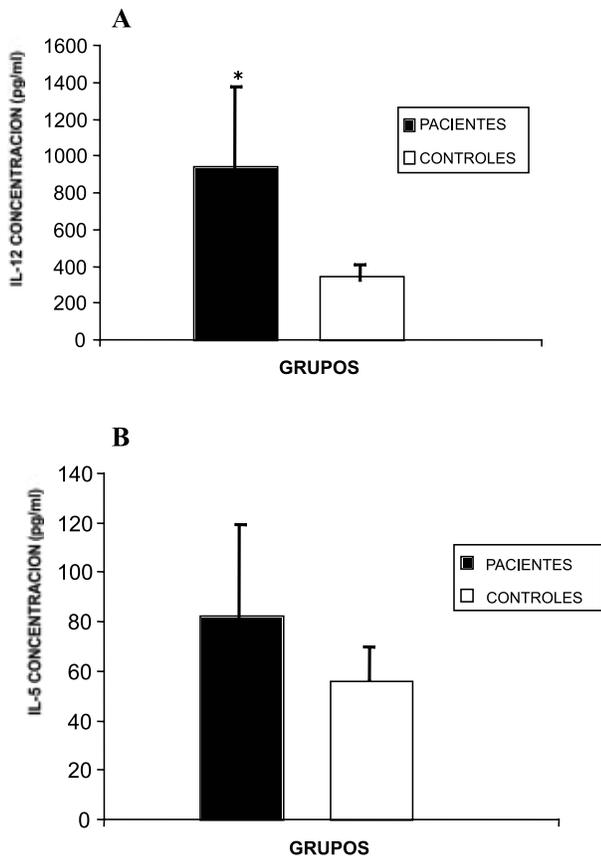


Figura 4. Media \pm Desviación estándar de las concentraciones de las citoquinas IL-12 (4A) e IL-5 (4B). Grupo de pacientes (■) y Grupo de controles (□).

* Significancia estadística entre los grupos.

IgG frente al antígeno PPD, lo cual correspondió a una sensibilidad de 66,6 %, mientras que la especificidad fue de 100 % (Tabla 2).

Para el isotipo IgG1 no se encontró diferencia significativa entre las medias de las DO entre los grupos de pacientes ($0,252 \pm 0,144$) y el controles ($0,174 \pm 0,215$), (Figura 3). El cut off fue de $0,604$, no se encontró reactividad para este isotipo entre los grupos estudiados, por lo que la sensibilidad de la prueba fue nula, sin embargo, la especificidad fue de 100 % (Tabla 2).

Para la IgG2 anti PPD, se encontró diferencia significativa al comparar las medias de las DO entre los grupos de pacientes ($0,113 \pm 0,072$) y controles ($0,035 \pm 0,009$), $P < 0,02$, (Figura 3). El cut off fue $0,053$, 8 de los 10 pacientes presentaron reactividad IgG2 anti PPD; mientras que entre los controles, ninguno estuvo por encima del cut off establecido. El método mostró una sensibilidad de 80 % y especificidad de 100 %, (Tabla 2).

En el caso de la IgG3 contra PPD no hubo diferencia significativa entre las medias de las DO entre los grupos de pacientes ($0,038 \pm 0,036$) y controles ($0,010 \pm 0,008$), (Figura 3). El cut off fue

$0,026$, 3 de los 6 pacientes presentaron reactividad IgG3 anti PPD, y ninguno del controles estuvo por encima del cut off establecido. La sensibilidad fue de 50 % y 100 % específica (Tabla 2).

Con respecto a la reactividad de IgA sérica contra PPD no se encontró diferencia entre las medias de la DO entre los grupos de pacientes ($0,130 \pm 0,091$) y controles ($0,108 \pm 0,052$), (Figura 3). El cut off fue de $0,212$. La prueba mostró una sensibilidad de 11,1 % y una especificidad de 100 % (Tabla 2).

Determinación de citocinas

Al determinar la concentración sérica de IL-12 en el grupo de pacientes se encontró que, la media fue de $933,67 \pm 858,32$; mientras que para el grupo control fue de $336,6 \pm 97$. La diferencia fue estadísticamente significativa, $P < 0,05$ (Figura 4). A partir del cut off establecido que fue de 530 pg/mL, se encontraron 5 pacientes positivos de los 10 que fueron evaluados, el método mostró una sensibilidad de 50 % y una especificidad de 85,7 % (Tabla 2).

En cuanto a la determinación de la concentración sérica de IL-5 en el grupo de pacientes, se encontró que la media fue $82,29 \pm 40,39$; mientras que para el grupo control fue de $55,6 \pm 15,0$. A partir del cut off establecido que fue de 85,6 pg/mL, se encontraron 4 pacientes positivos de los 9 que fueron evaluados, el método mostró una sensibilidad de 44,4 % y una especificidad de 100 % (Tabla 2).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se encontró que entre los pacientes, los tres síntomas más frecuentes fueron en orden de frecuencia: fiebre (incluyendo síndrome febril prolongado), tos y pérdida de peso, lo cual coincide con la mayoría de los trabajos publicados, por lo que estos síntomas continúan siendo pilares fundamentales sobre los cuales debería reposar la sospecha clínica (7,16-21). La radiografía de tórax fue patológica en todos los pacientes, lo cual demuestra su importancia como criterio fundamental en el diagnóstico de tuberculosis, especialmente en niños donde otras evidencias más directas de esta enfermedad son difíciles de obtener (22,23).

Se encontraron niveles bajos de hemoglobina y hematocrito en el grupo de pacientes; este hallazgo podría corresponderse con el hecho de que la TBC es una enfermedad crónica que puede comprometer casi a cualquier órgano, así como con el bajo nivel socioeconómico de los niños estudiados (23).

No hubo confirmación microbiológica en ninguno de los casos. Una explicación podría ser el hecho de que los niños por norma general no son bacilíferos, aunado está también el tipo de muestra utilizada, contenido gástrico, donde el ácido local compromete parcialmente la supervivencia del germen, además la técnica de recolección de dicha muestra es compleja y no siempre es llevada a cabo de manera apropiada lo que disminuye más aún la sensibilidad de la prueba (9,24). Similar situación se ha reportado con la demostración del *M. tuberculosis* por PCR, con el agravante que en las vías digestivas existen micobacterias saprofitas que tiene una constitución genética similar al *M. tuberculosis* lo que aumenta la posibilidad de falsos positivos comprometiendo la especificidad de la prueba (24). La prueba de PCR reportó una sensibilidad baja, de 12,5 %.

Las pruebas inmunológicas mostraron ser más sensibles, la prueba de IgG2 anti PPD mostró la mayor sensibilidad (80 %), seguida de los niveles de IL-5 (44,4 %), ambas con una especificidad de 100 %; lo cual significa que la prueba de IgG2 antiPPD en suero detectó el mayor número de pacientes con la ventaja adicional de no dar falsos positivos. Ha sido reportado que la combinación de antígenos e isotipos mejora la sensibilidad y especificidad de las pruebas para el diagnóstico serológico de TBC (15,25-30), sin embargo, nosotros no encontramos aumentar la sensibilidad realizando combinaciones de las reactividades de los isotipos estudiados, probablemente se pueda conseguir utilizando otros antígenos.

ADA mostró una sensibilidad baja (30 %) con una especificidad elevada (100 %), esta aumentada especificidad no se corresponde con estudios realizados en adultos, donde la determinación de la enzima en suero no ha sido confiable por ser muy poco específica⁽³¹⁻³³⁾. Está reportado que en el caso de la tuberculosis pleural, la comprobación de un nivel de 40 U/L o más es de alto valor diagnóstico especialmente si se combina con la medición de las isoenzimas 1 y 2 y la relación entre ellas (31-33).

Finalmente, a pesar de que una de las limitantes de este estudio fue el número de pacientes y controles evaluados, los resultados nos permiten sugerir que el serodiagnóstico con IgG2 contra PPD por presentar una alta sensibilidad y especificidad puede ser una herramienta útil en el diagnóstico de TBC en niños criollos de Venezuela con sospecha clínica y epidemiológica de enfermedad tuberculosa.

REFERENCIAS

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA. 1999;282:677-686.
2. Sudre P, ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: A global overview of the situation today. Bull World Health Organ. 1992;70:149-159.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. Geneva: WHO; 2003.
4. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Seminario Técnico-Administrativo 2000. Caracas: Programa Integrado de Control de la Tuberculosis; 2000.
5. Ward LJ, Hughes SE, Grabau JC. The evaluation of school-based contact investigations in New York State. J Public Health Manag Pract. 2004;10(4):308-315.
6. Kabra SK, Lodha R, Seth V. Some current concepts on childhood tuberculosis. Indian J Med Res. 2004;120(4):387-397.
7. Nelson LJ, Schneider E, Wells CD, Moore M. Epidemiology of childhood tuberculosis in the United States. Pediatrics. 2004;114(2):333-341.
8. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8(5):636-647.
9. Donald PR. Childhood tuberculosis: Out of control? Curr Opin Pulm Med. 2002;8(3):178-182.
10. Kabra SK, Lodha R, Seth V. Tuberculosis in children-What has changed in last 20 years? Indian J Ped. 2002;69(13):5-10.
11. Butt T, Ahmad RN, Sami SY. An update on the diagnosis of tuberculosis. Jour Coll Phy Surg. 2003;13(12):728-734.
12. Pfaller MA. Application of new technology to the detection, identification, and antimicrobial susceptibility testing of mycobacteria. Am J Clin Pathol. 1994;101:329-337.
13. Promkiamon B. Comparison of various diagnostic tests in tuberculous pleuritis. Thorac Soc Thai News. 1997;6: 5-9.
14. Giusti E. Adenosine Deaminase. En: Bergmayer HU, editores. Methods of enzymatic analysis. 2ª edición. Nueva York: Academic Press Inc; 1974.p.1092-1099.
15. Araujo Z, de Waard J H, Fernández de Larrea C, et al. Study of the antibody response against Mycobacterium tuberculosis antigens in Warao Amerindian children in Venezuela. Mem Inst Oswaldo Cruz 2004;99:517-524.
16. Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesselink AC, Schaaf HS, Beyers N. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child. 2005 Nov;90(11):1162-5. Epub 2005 Aug 30.
17. Basta PC, Coimbra CE, Escobar AL, Santos RV. Epidemiologic aspects of tuberculosis in the Surua Indians, Brazilian Amazon. Rev Soc Bras Med Trop. 2004;37(4):338-342.
18. Adonis Koffy L. Análisis of the diagnostic criteria used in childhood tuberculosis. Bull Soc Pathol Exot. 2004;97(2):127-128.
19. Che D, Caihol J, Campes C, Decludt B. Epidemiology of tuberculosis in Ile de France in 2001. Rev Mal Respir.

- 2004;21(2Pt1):272-278.
20. Salgueiro M, González J, Zamarron C, Pombo M. Tuberculosis in Santiago de Compostela from 1999 to 2002. *An Med Interna*. 2004;21(5):215-222.
 21. Marais B, Gie R, Schaaf H, Hesselning A. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(3):278-285.
 22. Gray JW. Childhood tuberculosis and its early diagnosis. *Clin Biochem*. 2004;37(6):450-455.
 23. Fernández de Larrea C, Fandiño C, López D, del Nogal B, Rodríguez N, Convit J, et al. Tuberculosis en menores de 15 años en la población Warao, Venezuela. *Invest Clin*. 2002;43(1):35-48.
 24. Bahamman A, Choudhri S, Long R. The validity of acid-fast smears of gastric aspirates as an indicator of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3:62-67.
 25. American Thoracic Society. Diagnostic Standard and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1376-1395.
 26. Niculescu D, Stefanoiu V, Stavri H, Teodor I, Calin C, Teodor M. Serodiagnosis of extrapulmonary tuberculosis by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Tuberc Lung Dis*. 2000;80:131-140.
 27. Demkow U, Zielonka TM, Strzalkowski J, Michalowska-Mitezuk D, Augustynowicz-Kopec E, Bialas-Chromiec B, et al. Diagnostic value of IgG antibody levels against 38kDa mycobacterial antigen. *Vojnosanit Pregl*. 2002;59:23-28.
 28. Sant Anna CC, Fonseca LS, Feres Saad MH. Relationship between serological diagnosis and severity of pulmonary tuberculosis in children. *Soc Bras Med Trop*. 201;34(6):531-535.
 29. Imaz MS, Comino NA, Zerbine E, Sequeiro MD, et al. Evaluation of the diagnosis value of measuring IgG, IgM and IgA antibodies. *Int J Tub L Dis*. 2001;5(11):1036-1043.
 30. Sanchez M. Serodiagnosis in pulmonary tuberculosis. Clinical evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:763-767.
 31. Gakis C. Adenosine deaminase in pleural effusions. *Chest*. 1995;107:1772-1773.
 32. Valdés L, Álvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy: A study of 254 patients. *Arch Intern Med*. 1998;158:2017-2021.
 33. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanaraweewong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis. *Chest*. 1999;116:97-103.

Profilaxis antirretroviral en 80 embarazadas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana

Ana Carvajal¹, Maribel Morillo¹, José López Mora², Elinor Garrido³, Alberto Aché⁴, Ana Ferreira², Gustavo Salazar², Marisela Silva¹, Adayza Figueredo¹, Napoleón Guevara¹, Martín Carballo¹, Benitez Gidder², Carolyn Redondo¹, María E Landaeta¹, Alejandro Schuller, María Josefina Núñez¹, Amando Martín², María Elena Guerra⁵

Hospital Universitario de Caracas (HUC). Universidad Central de Venezuela (UCV)

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores epidemiológicos y la profilaxis antirretroviral utilizada en embarazadas seropositivas al virus de inmunodeficiencia humana.

Materiales y métodos: El siguiente es un estudio descriptivo, se revisaron 80 historias clínicas (82 embarazos con 83 recién nacidos), que fueron evaluadas en el HUC entre el año 1999 y 2004, se analizaron variables epidemiológicas que se recogieron en un protocolo de recolección de datos que incluían: edad, diagnóstico de virus de inmunodeficiencia humana, modo de adquisición del virus de inmunodeficiencia humana, inicio y tipo de profilaxis antirretroviral utilizada en la madre y el recién nacido, modo de culminación del embarazo, carga viral, linfocitos TCD4+, infecciones oportunistas y/o neoplasias, transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana y malformaciones congénitas, entre otros. Las variables se recogieron en un protocolo de recolección de datos. Para el análisis y descripción de los datos se utilizó el programa Epi Info 5. **Resultados:** La mayoría de las pacientes se encontraban en las edades de 20-29 años edad: 52 (63 %). El diagnóstico de virus de inmunodeficiencia humana se realizó durante el embarazo en el 62 % de los casos, 69,5 % de las pacientes eran amas de casa, el promedio del conteo de linfocitos TCD4+ al finalizar la profilaxis antirretroviral fue de 527,6 células/mm³ y el de la carga viral fue de 150,24 copias por mm³.

En el 91,5 % (75/82) de los casos se indicó profilaxis antirretroviral en la etapa prenatal, en la culminación del embarazo y en el recién nacido, 12,5 % casos no lo recibieron. El esquema de ZDV, LMV NFV, 57 (76 %) fue el más utilizado.

De las embarazadas que recibieron la profilaxis prenatal en 49,3 % no se documentó transmisión vertical (PCR-DNA-VIH1 del niño negativo, seguimiento > de 6 meses), en 29,3 % no se ha documentado transmisión vertical, (PCR-DNA-VIH1 del niño negativo a los tres meses), 15 madres se perdieron del control. Se observó una importante asociación con los valores de linfocitos TCD4+ posprofilaxis antirretroviral y la profilaxis antirretroviral en el prenatal con la negatividad del PCR en el niño, P: 0.00001 y P: 0.001 respectivamente. Las drogas antirretrovirales en general, fueron bien toleradas. Se documentó infección en un caso de 8 (12,5 %) embarazos que no recibieron profilaxis antirretroviral en el prenatal. Cesárea electiva fue realizada en 63, 76,8 %. No se observaron muertes maternas ni en el recién nacido. Prematuridad no fue observada. Se ofreció consejería en el 62,5 % de las madres sobre los cuidados bucales en los niños. **Conclusión:** Profilaxis antirretroviral altamente efectiva para prevenir la transmisión vertical por virus de inmunodeficiencia humana fue utilizada en la mayoría de los embarazos, no observándose ninguna infección, se observó asociación entre la profilaxis antirretroviral prenatal y valores de linfocitos TCD4 + mayor de 500 células con PCR negativo en el niño. Se documentó infección en 12,5 % de los embarazos que no recibieron profilaxis antirretroviral prenatal.

Palabras clave: Embarazo. VIH. Profilaxis antirretroviral.

SUMMARY

A descriptive study was undertaken of 82 pregnant women HIV and 83 newborns. Of these women, 69.5 % were housewives and 63 % with ages between 20-29 years. HIV diagnosis was carried out during pregnancy on 62.0 % of them, with average CD4 and VC (viral load) counts after treatment of 527.4 cells/mm³ and 150.24 copies/mm³ respectively. Prenatal treatments was administered to 91.5 % of cases, the combined treatments with ZDV, LMV and NFV were administered

¹ Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto. HUC. UCV

² Cátedra de Ginecología y Obstetricia. HUC.UCV.

³ Pediatría Médica Infecciosa. HUC.UC.

⁴ Universidad Central de Venezuela.

⁵ Facultad de Odontología. UCV.

to 76 % of cases. All treatments were well tolerated. Of those who received prenatal treatment, no vertical transmission (VT) was documented in 49.3 % of cases after 6 months of follow-up, nor in 29.3 % of cases after 3 months of follow-up. 15 women were lost to follow-up. An important association (P: 0.001) was documented for those women who received prenatal antiretroviral treatments that resulted in non-vertical transmission in newborns.

Infection in a case of 8 (12,5 %) pregnancies was documented that did not receive prophylaxis in the prenatal. Caesarean elective it was made in 63 (76,8 %). Maternal deaths were not observed nor in new born. Prematuridad was not observed. Council 62,5 % of the mothers was offered on the bucal cares in the children.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para finales del año 2006; vivían en el mundo 40 millones de personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), de ellas casi 50 % eran mujeres; observándose una feminización de la enfermedad, con la consiguiente infección en las embarazadas y en los niños debido a la transmisión vertical (1).

Connor y col. el año 1994, demostraron por primera vez la efectividad de la Zidovudina (ZDV) en la prevención de la transmisión vertical del VIH (ACTG 076), en ese estudio se indicó la ZDV desde las semanas 14 -34 en la etapa prenatal, en la culminación del embarazo y en el recién nacido, observándose una disminución en la tasa de transmisión vertical cercana al 70 % (2). El estudio Tailandés demostró el beneficio de la ZDV aún en semanas tardías del embarazo (3), el estudio Petra, primer estudio de terapia combinada, (ZDV más Lamivudina, 3TC), mostró que el mayor éxito se obtiene cuando las drogas ARVs se usan en las tres etapas: prenatal, culminación del embarazo y recién nacido (4). En el estudio HIVNET 012, se utilizó Nevirapina (NVP), en dosis única, en la madre durante el trabajo de parto y en el recién nacido; con una eficacia en reducir la transmisión vertical del VIH en un 50 % (5), lo cual la hace atractiva en países sumamente deprimidos como los de África sub-sahariana.

En los países desarrollados gracias al uso de drogas ARV durante el embarazo, cesárea electiva y otras intervenciones como sustitutos de la leche materna, se ha logrado disminuir significativamente la transmisión vertical del VIH, obteniéndose tasas de transmisión menor a 2 % (6), sin embargo, existe una gran brecha con respecto a los países de recursos limitados

donde un porcentaje importante de mujeres embarazadas infectadas con el virus; no tienen acceso a tratamiento ni a otras estrategias destinadas a disminuir la transmisión vertical (1,7).

MATERIALES Y MÉTODOS

El siguiente es un estudio retrospectivo, descriptivo; en el cual se revisaron 80 historias clínicas que correspondían a 82 embarazos con 83 recién nacidos, un embarazo gemelar, evaluadas en el HUC entre los años 1999 – 2004. Se analizaron variables epidemiológicas recogidas en un protocolo de recolección de datos que incluían: edad, diagnóstico de VIH, modo de adquisición del VIH, inicio y tipo de profilaxis ARV utilizada en la madre y el recién nacido, modo de culminación del embarazo, carga viral (CV), linfocitos TCD4+, infecciones oportunistas y/o neoplasias, transmisión vertical del VIH y malformaciones congénitas, entre otros.

La atención de las pacientes fue realizada en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto (SEIA) y en el Servicio de Obstetricia del HUC, las drogas antirretrovirales (ARVs) fueron suministradas por el Ministerio de Salud, el seguimiento de los niños se realizó en Pediatría Médica infecciosa del HUC, las madres recibieron consejería sobre los cuidados bucales que deben realizarse en los niños expuestos a las drogas antirretrovirales durante el embarazo por profesionales de odontología del Centro de atención de pacientes con enfermedades infecto contagiosas de la Facultad de Odontología de la UCV.

Se utilizó el programa Epi Info versión 5 para el análisis estadístico, tomando en cuenta los embarazos totales (n = 82)

RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes fue de 23,91 años, con una desviación estándar de 6,07, el grupo mayor estuvo comprendido entre las edades de 20 - 29 años, 52 (63 %), seguido por las de 15-19 años, 12 (14,6 %). Tabla 1.

El diagnóstico de infección de VIH en estas pacientes se realizó durante el embarazo en 52 casos (63.4 %), antes del embarazo en 24 (29.3 %) y después del embarazo en 6 (7,3 %) casos.

El 69,5 % de las pacientes eran amas de casa, 4,9 % estudiantes, profesionales y obreras 3 (3,7 %) cada una, una sola era trabajadora sexual no carnetizada (1 %) y 15 no especificados (18,3 %).

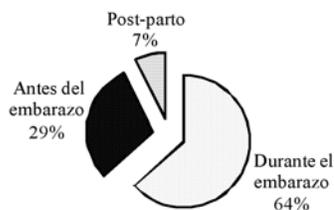


Figura 1. Infección por VIH en 82 embarazos. Distribución según diagnóstico del VIH. HUC. Enero 1999 – Diciembre 2004. Caracas. Venezuela. Fte: Cuestionario de recolección de datos.

Tabla 1

Infección por VIH en 82 embarazos. Según edad. Enero 1999-diciembre 2004

Rango de edad (años)	Frecuencia	Porcentaje
15-19	12	14,6
20-24	30	36,6
25-29	22	26,8
30-34	9	11,0
35-39	5	6,1
Total	82	100

Fuente: Protocolo de recolección de datos.

Una sola pareja sexual fue referida en el 43 % de los casos, dos parejas sexuales en 39 % y más de tres parejas en 18 %. La relación sexual fue el factor de riesgo para adquirir el VIH en estas pacientes, sólo dos embarazadas tenían antecedentes de transfusión de sangre y no se pudo establecer como causa de la infección por el VIH, en un caso había antecedentes de drogadicción por vía inhalada (cocaína).

La profilaxis antirretroviral prenatal fue iniciada entre las semanas 12-19 en 45 (60 %) embarazos, entre las semanas 20 a la 28 en 19 (25,3 %), en 7 (9,23 %) después de la semana 30, en tres (4 %) fue recibida durante todo el embarazo, un caso la recibió sólo en la culminación del embarazo.

Setenta y cinco (91,5 %) embarazadas recibieron profilaxis antirretroviral en el período prenatal, en la culminación del embarazo y en el recién nacido, 7 (8,5 %) embarazadas no recibieron profilaxis antirretroviral en el prenatal, todos los recién nacidos recibieron la profilaxis antirretroviral con zidovudina por 6 semanas.

Las drogas ARVs utilizadas en la etapa prenatal fueron: combinaciones que contenían un inhibidor de proteasa (IP) en 66 (88 %) de los embarazos: ZDV, LMV y NFV en 56 casos; LOP/RIT combinado con dos análogos de nucleósidos en 8 casos y RIT, AZT, 3TC en 1 caso. Terapia combinada sin IP en 2 casos (2,6 %): NVP, AZT, 3TC y AZT, 3TC, ABC; Monoterapia con AZT en 8 (10,6 %) casos. (Figura 2).

Tabla 2

Infección por VIH en 82 embarazos. Características generales HUC. Enero 1999 – Diciembre 2004. Caracas, Venezuela

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Edad: (20 – 29 años)	52	63
Promedio: 23.91 años,		
Desviación estándar: 6,07		
Profesión (ama de casa)	57	69,5
Culminación del embarazo por		
Cesárea electiva	63	76,8
CD4 antes de la profilaxis antirretroviral		
Promedio: 396.11 cel, desviación estándar: 144,97	53	64,6
CD4 pos-profilaxis antirretroviral		
Promedio: 527,6 cel desviación estándar: 185,77	54	65,8
Carga viral antes de la profilaxis antirretroviral		
Promedio :42.730 cop ,desviación estándar: 124.617	54	65,8
Carga viral después de la profilaxis antirretroviral		
Promedio:150.24 copias, desviación estándar: 451	55	67,0
Profilaxis Antirretroviral recibida en prenatal, culminación del embarazo y en el recién nacido.	75	91,5
Tipo de profilaxis antirretroviral prenatal (en 75)		
ZDV,3TC y NFV	57	76

Fte: Cuestionario de recolección de datos

En dos pacientes la combinación de zidovudine, lamivudine y nelfinavir se cambió a lopinavir/ritonavir y dos inhibidores de la transcriptasa reversa, un caso por falla clínica y otro caso por persistir la carga viral elevada, test de resistencia en el segundo caso mostró resistencia al nelfinavir.

En general las drogas ARVs fueron bien toleradas, no hubo muertes maternas, ni en los recién nacidos.

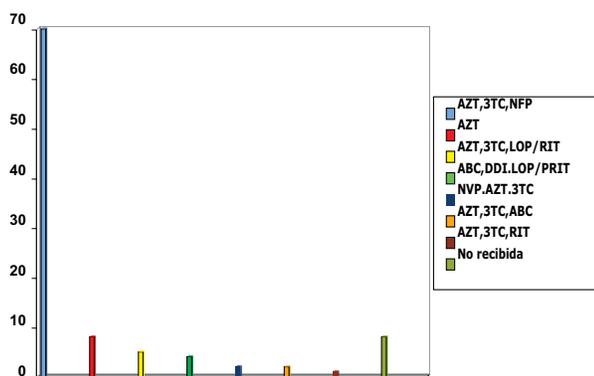


Figura 2. Infección por VIH en 82 embarazos. Distribución según profilaxis antirretroviral en la etapa prenatal. HUC. Enero 1999 – Diciembre 2004.

La droga utilizada en la culminación del embarazo fue la ZDV endovenosa en 76 casos (92,6 %); todos los recién nacidos recibieron ZDV en suspensión según el protocolo ACTG 076.(2), los niños no fueron amamantados.

La sub-población de linfocitos TCD4+ fue conocida antes de iniciar la profilaxis ARV en 53 (64,6 %), promedio: 396,11 células, desviación estándar 144,97. Después de la profilaxis ARV los valores promedio de linfocitos TCD4+ eran de 527,6 células, desviación estándar de 185,77.

La carga viral (CV) estuvo disponible en 54 (65,8 %) casos, antes de la profilaxis ARV tenía un promedio de 42 730 copias con una desviación estándar de 124 617, al finalizar la profilaxis el promedio era de 150,24 copias, desviación estándar: 451. En 47 casos los valores de CV eran menores de 50 copias por mm³.

Cuatro pacientes (5 %) tenían diagnóstico de SIDA: tres con linfocitos TCD4+ menor de 200/mm³ y un caso con una infección oportunista. Se observó patología asociada en 13 (15,8 %) de los embarazos: Pneumocistis jiroveci (anteriormente Pneumocistis carinii) 1 caso; infección respiratoria baja: 2 casos; Herpes zoster: 1 caso. El resto de las pacientes se encontraban asintomáticas.

Las complicaciones obstétricas, ginecológicas y las ITS no fueron consideradas en este estudio.

Se realizó cesárea electiva en 63 casos (76,8 %), parto vaginal en 13 (15,9 %) y cesárea de emergencia en 6 (7,3 %) (Figura 3).

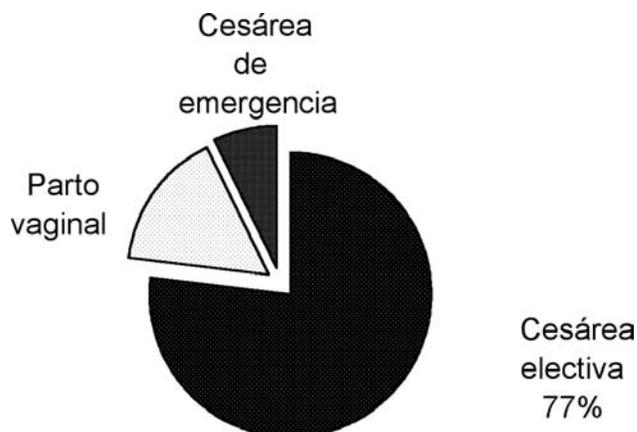


Figura 3. Infección por VIH en 82 embarazos. Distribución según culminación del embarazo. HUC. Enero 1999 –Diciembre 2004. Fte: Protocolo de recolección de datos.

Se observaron complicaciones de la cesárea en 4,3 % (3/69), dos casos con infección leve de la herida operatoria y un caso con sepsis punto de partida ginecológico; esta última paciente presentó anemia y preeclampsia; su niño fue de bajo peso, la cesárea realizada fue de emergencia.

Del total de embarazos estudiados 75 (91,5 %) recibieron profilaxis ARV en la etapa prenatal y en la culminación del embarazo, en 37 (49,3 %) no se documentó transmisión vertical (PCR-VIH del niño negativo, seguimiento mayor de 6 meses), en 22 (29,3 %) no se documentó transmisión vertical en el período de seguimiento (PCR-VIH del niño negativo a los tres meses), 15 niños se perdieron del control.

Se observó una importante asociación con los valores de linfocitos TCD4 + pos-profilaxis antirretroviral y la negatividad del PCR en el niño, con un Chi cuadrado de 68,2, 72 grados de libertad (gl), $P < 0,0001$; también se encontró una fuerte asociación entre la profilaxis ARV en la etapa prenatal y PCR negativo en el niño, con un Chi cuadrado de 15,86; 3gl y una P de 0,001; esta asociación no fue observada con el modo del nacimiento del recién nacido, ni con la carga viral ($P > 0,05$).

Profilaxis antirretroviral prenatal no fue recibida en 8 casos (8,5 %), documentándose seroconversión en un recién nacido, 12,5 % (1/8), cuya madre tenía diagnóstico de SIDA, con una subpoblación de linfocitos CD4 de 16 por mm³, la profilaxis con ZDV en el niño fue irregular.

Tabla 3

Infeción por VIH en 82 embarazos. Distribución según profilaxis antirretroviral y transmisión vertical HUC. Enero 1999 – Diciembre 2004

Embarazadas con profilaxis A-R n: 75 (91,5 %)	Seguimiento mayor de 6 meses: 37 (49,3 %): PCR –ADN VIH 1 del niño negativo Seguimiento de tres meses: 22 (29,3 %): PCR – ADN VIH 1 del niño negativo. 15 niños se perdieron del control
Embarazadas sin Profilaxis A-R n: 8 (9,5 %)	Se documentó transmisión vertical en un caso: 1 (12,5 %)

Fte: Protocolo de recolección de datos.

Tabla 4

Asociación de valores de linfocitos CD4 y profilaxis A-R prenatal con PCR –ADN VIH-1 del recién nacido

Variable	PCR-ADN VIH-1 del recién nacido	Chi cuadrado	P
Valores de CD4> de 500 células. n:54	Negativo	68,2	0,00001
Profilaxis antirretroviral recibida en etapa prenatal. n:75	Negativo	15,86	0,001

Modo de nacimiento y carga viral: P > de 0,05

Todos los niños nacieron vivos, malformación congénita fue observada en dos recién nacidos, el primer caso: conducto arterioso persistente, en un niño no expuesto a drogas antirretrovirales durante el embarazo, y el segundo caso: un niño con pie en equino varo, cuya madre recibió NFV, ZDV y ZDV después del primer trimestre del embarazo.

El 50 (62,5 %) de las madres fueron aconsejadas sobre los cuidados bucales que deben recibir los niños, como limpieza bucal adecuada y colocación de fluor, entre otros.

DISCUSIÓN

La edad de nuestras pacientes se corresponde a lo descrito por otros autores, donde la infección por el VIH en embarazadas se observa principalmente en mujeres jóvenes de 15 a 24 años de edad (1,8,9), el informe de ONUSIDA informa que las nuevas infecciones por el VIH se presentan en jóvenes y adolescentes, 50 % corresponden a mujeres (1). La mujer no solo se embaraza durante las relaciones sexuales; sino que puede adquirir una

infección de transmisión sexual (ITS) como el VIH, de allí que, todo paciente que consulte por una ITS debe realizársele seguimiento en el tiempo para descartar infección por este virus, adicionalmente debe recibir consejo sobre prácticas de sexo seguro como uso de preservativos y disminución del número de parejas sexuales.

La mayoría de nuestras pacientes eran amas de casa, estudios previos realizados en nuestro país han mostrado similar característica epidemiológica, de 125 mujeres infectadas con VIH, evaluadas en el HUC y en el Instituto de Oncología Hematológica de la UCV, más del 60 % se dedicaban a oficios del hogar (10). Las mujeres amas de casa, son vulnerables al VIH, muchas de ellas se encuentran en estado de pobreza, desempleadas o sub empleadas, subordinadas a la pareja desde el punto de vista económico y socio cultural, y por lo general carecen de capacidad para “negociar” el uso del preservativo o condón (1,11), el VIH en la mujer también se ha asociado con pocos años de escolaridad (12) y con violencia doméstica (13,14).

Similar a lo descrito por otros autores (15) el diagnóstico de VIH en nuestras pacientes se realizó principalmente durante el embarazo, esta prueba debe realizarse por lo menos en el primer y tercer trimestre o en el momento que la gestante acuda por primera vez a una institución sanitaria o a un servicio de salud reproductiva.

La estrategia “opt-out” es un método mediante el cual la prueba de anticuerpos contra el VIH se realiza en la embarazada de forma rutinaria y voluntaria a menos que ella activamente decline (16), esta prueba se diferencia del acercamiento “opt-in” en el cual la prueba se realiza de forma obligatoria. Los estudios realizados demuestran que la aproximación “opt-out” es la más exitosa y ampliamente utilizada, informándose tasas de aceptación cercanas al 100 % (17).

La relación sexual fue un factor de riesgo determinante para la adquisición del VIH en nuestras pacientes, relación sexual no protegida durante el embarazo aumenta el riesgo de coinfección del VIH y otras ITS, estas últimas pueden ocasionar considerable morbilidad en la madre, el feto y el recién nacido, los estudios han determinado que el riesgo de transmisión vertical del VIH se incrementa por estas causas (18-20), por ello, es importante su prevención, identificación y tratamiento. Una sola pareja sexual fue referida en el 43 % de nuestras pacientes, en la India 80 %-90 % de las mujeres que resultan positivas al VIH en sus controles prenatales refieren relaciones a largo plazo con una sola pareja, esa misma tendencia se ha observado en

Tailandia donde un número importante de casos se observa en mujeres casadas (1). En otros estudios el número de parejas sexuales ha sido asociado con riesgo incrementado para adquirir VIH y otras ITS (21,22).

Un solo caso de las pacientes de nuestro estudio tenía antecedentes de uso de drogas psicoactivas por vía inhalada, lo cual refleja la epidemiología del VIH en nuestro país, donde la drogadicción endovenosa no parece ser un factor importante para la transmisión del virus, a diferencia de otros países de Europa, América del Sur y Norteamérica, donde este factor puede ser relevante para la adquisición del VIH (23-25).

Más del 90 % de nuestras pacientes recibieron profilaxis ARV en el prenatal, sólo un pequeño porcentaje no la recibió; debido a que el diagnóstico se realizó en el posparto inmediato. El suministro de la terapia ARV en nuestro país es totalmente gratuito por el Ministerio del poder popular para la Salud (26), las embarazadas son consideradas de prioridad en el acceso de estos medicamentos. A nivel mundial la mayoría de las gestantes que viven con VIH, como en el África Sub Sahariana, el acceso a tratamiento antirretrovírico está limitado (1,7).

El beneficio de la profilaxis ARV en la prevención de la transmisión materno infantil del VIH se pierde cuando no realizamos el diagnóstico de VIH durante la gestación, constituyendo la falta de control prenatal la principal "oportunidad perdida" para que la embarazada infectada no reciba este beneficio (27). Garrido y col., en un estudio realizado en el HUC, en 56 pares de madres VIH + y sus niños, encontraron las siguientes "oportunidades perdidas" de profilaxis ARV en el prenatal: embarazo no controlado 40 %; diagnóstico tardío de VIH 12 %, prueba de ELISA de VIH positiva pero no indicación de profilaxis 10 %, demora en el confirmatorio 7 % (28), estos resultados indican que más de 50 % de estas mujeres no se controlaron el embarazo o lo hicieron tardíamente.

Los derechos reproductivos de las mujeres incluyen, entre otros, acceso a cuidados prenatales, acceso a las pruebas diagnósticas de VIH y de otras ITS, acceso a tratamiento de las patologías asociadas durante el embarazo, incluyendo el VIH y cuidados durante el parto (29). Una de las estrategias en la prevención de la transmisión vertical del VIH es integrar los servicios de salud reproductiva con los servicios de atención de VIH/SIDA, lo cual, facilitaría la atención de estas pacientes (30), adicionalmente los profesionales de la salud encargados del cuidado de la mujer deben estar empoderados en

lo atinente al tema de VIH. Prevención del VIH en la mujer debería ser una estrategia capital de las políticas de salud de los países, al prevenir la infección en las féminas estamos realizando prevención primaria de la transmisión vertical del VIH (31).

Las drogas ARVs de alta efectividad que se indican en la embarazada seropositiva al VIH son similares a las que se ofrecen en la mujer VIH+ no embarazada (32), tomándose en cuenta: efectos teratogénicos (33) de las drogas, farmacocinética, edad del embarazo y combinaciones potencialmente tóxicas (34).

El uso de los IP parece ser seguro en embarazadas infectadas con VIH (35), han sido asociados con prematuridad, bajo peso al nacer y eclampsia también han sido relacionados con hiperglucemia, diabetes mellitus de nuevo comienzo (36,37) y aumento de transaminasas (38); la prematuridad asociada a los IP ha sido descrita principalmente en estudios Europeos (39,40). No obstante, a pesar de los efectos descritos, los beneficios obtenidos en la disminución de la transmisión vertical sobrepasan los riesgos potenciales de estos medicamentos (41), sugiriéndose cuidados prenatales regulares para detectar estas complicaciones.

En nuestros casos, no se encontraron reacciones adversas importantes, sólo una madre presentó preeclampsia y su niño fue de bajo peso, prematuridad no fue observada, dos niños presentaron malformación congénita y sólo uno de ellos fue expuesto a drogas ARVs durante el embarazo (después de la semana 14). El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas serán objeto de otro estudio.

La profilaxis ARV preferiblemente se iniciará después del primer trimestre, en virtud que el mayor período de órgano génesis ocurre en las primeras semanas del embarazo y se desconocen los efectos potenciales de estas drogas sobre el feto; la mayoría de las drogas ARV pertenecen a la clasificación B, C y D del FDA (42), el Efavirenz ha sido reclasificado como categoría D, está contraindicada en la mujer embarazada, especialmente en el primer trimestre, ha sido asociado con malformación congénita a nivel del sistema nervioso central en animales de experimentación (42) y en niños cuyas madres recibieron inadvertidamente la droga durante la gestación (43). Las mujeres en edad fértil que reciben este medicamento deben ser aconsejadas sobre el uso de métodos de anticoncepción y la necesidad de consulta médica de emergencia si sospechan que están embarazadas.

Profilaxis ARV de alta efectividad, incluyendo un

IP en el esquema, fue recibida por la mayoría de nuestras pacientes, con muy buena adherencia a las drogas ARVs (esta última característica no fue mostrada en los resultados), probablemente el deseo de tener un niño sano influye en la mayor adherencia a los medicamentos. Zorrilla Carmen, en Puerto Rico, reportó que la adherencia a la terapia ARV en 37 mujeres embarazadas VIH+, fue mayor cuando se les comparó con 165 mujeres VIH+ no embarazadas, informando una adherencia completa en 91 % de las embarazadas VIH+ y de 70 % en las mujeres VIH+ no embarazadas (test exacto de Fisher 0,009) (44).

La combinación de ZDV, 3TC y NFV fue la más utilizada en nuestras pacientes; ha sido el IP más indicado en embarazadas infectadas con VIH (45). No obstante, su uso se ha visto seriamente afectado a raíz de la contaminación química, reportada por laboratorios Roche, en algunos lotes de este medicamento.

Las Agencias Europeas de Medicamentos el 5 de junio de 2007 (46), fueron informadas por Laboratorios Roche sobre la presencia de una contaminación química en el IP: nelfinavir (Viracept®), el éster etílico del ácido metanosulfónico, potencialmente dañino para el ADN; el cual fue detectado en algunos lotes de la mencionada droga ARV, por tal motivo Laboratorios Roche procedió al retiro inmediato de (Viracept)^R de Europa y de otros países de América Latina, incluyendo Venezuela. Estados Unidos, Canadá y Japón recomendaron el retiro del producto en septiembre de ese mismo año. Las actividades de farmacovigilancia al respecto incluyen: seguimiento a largo plazo de los niños expuestos a las drogas ARV durante el embarazo (infectados con el VIH y no infectados) con la finalidad de vigilar el desarrollo psicomotor, presencia de malformaciones congénitas y de neoplasias (47). A nivel mundial la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el principal ente encargado de la farmacovigilancia de los medicamentos, involucrándose otros actores como: médicos tratantes, sociedades científicas, farmacéuticos, comunicadores sociales, industria farmacéutica, las Organizaciones No Gubernamentales, los propios pacientes y los ministerios de salud de los países (48).

El IP: LOP/RIT, combinado con otras drogas ARV, actualmente es recomendado como primera elección en mujeres embarazadas infectadas con el VIH (32), en nuestro estudio fue el segundo IP más utilizado. Se ha observado variabilidad farmacocinética en el último trimestre del embarazo con la presentación en cápsulas de este medicamento. Los estudios con la nueva

co-formulación en tabletas de LOP/RIT durante la gestación no están disponibles, por ello, algunos expertos sugieren incrementar la dosis a 3 tabletas cada 12 horas en el último trimestre del embarazo o medir la concentración de este ARV en sangre (32).

Los datos son insuficientes para recomendar Amprenavir, Fosempranavir. Ninguna de nuestras pacientes recibió atazanavir, series de embarazadas con VIH que han recibido este medicamento muestran que ha sido bien tolerado tanto en las madres como en los niños, sin cambios en la farmacocinética durante el embarazo y en el posparto (49).

Monoterapia con ZDV se utilizó en 10,6 % de nuestros casos, esta droga es una alternativa válida en países de recursos limitados, la ZDV, en lo posible, se incluirá en el régimen de profilaxis antirretroviral escogido; pues atraviesa la barrera placentaria, y se ha comprobado su efectividad en prevenir la transmisión vertical del VIH(2). Utilizada como monoterapia es un régimen infectivo para controlar la enfermedad y se asocia con mayor desarrollo de resistencia (50). Control hematológico regular antes de la consulta prenatal o cuando el médico lo considere necesario, es esencial en embarazadas que reciben zidovudina en el esquema de profilaxis ARV, la anemia es uno de los efectos colaterales asociados a este medicamento (51).

La toxicidad mitocondrial es una de las reacciones adversas más preocupantes relacionada con el uso de drogas ARV en el embarazo; los análogos de nucleósidos tienen afinidad por la DNA gamma polimerasa mitocondrial, la cual interfiere con la replicación mitocondrial causando depleción y disfunción de la mitocondria, este severo efecto colateral parece ser poco frecuente, fue descrito por primera vez por Blanch y col. (52), el mismo puede presentarse aún en niños sero negativos que han sido expuestos a estas drogas durante el embarazo.

La toxicidad mitocondrial es mayor cuando se utiliza didanosina y estavudina simultáneamente, reportándose casos de muerte en embarazadas (34), por lo cual esta combinación debe ser evitada.

La nevirapina es el único inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido aprobado para ser usado durante el embarazo, no se recomienda cuando los niveles de linfocitos TCD4+ son mayores de 250 células por su asociación con toxicidad hepática, este efecto ha sido descrito en gestantes que reciben esta droga como parte del esquema de la profilaxis ARV en el prenatal (53), no ha sido descrito con la dosis única.

Dos embarazadas de nuestro estudio presentaron falla clínica y virológica con la combinación de ZDV, 3TC y NFV; en ambas pacientes el IP incluido en el cambio de tratamiento fue LOP/RIT, lográndose niveles de CV indetectable al final del embarazo.

Los estudios de resistencia del VIH a los ARV en embarazadas son limitados, la mayoría se han realizado en gestantes que han recibido dosis única de nevirapina (54) y más recientemente con terapia combinada (55). El embarazo es una condición formal para indicar el test de resistencia del VIH a los ARV, el acceso a este examen se dificulta en países de recursos limitados como África, Asia y América Latina. En Venezuela, las Pautas Nacionales lo recomiendan en gestantes que mantienen una carga viral de VIH detectable posterior al inicio de la profilaxis ARV y en las que cursan con carga viral detectable estando previamente indetectable (56).

Entre los factores asociados a transmisión vertical del VIH se encuentran: carga viral elevada, niveles de linfocitos CD4 bajos, no uso de drogas ARV durante el embarazo, ITS, corioamnionitis, rotura de membranas mayor de 4 horas, parto prolongado, parto vaginal; bajo peso, prematuridad y lactancia materna, entre otros (57-59).

El único caso documentado de seroconversión en nuestro estudio presentaba factores asociados a transmisión vertical del VIH: no terapia ARV en la etapa prenatal, bajo conteo de linfocitos TCD4+ e infección avanzada del VIH.

La transmisión vertical del VIH puede ocurrir intra útero, en el peri parto y por lactancia materna, estimándose que esta ocurre mayormente en el peri parto en un 60 %-70 % (60). En general, no es fácil definir el tiempo de la transmisión, especialmente si no se realiza un PCR- DNA-VIH los primeros días de vida del RN.

En las primeras semanas del embarazo la placenta puede actuar como una barrera para el virus (61), no obstante aislamiento del VIH en timo de fetos de pocas semanas de gestación son evidencias concluyentes de transmisión intra útero (62), la cual es definida si el RN tiene un PCR- DNA-VIH positivo los primeros siete días de nacido (63). Infección intra útero se ha asociado con carga viral elevada, no terapia ARV en el prenatal, prematuridad y bajo peso (64).

Micro transfusión materno-fetal durante el trabajo de parto se ha sugerido como uno de los mecanismos implicados en la transmisión vertical en el periparto o intraparto (65), de allí el efecto protector de la cesárea electiva. El parto vaginal implica mayor contacto de la piel del RN con secreciones maternas, el RN en su paso por el

canal del parto puede presentar micro abrasiones en la piel las cuales facilitan el paso del VIH; por otra parte, los estudios han demostrado que en el parto gemelar, el primer RN tiene mayor probabilidad de infectarse (66).

Los niños del presente estudio no fueron amamantados, la lactancia materna está asociada con riesgo de transmisión vertical del VIH en un 17 % a 20 % (67), el virus se ha aislado de la leche materna de la fracción celular y del sobrenadante, el riesgo por esta vía se incrementa cuando la seroconversión ocurre durante la lactancia o cuando hay presencia de infecciones en las mamas como abscesos y mastitis (68).

En países de recursos limitados los niños de madres infectadas con VIH son amantados, la no lactancia materna en esos países está asociada con mayor riesgo de desnutrición y muerte infantil por enfermedades diarreicas, además del estigma implicado por no amamantar. Los trabajos realizados en África muestran que el riesgo de transmisión es menor cuando la alimentación del niño se realiza exclusivamente con lactancia materna que cuando se utiliza alimentación mixta (69). Estudios más recientes demuestran que el uso de ARVs en la madre durante la lactancia disminuye el riesgo de transmisión vertical por leche materna (70), lo cual puede convertirse en una estrategia a utilizar en países de recursos limitados. En países con suficientes recursos la madre debe ser aconsejada sobre el uso de sustitutos de la leche, en nuestro país el Programa Nacional de VIH/SIDA suministra sustitutos de leche materna a los niños expuestos a las drogas ARVs durante los primeros 12 meses de vida (26).

Uno de los efectos de la terapia ARV es el incremento de los linfocitos TCD4+ y la disminución de la carga viral de VIH, en nuestro estudio se encontró una asociación significativa con el uso de profilaxis ARV en la etapa prenatal y valores de linfocitos TCD4+ mayores de 500 células con negatividad del PCR en el recién nacido, es de hacer notar que la gran mayoría de nuestras pacientes se encontraban asintomáticas con un promedio de linfocitos TCD4+ de 396 células antes del inicio de la profilaxis ARV. En países de recursos limitados con acceso limitado a las drogas ARVs, los niveles de linfocitos TCD4+ son utilizados para decidir esquemas "en escalación"; gestantes con niveles por debajo de 200 células, se les ofrece terapia combinada con ZDV más 3TC, o lo anterior más NVP, indicándosele dosis única de NVP a las gestantes con linfocitos TCD4+ > de 200 células (71).

La carga viral y la sub-población linfocitaria

realizada en la consulta inicial y en el seguimiento (durante el control prenatal regular) interesan para evaluar la respuesta a la profilaxis ARV, predecir el riesgo de transmisión vertical, aconsejar sobre el modo de nacimiento, indicar profilaxis contra infecciones oportunistas y recomendar test de resistencia si se considera que hay falla a los medicamentos (72,73).

Los estudios muestran que la mayoría de las embarazadas infectadas con el VIH se encuentran asintomáticas (74), de modo que no presentan evidencias clínicas que denoten enfermedades oportunistas asociadas, en general las patologías observadas en dichas pacientes no difieren de las que se observan en gestantes VIH negativas, referidas principalmente a la esfera genito urinaria, sumándose las asociadas a complicaciones obstétricas (75) y las relacionadas con el uso de las drogas antirretrovirales.

La mayoría de nuestras pacientes se encontraban asintomáticas, una de nuestras pacientes presentó un Herpes Zoster, esta infección puede ser la primera manifestación de infección por el VIH (76), las otras patologías observadas en nuestros casos, excepto la Pneumocitosis, fueron similares a las que se informan en mujeres embarazadas VIH negativas; sólo 4 de nuestros casos tenían diagnóstico de SIDA, una presentó infección oportunista por *Pneumocistis jiroveci*, en las tres restantes la condición indicadora de SIDA se relacionó con los niveles de linfocitos TCD4+ < de 200 mm³.

Profilaxis contra pneumocitosis y toxoplasmosis con trimetropin sulfa (TMP-SMZ) está indicada en toda embarazada con VIH y linfocitos TCD4+ por debajo de 200 células (77), muchos médicos rechazan esta aproximación por temor a los potenciales efectos teratogénicos de esta droga cuando es utilizada en el primer trimestre del embarazo y por la posibilidad de hiperbilirrubinemia (78) cuando es indicada en fecha cercana a la culminación del embarazo o durante el amamantamiento temprano; en todo caso, la decisión de su uso en las primeras semanas del embarazo, se realizará tomando en cuenta los niveles de linfocitos TCD4+ y la condición clínica de la paciente, de ser necesaria será indicada por el médico experto en VIH.

Infección latente por tuberculosis es otra indicación de profilaxis en embarazadas con VIH, la prueba de tuberculina (PPD) en los pacientes infectados con VIH, se considera positiva cuando la induración es mayor de 5 mm. Las embarazadas que viven en regiones de alta prevalencia de VIH y de tuberculosis están expuestas a sufrir ambas infecciones, cada una de ellas es un factor

independiente de mortalidad materna. Estudios realizados en África y la India demuestran que las embarazadas coinfectadas con VIH y tuberculosis tienen mayor riesgo de morir durante el embarazo y en el posparto (79,80).

Los reportes de enfermedades oportunistas en embarazadas con SIDA en los países desarrollados son escasos, las mujeres en edad fértil son jóvenes y presentan infección por VIH reciente o con muy pocos años de evolución, adicionalmente el acceso de la mujer en esos países a los servicios de salud, a las pruebas diagnósticas y al tratamiento ARV contribuye a un mejor control de la enfermedad (81), los estudios no han demostrado asociación del embarazo con progresión del VIH (82).

La mayoría de nuestras pacientes (> del 60 %) culminaron el embarazo por cesárea electiva (a las 38 semanas de gestación). La cesárea electiva está indicada en mujeres que tienen una carga viral de VIH por encima de 1 000 copias por mm³ y en gestantes que no cuentan con un control de carga viral en fecha cercana a la culminación del embarazo (32), la misma es un factor protector en la transmisión vertical del virus (83), evita contacto del recién nacido con secreciones vaginales maternas y si no hay rotura prematura de membranas, la embarazada culmina su embarazo con membranas intactas, el riesgo de transmisión vertical del VIH se incrementa aproximadamente en 2 % por cada hora de aumento en la duración de la rotura de membranas (84), además evita contacto potencial de la sangre materna con sangre fetal durante las contracciones uterinas en el trabajo de parto. La efectividad de la cesárea no está bien establecida en mujeres que tienen una carga viral menor de 1 000 copias por mm³, el Comité de Expertos opina que pudiera considerarse parto vaginal en embarazadas con esta condición (32), conducta que debe ser discutida con la paciente, balanceando riesgo-beneficio del procedimiento, realizando consentimiento informado y respetando el derecho de autonomía de la paciente (85). Un pequeño porcentaje de nuestras pacientes presentó morbilidad asociada a la cesárea. Marcollet A y col. en Francia, encontraron que la morbilidad posparto era más frecuente después de cesárea de emergencia (86).

Se necesitan mayores estudios en embarazadas infectadas con el VIH en nuestro país para definir: coinfección con otras ITS incluyendo coinfección con el virus de papiloma humano (VPH), progresión o no del VIH durante el embarazo, patologías asociadas e incidencia de abortos, entre otros. Es importante además, que las autoridades

sanitarias competentes establezcan las medidas y estrategias necesarias para evitar el VIH en la mujer, empoderen a los trabajadores de la salud en temas relacionados al VIH y embarazo y se redoblen los esfuerzos para que las embarazadas tengan acceso a control prenatal y por ende a las pruebas diagnósticas de VIH durante el embarazo.

CONCLUSIÓN

La profilaxis ARV altamente efectiva fue utilizada en la mayoría de los embarazos resultando exitosa en la prevención de la transmisión vertical por VIH; se observó asociación entre la profilaxis ARV prenatal y valores de CD4 mayor de 500 cel, con PCR negativo en el niño. Se documentó infección en 12,5 % de los embarazos que no recibieron profilaxis ARV en el prenatal. Dos casos de malformación congénita fueron observados, uno de ellos asociado al uso de las drogas ARV. La mayoría de nuestras pacientes se encontraban asintomáticas.

+

1. OMS, UNAIDS, Resumen mundial de la epidemia de SIDA, diciembre de 2006.
2. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med.* 1994;331(18):1173-1180.
3. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Shortcourse zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: A randomized controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9155):773-780.
4. Gray J. PETRA Trial Study Team. The PETRA study: Early and late efficacy of three short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. "Breaking the Silence", XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa - 9-14 July 2000.
5. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET012 randomised trial. *Lancet.* 1999;354(9181):795-802.
6. L Mofenson, AW Taylor, M Rogers, M Campsmith, NM Ruffo, J Clark, et al. Achievements in Public Health: Reduction in perinatal transmission of HIV Infection --- United States, 1985-2005 *MMWR.* 2006;55(21):597-603.
7. Vermund SH. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Africa. *Top HIV Med.* 2004;12(5):130-134.
8. Perry D, Reid M, Thame M, Fletcher H, Mullings A, McCaw-Binns A, et al. HIV infection seroprevalence and risk factor study among pregnant women attending the Antenatal Clinic at the University Hospital of the West Indies, Kingston, Jamaica. *West Indian Med J.* 2002;51(2):80.
9. Villalobos N. Características de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana en la región zuliana. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002;62(3):175-187.
10. Carvajal A, Castillo S, Suarez R, Sánchez M, González N. Epidemiological and clinical features in 124 HIV-infected women XII Conferencia mundial de SIDA. Ginebra. Suiza 1998.
11. López Mora JA. Aspectos clínicos y fármaco terapéuticos del VIH/SIDA en la mujer. Trabajo de ascenso en el escalafón universitario. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela, mayo 2004.
12. Millennium Project. 2004. Task Force 3 Interim Report on Gender Equality. www.unmillenniumproject.org/documents/tf3genderinterim.pdf
13. Koenig LJ, Whitaker DJ, Royce RA, Wilson TE, Ethier K, Fernandez MI. Physical and sexual violence during pregnancy and after delivery: A prospective multistate study of women with or at risk for HIV infection. *Am J Public Health.* 2006;96(6):1052-1059.
14. James N. Kiarie, Carey Farquhar, Barbra A. Richardson Grace C. John-Stewart. Domestic violence and prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 2006;20:1763-1769.
15. Dal Fabbro MM, Cunha RV, Paniago AM, Lindenberg Ade S, Freitas GM, Nogueira SA. Prospective study on the prevention of vertical transmission of HIV in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil, from 1996 to 2001. *Braz J Infect Dis.* 2005;9(1):20-27.
16. Floridia M, Ravizza M, Tamburrini E, Anzidei G, Tibaldi C, Maccabruni A, et al. Diagnosis of HIV infection in pregnancy: Data from a national cohort of pregnant women with HIV in Italy. *Epidemiol Infect.* 2006;134(5):1120-1127.
17. Breese P, Burman W, Shlay J, Guinn D. The effectiveness of a verbal opt-out system for human immunodeficiency virus screening during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):134-137.
18. Mwapasa V, Rogerson SJ, Kwiek JJ, Wilson PE, Milner D, Molyneux ME, et al. Maternal syphilis infection is associated with increased risk of mother-to-child transmission of HIV in Malawi. *AIDS.* 2006;20:1869-1877.
19. Harding A, et al. Herpes infection may increase risk of perinatal HIV Transmission. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1341-1348.
20. Kabura MN, John FN, Nduati RW, Taha TE, Gray RH. Genital tract infections and perinatal transmission of HIV. *Ann NY Acad Sci.* 2000;918:84-98.
21. Perry D, Reid M, Thame M, Fletcher H, Mullings A, McCaw-Binns A, et al. HIV infection seroprevalence and risk factor study among pregnant women attending the Antenatal Clinic at the University Hospital of the West Indies, Kingston, Jamaica. *West Indian Med J.* 2002;51(2):80.
22. Carvajal A, Aché A, Ferreira A, López Mora J, Silva M. Coinfección del VIH con otras infecciones de transmisión sexual en embarazadas Hospital Universitario de Caracas. UCV. VII Congreso Venezolano de Infectología "Dr. Belisario Gallegos" XVI. Jornadas Guayanesas de Infectología. 2006.
23. Thorne C, Newell ML. Injecting drug use in pregnant HIV-infected women in Europe. *Med Wieku Rozwoj.* 2006;10(4):1005-1016.
24. Estebanez PE, Russell NK, Aguilar MD, Béland F, Zunzunegui MV. Women, drugs and HIV/AIDS: Results of a multicentre European study. *Int J Epidemiol.* 2000;29(4):734-743.

25. Cintra AM, Caiaffa WT, Mingoti SA. Characteristics of male and female injecting drug users of the AJUDE-Brasil II Project. *Cad Saude Publica*. 2006;22(4):791-802.
26. Programa Nacional de ITS y VIH/SIDA. Ministerio del poder popular para la salud. Venezuela. 2006
27. Missed opportunities for perinatal HIV prevention among HIV-exposed infants born 1996-2000, pediatric spectrum of HIV disease cohort. *Pediatrics*. 2003;111(5 Part 2):1186-1191.
28. Garrido E, Carvajal A, Troncote Á, Benítez H, Martín A. Oportunidades perdidas en la prevención de la transmisión vertical del VIH -Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. VII Congreso Venezolano de Infectología "Dr. Belisario Gallegos". XIV Jornadas Guayanesas de Infectología Cd Bolívar. 2006.
29. Shalev C. Rights to sexual and reproductive health: The ICPD and the Convention on the elimination of all forms of discrimination against women *Health Hum Rights*. 2000;4(2):38-66.
30. Etiebet MA, Fransman D, Forsyth B, Coetzee N, Hussey G. Integrating prevention of mother-to-child HIV transmission into antenatal care: Learning from the experiences of women in South Africa. *AIDS Care*. 2004;16(1):37-46.
31. Carvajal A. Modelo de un diseño de gestión en la atención de la mujer embarazada con VIH/SIDA y otras ITS. Conferencia de Población y Desarrollo. Caracas. 2004.
32. CDC. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. Nov 2007.
33. Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to Efavirenz. *J Perinatol*. 2005;25:555-556.
34. Food and Drug Administration. FDA/Bristol Myers Squibb issues caution for HIV combination therapy with Zerit and Videx in pregnant women. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services; Jan 5, 2001.
35. Tempelman C, Timmermans S, Godfried MH, Dieleman JP, Boer K, van der Ende ME. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-positive pregnant women in the Netherlands, 1997-2003: Safe, effective and with few side effects. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004 Oct 9;148(41):2021-2025.
36. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Pat A. Tookey Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS* 2007;21(8).
37. Lumpkin MM. Reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of HIV. Rockville (MD): FDA Public Health Advisory; 1997.
38. Cicconi P, et al. Different grades of liver enzyme elevation (LEE) in 88 HIV positive pregnant women receiving antiretroviral therapy (ARV): AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference: Abstract no. CDB0718.
39. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004;18(17):2337-2339.
40. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: A meta-analysis. *AIDS* 2007;21:607-6.
41. Mokotoff ED, Malamud BH, Kent JB, et al. Progress toward elimination of perinatal HIV infections -- Michigan, 1993-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:93-97.
42. CDC. Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy Nucleoside & Nucleotide Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors. Supplement: Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy. NIH. Gov. USA. October 12, 2006 disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGLSafetyTox_Sup.pdf
43. Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *J Perinatol*. 2005; 25(8):555-556.
44. Zorrilla C D, Santiago LE, Knudson D, Liberatore K, Estronza G, Colón O, Acevedo M. Greater adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) between pregnant versus non-pregnant women living with HIV. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2003;49(8):1187-1192.
45. Morris AB, Rua Dobles A, RN ACRN, Cu-Uvin S, Zorrilla C, Jean Anderson, et al. Protease Inhibitor Use in 233 Pregnancies *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(1):30-33.
46. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Nota informativa sobre la retirada de Viracept (Nelfinavir). 6 de junio de 2007. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/viracept-nota.pdf>
47. Comunicado de la Comisión de SIDA de la Sociedad Venezolana de Infectología. 13 de Junio de 2007. Disponible en: <http://www.svinfectologia.org/>
48. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos Ginebra. Octubre de 2004.
49. Natha M, Hay P, Taylor G, et al. Atazanavir use in pregnancy: A report of 33 cases. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 750.
50. Welles SL, Pitt J, Colgrove R, et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal infant transmission in the Women and Infants Transmission Study Group. *AIDS*. 2000;14(3):263-271.
51. Moyle G, Sawyer W, Law M, Amin J, Hill A. Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: A meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies. *Clin Ther*. 2004;26(1):92-97.
52. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999;354:1084-1089.
53. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman ShA, Baker D. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: Results from PACTG 1022 *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(3):772-776.
54. Martinson NA, Morris L, Gray G, Moodley D, Pillay V, Cohen S, et al. Selection and persistence of viral resistance in HIV-infected children after exposure to single-dose nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(2):148-153.
55. Lyons FE, Coughlan S, Byrne ChM, Hopkins SM, Hall WW, Mulcahy FM. Emergence of Antiretroviral Resistance in HIV-Positive Women Receiving Combination Antiretroviral Therapy in Pregnancy. *AIDS*. 2005;19(1):63-67.

56. Pautas Nacionales de tratamiento antirretroviral en los pacientes con VIH/SIDA. Ministerio del poder popular para la Salud. 2006.
57. O'Shea S, Newell ML, Dunn DT, Garcia-Rodriguez MC, Bates I, Mullen J, et al. Maternal viral load, CD4 cell count and vertical transmission of HIV-1. *J Med Virol*. 1998;54(2):113-7 CDC.
58. The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: A meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS*. 2001;15:357-368.
59. St. Louis ME, Kamenga M, Brown Ch, Nelson AM, Mauzila T, Batter V, et al. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic and placental factors. *JAMA*. 1993;269(22):2853-28.
60. Laurence S, Chouquet C, Burgard M, Richardson S, Rouzioux C, Costagliola D. Timing of mother-to-child HIV-1 transmission and diagnosis of infection based on polymerase chain reaction in the neonatal period by a non-parametric method [letter]. *AIDS*. 1997.
61. Schwartz DA. The placenta as a barrier or facilitator of HIV transmission. En: Program book of Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants (Crystal City, Virginia). Nueva York: American Foundation for AIDS Research; 1998.p.57-59.
62. Kashkin JM, et al. Detection of human immunodeficiency virus in human fetal tissues. *Pediatric Research*. 1988;23(part 2):355A.
63. Kalish LA, Pitt J, Lew J, Landesman S, Diaz C, Hershov R, et al. Defining the time of fetal or perinatal acquisition of human immunodeficiency virus type 1 infection on the basis of age at first positive culture. Women and Infants Transmission Study (WITS). *J Infect Dis*. 1997.
64. Magder LS, Mofenson L, Paul ME, Zorrilla CD, Blattner WA, Tuomala RE, et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(1):87-95.
65. Kanada T, Shiraki K, Hirano K, et al. Detection of maternofetal transfusion by placental alkaline phosphatase levels. *J Pediatr*. 1997;130:730-735.
66. Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI, Felton S, Biggar RJ. High risk of HIV-1 infection for first-born twins. The International Registry of HIV-exposed Twins. *Lancet*. 1991;338:1471-1475.
67. Mok J. Breast milk and HIV-1 transmission. *Lancet*. 1993;341:930-931.
68. Willumsen JF, Filteau SM, Coutsooudis A, Uebel KE, Newell ML, Tomkins AM. Subclinical mastitis as a risk factor for mother-infant HIV transmission. *Adv Exp Med Biol*. 2000;478:211-223.
69. Coutsooudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: A prospective cohort study. *South African Vitamin A Study Group*. 1999;354:471-474.
70. Giuliano M, Guidotti G, Andreotti M, et al. Triple therapy during pregnancy and after delivery significantly reduces breast milk viral load: A substudy of the DREAM program. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 727.
71. Yersin I, et al. Moving from single dose nevirapine (sdNVP) to more complex regimens in PMTCT programs. : 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract no. CDB304. 2007."
72. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1: 2003 Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(1):113-128.
73. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med*. 1999;341:394-402.
74. Carvajal A, López Mora J, Garrido E, Aché A, Ferreira A, Morillo M, et al. Antiretroviral prophylaxis in 110 HIV-infected pregnant women in Venezuela. *AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference: Abstract no. CDC0588*.
75. Martí C, Peña JM, Bates I, Madero R, de José I, Pallardo LF, et al. Complications Obstetric and perinatal complications in HIV-infected women. Analysis of a cohort of 167 pregnancies between 1997 and 2003. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(4):409-415.
76. Petrozza JC, Monga M, Oshiro BT, Graham JM, Blanco JD. Disseminated herpes zoster in a pregnant woman positive for Human Immunodeficiency Virus. *Am J Perinatol*. 1993;10(6):463-464.
77. Walter J, Mwiya M, Scott N, Kasonde P, Sinkala M, Kankasa C, et al. Reduction in preterm delivery and neonatal mortality after the introduction of antenatal cotrimoxazole prophylaxis among HIV-infected women with low CD4 cell counts. *J Infect Dis*. 2006; 194(11):1510-1518.
78. Forna F, McConnell M, Kitabire FN, Homsy J, Brooks JT, Mermin J, Weidle PJ. Systematic review of the safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis in HIV-infected pregnant women: Implications for resource-limited settings. *AIDS Rev*. 2006; 8(1):24-36.
79. Amita Gupta HIV, TB Co-Infection Increases Postpartum Mother-Child Mortality *Clin Infect Dis*. 2007;45:241-249.
80. Pillay, et al. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV coinfection in Durban, South Africa. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;918:367-369.
81. Walensky RP, Paltiel D, Losina E, Mercincavage LM, Schackman BR, Sax PE, Weinstein MC, Freedberg KA. The Survival Benefits of AIDS Treatment in the United States. *J Infect Dis*. 2006;194:11-19.
82. Weisser M, Rudin C, Battegay M, Pfluger D, Kully C, Egger M. Does pregnancy influence the course of HIV infection? Evidence from two large Swiss cohort studies. *J Acquir Immune Defic Syndr. Hum Retrovirol*. 1998;17(5):404-410.
83. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: A randomized clinical trial. *Lancet*. 1999;353(9158):1035-1039.
84. Garcia-Tejedor A, Perales A, Maiques V. Duration of ruptured membranes and extended labor are risk factors for HIV transmission. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82(1):17-23.
85. Ferrer J. SIDA y Bioética: de la autonomía a la justicia. Madrid, 1997.
86. Marcollet A, Goffinet F, Firtion G, Pannier E, Le Bret T, Brival ML, et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(4):784-789.

Suspensión de la profilaxis secundaria en pacientes adultos con histoplasmosis diseminada y síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Marbelys Hernández P¹, Napoleón Guevara¹, Julio Castro²

PREMIO Daniela Chappard, XVI Jornadas Nacionales y XII Jornadas Nororientales de Infectología, noviembre 2007

RESUMEN

Objetivos: Evaluar el efecto de suspender la profilaxis secundaria en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que padecieron histoplasmosis diseminada. **Métodos:** Estudio de cohortes, prospectivo. Se incluyeron pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida e histoplasmosis diseminada tratada y cumplían profilaxis secundaria con anfotericina B o itraconazol, desde enero de 1998 hasta diciembre de 2005. Al suspender la profilaxis, los linfocitos T de CD4 \geq de 150 cél/mm³. Los eventos finales evaluados: recaída, muerte y enfermedades oportunistas. **Resultados:** Se incluyeron 51 pacientes. Al diagnosticar la histoplasmosis diseminada, el recuento de linfocitos T CD4 era 31,96 cél/mm³ y la carga viral: 157 028 copias ARN/mL. Los pacientes recibieron tratamiento antifúngico, Todos los pacientes iniciaron tratamiento antirretroviral. La profilaxis secundaria utilizada fue anfotericina B o itraconazol. El tiempo de tratamiento antirretroviral fue de 6 meses al suspender la profilaxis. El tiempo de seguimiento después de interrumpida la profilaxis fue de 36 meses (tiempo total: 1 329 meses). 50 pacientes (98 %) no tuvieron recaída, 1 paciente (2 %) recayó, quien suspendió la tratamiento antirretroviral. **Conclusiones:** La interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida e histoplasmosis diseminada es segura, debe realizarse en pacientes asintomáticos, que cumplan tratamiento antirretroviral y linfocitos T CD4 \geq de 150 cél/mm³. El único factor implicado en recaída fue la suspensión del tratamiento antirretroviral.

Palabras clave: Histoplasmosis. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Interrupción. Profilaxis secundaria.

SUMMARY

Objectives: To evaluate the effect of suspending the secondary prophylaxis in patients with acquired immunodeficiency syndrome who suffered disseminated histoplasmosis. **Method:** Cohort study, prospective. We included patients with acquired immunodeficiency syndrome and HD-treated and met secondary prophylaxis with amphotericin B or itraconazole, from January 1998 until December 2005. After stopping prophylaxis, the CD4 T lymphocytes of \geq 150 cel/mm³. The events end tested: relapse, death and opportunistic diseases. **Results:** We included 51 patients. When diagnosing disseminated histoplasmosis, T CD4 count was 31.96 cel/mm³ and viral load: RNA 157 028 copies/mL. Patients received antifungal treatment. All patients began antiretroviral treatment. The secondary prophylaxis was used amphotericin B or itraconazole. The time antiretroviral treatment was 6 months to suspend prophylaxis. The follow-up time after prophylaxis was interrupted for 36 months (total time: 1 329 months), 50 patients (98 %) had no relapse, 1 patient (2 %) fell, who suspended the antiretroviral treatment. **Conclusion:** The interruption of the secondary antifungal prophylaxis in patients with acquired immunodeficiency syndrome and disseminated histoplasmosis is safe, should be done in asymptomatic patients, who meet antiretroviral treatment and CD4 T lymphocytes of \geq 150 cel/mm³. The only factor involved in relapse was the suspension of antiretroviral treatment.

Key word: Histoplasmosis. Acquired immunodeficiency syndrome. Interruption. Prophylaxis secondary.

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis ha sido reconocida como una infección oportunista en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y ha sido señalada como enfermedad definitoria de SIDA desde 1987. En la gran mayoría de los casos, la infección en pacientes con SIDA se presenta como una enfermedad diseminada que puede

¹Servicio Enfermedades Infecciosas del Adulto, Hospital Universitario de Caracas.

²Instituto de Medicina Tropical "Félix Pifano", Universidad Central de Venezuela, Caracas.

complicarse y causar la muerte del paciente.

Los pacientes con SIDA debe ser tratados con anfotericina B o itraconazol, y posteriormente cumplir una profilaxis secundaria, que actualmente se recomienda de por vida (1-3); sin embargo, desde el año 2002 se han realizado algunos reportes de casos y dos publicaciones en las cuales se ha demostrado que la suspensión de la terapia antifúngica en pacientes que reciben terapia antirretroviral y tienen un adecuado control de su enfermedad de base, no han presentado recaída de la histoplasmosis (4-9).

A nivel mundial existen dos estudios que hacen referencia a la histoplasmosis diseminada (HD) en pacientes con SIDA y su profilaxis secundaria (4,5). En nuestro país existe un solo estudio al respecto, el cual fue presentado en forma de póster en el XIV Congreso Venezolano de Infectología realizado en el año 2003 (9).

Por su parte en el Hospital Universitario de Caracas (HUC) no hay datos acerca del número de pacientes con SIDA que hayan sido tratados por histoplasmosis diseminada y se les haya suspendido la profilaxis secundaria.

Por lo que se planteó la realización de este estudio que evalúa de forma prospectiva la evolución clínica de los pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada, para determinar si la suspensión de profilaxis secundaria para histoplasmosis es segura y pudiera recomendarse. Al suspender la profilaxis secundaria pudieran disminuirse los efectos adversos de la medicación utilizada, se evitarían interacciones medicamentosas inadecuadas y se disminuirían los costos de atención en estos pacientes.

ANTECEDENTES

El *Histoplasma capsulatum* es el agente etiológico de la histoplasmosis, una de las micosis profundas endémica en Venezuela, que afecta tanto a personas inmunocompetentes como inmunocomprometidos (10-13).

Ha sido señalada como enfermedad definitoria de SIDA desde 1987. Ocurre en 5 % de los pacientes que residen en áreas endémicas, siendo esporádica en zonas no endémicas para *Histoplasma capsulatum* (4,5,14).

El *Histoplasma capsulatum* es un hongo dimórfico, el cual se presenta en los tejidos como una levadura redonda u ovalada de 1 a 4 micras de diámetro, provoca en los tejidos lesiones granulomatosas. Crece en suelos contaminados con excretas de aves. La mayoría de las veces es adquirido por inhalación de las esporas

suspendidas en el polvo ambiental (12-14).

En los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) la inmunidad mediada por células es inadecuada lo que trae como consecuencia la reactivación de infecciones latentes, progresando hacia una diseminación sistémica como por ejemplo la histoplasmosis provocada por el *Histoplasma capsulatum* (14,15).

La histoplasmosis se presenta con síntomas inespecíficos como: fiebre, malestar general, pérdida de peso, tos y diarrea. Entre los hallazgos más relevantes al examen físico se encuentran los siguientes: hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías sobre todo cervicales. Las lesiones orales se encuentran en el 20 % de los casos, y las mucocutáneas en el 10 % (13,14).

Las alteraciones hematológicas son frecuentes. La anemia ocurre en un 90 % de los afectados, leucopenia y trombocitopenia en un 80 %. Otros hallazgos de laboratorio son: hiponatremia, elevación de las aminotransferasas (AST, ALT), fosfatasa alcalina (ALP) y lactato deshidrogenasa (LDH) (14,15).

Las alteraciones radiológicas pueden ser: infiltrados difusos bilaterales con adenopatías hiliares y mediastinales, aunque una tercera parte de los pacientes tienen radiografías de tórax normales. El histoplasma generalmente se identifica en sangre periférica o médula ósea por cultivo en un 90 %. Cerca de un 80 % tiene positivo el test de fijación de complemento o la inmunodifusión y en un 95 % de los pacientes presentan antígeno urinario positivo para *Histoplasma capsulatum* (13-15).

En los pacientes con VIH los factores de riesgo para el desarrollo de histoplasmosis son el recuento de células T CD4 menor de 200 cs/mm³, vivir en un área endémica y tener una serología positiva (14,15).

En el HUC, se han hecho revisiones relacionadas con la histoplasmosis y el SIDA, las cuales han confirmado la importancia de esta enfermedad.

Así tenemos el de Redondo M. C (1996) y el de Martín I. y De Kohn E. (2003) (16,17). Más recientemente en el 2004, los trabajos de Carballo M y Guevara N. (2004) quienes encontraron y describieron 35 casos de histoplasmosis diseminada y SIDA desde enero de 1997 hasta diciembre de 2000, demostrando la utilidad de la lactato deshidrogenada (LDH) en su diagnóstico (18).

Mientras que Hernández M, Del Rossi M, Guevara N y Castro J. realizaron un estudio de correlación clínico-patológica en 110 pacientes con

SIDA a los que se les realizaron autopsias entre 1998 y 2002, encontrándose que la histoplasmosis fue la segunda infección oportunista en 25 de estos pacientes (22,7 %) (19).

En los Archivos de Historias Médicas del HUC, se reportaron para el año 2003, 70 pacientes con diagnóstico final de histoplasmosis, de los cuales 46 (65,71 %) estaban coinfectados por el VIH, de los cuales fallecieron 13 pacientes. Durante el año 2004, se registraron 59 casos de Histoplasmosis diseminada, de los cuales 54 (91,53 %) pacientes estaban co-infectados con el VIH.

La calidad y duración de la supervivencia de los pacientes con SIDA e Histoplasmosis depende del cumplimiento del tratamiento. La terapia en estos casos con anfotericina B a dosis de 0,5-1 mg/kg/d VIV hasta un total un total de 15 mg/kg aumenta la sobrevida a más del 80 %, seguido de una terapia supresiva de forma crónica o también llamada profilaxis secundaria la cual puede realizarse con anfotericina B semanal o itraconazol diariamente (1-3,13,14,20-22).

De hecho, en julio de 2001, Patterson Z y col. en la 1era conferencia de la *International AIDS Society* (IAS) presentaron un estudio de histoplasmosis diseminada en 42 pacientes con SIDA de los cuales sólo 3 (7,14 %) presentaron recaída clínica o microbiológica mientras cumplían el tratamiento (8).

En este mismo Congreso, Bell S y col. recomiendan el uso de profilaxis secundaria con itraconazol en pacientes con SIDA que han padecido histoplasmosis, en vista de reducir significativamente el número y tiempo de desarrollo de otras micosis, especialmente candidiasis (20).

En septiembre de 2004, Gerberding J y col. publicaron las recomendaciones sobre la profilaxis de infecciones oportunistas en pacientes con SIDA, de acuerdo a las guías del *Infectious Disease Society American* (IDSA) y la *HIV Medicine Association* (HMA) en la cual se señala que una vez completada la terapia inicial para histoplasmosis diseminada debe mantenerse la terapia de mantenimiento crónica de por vida, en vista del riesgo de recurrencia de esta micosis aún con linfocitos T CD4 mayor a 100 cs/mm³ (1,2).

Se enfatizó que el número de pacientes evaluados hasta ese momento era insuficiente para hacer la recomendación de discontinuar la profilaxis en estos casos. Coincidiendo con las recomendaciones de la Escuela de Medicina y el Hospital de la Universidad Johns Hopkins publicadas al inicio del año 2003, por Bartlett J. y con el Consenso de Expertos VIH-SIDA, en Venezuela (1,21,23).

Desde septiembre del año 2003, se ha publicado

una investigación que considera la suspensión de la profilaxis secundaria para histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA. En general la bibliografía a nivel mundial es escasa, por lo que incluso en las guías de tratamiento para adultos y adolescentes con HIV, publicadas en octubre de 2006 por el Department of Health and Human Services (DHHS) no se incluye como recomendación (1).

Goldman y col. (2004) del AIDS Clinical Trials Groups A5038 Study Group, realizaron un estudio desde el año 1999 hasta el año 2002, que incluyó 32 pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada en tratamiento antirretroviral, en los que se discontinuó la terapia antifúngica. Encontrando que ninguno de los pacientes presentó recaída después de 35 meses de seguimiento.

Además, ninguno experimentó disminución de los niveles de CD4 que ameritará reiniciar la terapia. Esto los llevó a concluir que podía hacerse la recomendación de discontinuar la terapia profiláctica crónica en vista de sus hallazgos (4).

Por su parte, Negroni R y col. (2004) realizaron un estudio con 21 pacientes con histoplasmosis asociada a SIDA en tratamiento antirretroviral, en los que se discontinuó la terapia antifúngica, evidenciando que el 95 % de los casos se mantuvo estable, asintomático sin recaída de la histoplasmosis. Concluyendo que, pese al reducido número de casos, parece indicar que puede interrumpirse la profilaxis secundaria antifúngica en la histoplasmosis asociada al SIDA siempre que el enfermo tenga dos recuentos de células CD4 mayores a 150 cs/mm³ y esté asintomático (5).

En nuestro país, se ha realizado sólo un trabajo al respecto, el de Echeverría P, Comegna M y col. (oct, 2003) el cual fue presentado en forma de póster en el XIV Congreso Venezolano de Infectología en noviembre de 2003. Este se basa en la suspensión del tratamiento supresivo de histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA. En el estudio se evaluaron 24 pacientes que cumplían tratamiento profiláctico con anfotericina B, suspendiéndose la profilaxis sólo a 6 pacientes, por reunir los criterios de inclusión. Se evidenció que 2 pacientes (33,33 %) presentaron recaída clínica de la histoplasmosis además de falla virológica e inmunológica del VIH, por lo que se reinició la anfotericina B. Mientras que los otros 4 pacientes (66,66 %) evolucionaron satisfactoriamente hasta el momento de presentar el estudio. Concluyendo que debe seguirse evaluando la posibilidad de suspender la profilaxis para histoplasmosis diseminada, y definir

adecuadamente los criterios para la realización de ésta (9).

Por tal motivo en vista de las controversias existentes se plantea realizar un estudio prospectivo de suspensión de profilaxis secundaria en los pacientes con SIDA que padecieron de histoplasmosis.

MÉTODOS

1. Recolección de datos: técnicas y procedimientos

El presente es un estudio de cohortes, prospectivo, en el cual se evaluarán los pacientes con SIDA que fueron tratados por histoplasmosis diseminada (HD) y que estaban cumpliendo profilaxis secundaria con anfotericina B o itraconazol.

Estos pacientes habían ingresado a la Consulta de VIH del SEIA y/o a las salas de hospitalización del HUC, durante el período comprendido de enero de 1998 hasta diciembre de 2005. Estos debían cumplir los criterios de inclusión del estudio.

De cada paciente se obtendrá información sobre sexo, edad, tiempo de diagnóstico de VIH, esquema de tratamiento antirretroviral (TARV) usado, algunos datos relevantes de la enfermedad actual y dosis de tratamiento antimicótica cumplida. Además, los hallazgos virológicos e inmunológicos al momento de la suspensión de la profilaxis secundaria para HD.

Se harán control sucesivo posterior a esta suspensión. Estos datos serán descritos en un formato de recolección de datos, diseñado para esta investigación.

Se considerará activo al paciente hasta la fecha de la última consulta realizada. A cada paciente se le informará acerca del estudio debiendo consentir su participación por escrito.

2. Población y Muestra

2.1. Población

Pacientes con SIDA que hayan padecido HD, la cual haya recibido tratamiento y cumplan actualmente profilaxis secundaria y TARV.

2.2. Muestra

Pacientes con SIDA que hayan padecido HD, la cual haya recibido tratamiento y que además cumplan actualmente TARV y se les haya suspendido profilaxis secundaria y cumplan los criterios de inclusión.

3. Criterios de inclusión y exclusión

3.1. Criterios de inclusión

Pacientes con SIDA mayores de 18 años que cumplan tratamiento antirretroviral (TARV).

Pacientes a quienes se les realizó diagnóstico de HD:

- Visualización directa del hongo y/o a través de estudios de anatomía patológica.
- Cultivo del hongo en cualquier muestra biológica.
- Serología para histoplasmosis mayor de 1:32, de acuerdo a los métodos utilizados en el Instituto de Higiene Rafael Rangel o Instituto de Medicina Tropical (UCV).

Pacientes con CV indetectable y CD4 mayor de 150 cs/mm³ al momento de suspensión de la profilaxis y que cumplieron tratamiento con anfotericina B o itraconazol, sin evidencia actual de histoplasmosis diseminada.

Pacientes que cumplieron tratamiento con anfotericina B o itraconazol y que suspendieron voluntariamente, sin indicación médica el tratamiento profiláctico secundario para histoplasmosis diseminada.

3.2. Criterios de exclusión

Pacientes sin TARV.

Con evidencia actual de histoplasmosis diseminada.

Pacientes con alteraciones en el SNC o embarazadas.

Pacientes que no consintieron el estudio o no cumplieran criterios de inclusión.

4. Procesamiento de datos y análisis estadístico

La variable dependiente es de tipo binaria (dicotómica) por lo que se expresará en si hay recaída o sino hay recaída. Las variables independientes se agruparán según su naturaleza, en categóricas y en continua, las que se expresarán en medias con su respectiva desviación estándar.

Se realizará un estudio de sobrevida, utilizándose las Curvas de Kaplan Meyer y el Modelo proporcional de Cox en caso de que se evidencie recaída.

Se definirá como evento 0: el día de suspensión de la profilaxis secundaria para histoplasmosis.

Los eventos finales a considerar serán:

- Diagnóstico de histoplasmosis (recaída).
- Muerte.
- Diagnóstico de otros procesos infecciosos (infecciones oportunistas).

Los Criterios de significancia: 0,01 de entrada y 0,05 de salida respectivamente. Los cálculos serán realizados a dos colas y usando como criterio de significancia de 0,005. El software que

se utilizará fue STATA 7.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 51 pacientes con SIDA (42 varones y 9 mujeres) que ingresaron a la consulta de VIH del SEIA y/o sala de hospitalización del HUC durante enero 1998 hasta diciembre de 2005, con diagnóstico de histoplasmosis diseminada que cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Se excluyeron 14 casos.

Se presentan los datos de 51 pacientes (42 varones y 9 mujeres), con edades comprendidas entre los 21 y los 70 años (media 37,43 años). La mayoría de los pacientes, 44 casos (86,3 %) tenían menos de 12 años con diagnóstico de VIH. Sólo 6 pacientes cumplían tratamiento antirretroviral (TARV), en forma irregular al momento del diagnóstico de la histoplasmosis diseminada.

En más del 90 % de los casos, hubo presencia de fiebre y pérdida de peso como los síntomas generales e inespecíficos más frecuentes, seguidos de tos, astenia y disnea. El signo más frecuentemente evidenciado fue la hepatomegalia, en 30 pacientes (58,8 %).

Entre las alteraciones de laboratorio evidenciadas, se encontró que en más del 80 % de los pacientes había aumento de LDH (mayor de 300 U/dL). También predominó la anemia (74,5 %) y la leucopenia (78,4 %).

En todos los enfermos se presentaron manifestaciones clínicas sugestivas de histoplasmosis diseminada (ver Tabla 1).

El diagnóstico de histoplasmosis fue confirmado por el aislamiento en cultivos de *H. capsulatum*. Las 3 principales localizaciones comprobadas fueron: médula ósea (39 pacientes), ganglios linfáticos (5 pacientes) y sangre (4 pacientes).

Se realizó estudio histológico de biopsias de piel o mucosas en el 90,2 % (46 casos). Sólo se realizó serología para hongos en 42 pacientes (82,4 %). En 12 pacientes (23,5 %) fue mayor o igual de 1:32.

De los 51 pacientes estudiados, en 33 casos (64,7 %) se evidenció también candidiasis y en 8 (15,7 %) infecciones parasitarias diarreicas por *Cryptosporidium*.

Las infecciones oportunistas (IO) que menos se diagnosticaron a los pacientes fueron citomegalovirus, criptococcosis y toxoplasmosis cerebral, con 1 caso respectivamente.

Sólo 5 pacientes (9,8 %) no presentaron IO. En igual número de casos (9,8 %), se presentaron más de 3 IO.

El tratamiento cumplido por todos los pacientes consistió en el uso de anfotericina B por vía

Tabla 1

Características demográficas, manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes estudiados

Características	Total pacientes (Nº= 51) (%)
Edad	37,43 ± 9,32
Sexo	
Masculino	42 (82,4)
Femenino	9 (17,6)
Diagnóstico de VIH	
Igual o previo 1995	7 (13,7)
1995-2000	13 (25,5)
Después o igual 2001	31 (60,8)
Síntomas	
Pérdida de peso	47 (92,2)
Fiebre	49 (96,1)
Tos	33 (64,7)
Disnea	22 (43,1)
Diarrea	19 (37,3)
Dolor abdominal	22 (43,1)
Cefalea	9 (17,6)
Astenia	31 (60,8)
Vómitos	1 (2,0)
Signos	
Hepatomegalia	30 (58,8)
Esplenomegalia	17 (33,3)
Lesiones piel	7 (13,7)
Lesiones orales	6 (11,8)
Convulsiones	2 (3,9)
Alteraciones laboratorio	
Anemia	38 (74,5)
Leucopenia	40 (78,4)
Trombocitopenia	21 (41,2)
Aumento de LDH	43 (84,3)

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana LDH: Lactato deshidrogenada.

intravenosa (VIV), a la dosis de 0,7 mg/kg/día. El tratamiento se mantuvo hasta la remisión de la sintomatología de la micosis y se inició una profilaxis secundaria con anfotericina B 50 mg VIV dos o tres veces por semana, dependiendo del caso.

En 4 casos se utilizó itraconazol como profilaxis secundaria, posterior a acumular una dosis profiláctica de más de 500 mg de anfotericina B. Estos pacientes, podían adquirir el medicamento. 5 pacientes cumplieron fluconazol, por presentar coinfección con candidiasis (4 casos) y criptococcosis (1 caso).

La dosis acumulada de anfotericina B fue en su mayoría (49 pacientes) menos de 2 500 mg. En general, fue bien tolerada por los pacientes, presentando desequilibrio hidroelectrolítico (hipocalemia, hipomagnesemia).

Tabla 2

Diagnóstico de histoplasmosis en los pacientes estudiados

Base diagnóstica	Total pacientes (Nº=51) (%)
Manifestaciones clínicas	51 (100)
Radiografía PA tórax alterada *	35 (67,6)
Cultivos	51 (100)
Médula ósea(positivo/total)	39/46 (76,5/90,2)
Sangre(positivo/total)	4/23 (7,8/45,1)
Ganglio	5 (9,8)
Mucosa oral	2 (3,9)
LCR	1 (2,0)
Secreción bronquial	2 (3,9)
Epiplón	3 (5,9)
Estómago	1 (2,0)
Estudio histológico	46 (90,2)
Coloración Grocott positivo	38 (74,5)
Visualización del hongo	5 (9,8)
Presencia de granulomas	27 (52,9)
Serología realizada *	42 (82,4)
Negativa	26 (51,0)
Menos de 1/32	4 (7,8)
Mayor o igual de 1/32	12 (23,5)

*Casos con datos reportados. PA: Posteroanterior. LCR: Líquido cefalorraquídeo.

El tiempo de administración del tratamiento antifúngico necesario para alcanzar la mejoría clínica e inmunológica que permitió la suspensión de la profilaxis secundaria varió entre 2 meses y 37 meses (media: 12,76 meses).

La duración del control posterior a la interrupción de la profilaxis secundaria varió entre 4-81 meses. El tiempo de suspensión de profilaxis fue en promedio de 36 meses (781,7 días), con desviación standard de 470. El tiempo de análisis fue en total de 1 329 meses.

Al momento del diagnóstico de la histoplasmosis, los recuentos de CD4 variaron entre 3 y 161 cel/mm³ (media: 31,96 cs/mm³) y las cargas virales

Tabla 3

Infecciones oportunistas o neoplásicas en los pacientes estudiados

Infecciones oportunistas o neoplásicas	Total pacientes (Nº=51) (%)
Micosis	
Candidiasis	33 (64,7)
Criptococcosis	1 (2,0)
Virales	
Herpes simple	5 (9,8)
Citomegalovirus	1 (2,0)
Parasitarias	
Toxoplasmosis	1 (2,0)
Cryptosporidium	8 (15,7)
Bacterianas	
Tuberculosis	3 (5,9)
Neoplásicas	
Sarcoma de Kaposi	2 (3,9)

oscilaron entre menos de 50 copias ARN/mL (1 caso) hasta más de 500 000 copias ARN/mL (10 casos) con una media de 157 028 copias ARN/mL.

En el momento de la interrupción de la profilaxis secundaria estas determinaciones mostraron los siguientes resultados: los recuentos de células CD4 con una media de 192,13 cs/mm³ y 34 de los 51 pacientes tuvieron cargas virales indetectables (menos de 50 copias de ARN/mL).

En los 2 controles sucesivos, se evidenció un aumento sostenido de los contajes de CD4, con valores mayores a 250 cs/mm³, en el 100 % de los pacientes.

Mientras que en el control 2, de los valores de carga viral se evidenció que, sólo 2 pacientes presentaron valores detectables (31 118 copias RNA/mL y 178 copias RNA/mL). De estos, solo el primer paciente presentó síntomas.

Todos los pacientes iniciaron tratamiento antirretroviral durante su hospitalización. Tenían en promedio 6 meses al momento de la suspensión de la profilaxis. De los 51 pacientes, 34 recibieron

Tabla 4

Tratamiento y profilaxis secundaria antifúngica recibido por pacientes estudiados

Medicamentos	Tratamiento Total pacientes (Nº =51) (%)	Profilaxis secundaria Total pacientes (Nº =51) (%)
Anfotericina B (dosis acumulada)	51 (100)	51(100)
Menos de 1 500 mg	34 (66,7)	23 (45,1)
De 1 500 - 2 500 mg	15 (29,4)	24 (47,1)
Más de 2 500 mg	02 (3,9)	04 (7,8)
Fluconazol	5 (9,8)	0 (0)
Itraconazol	0 (0)	4 (7,8)

esquemas antirretrovirales con la combinación de dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa y un inhibidor de proteasa (IP). El IP más utilizado (29 casos) fue lopinavir/ritonavir.

De los 51 pacientes estudiados, 50 pacientes (98 %) han cumplido regularmente su TARV con una adherencia buena a excelente, manteniéndose asintomáticos.

Tabla 5

Tiempo de suspensión de profilaxis secundaria hasta la última evaluación de los pacientes estudiados	
Tiempo suspensión Profilaxis secundaria (meses)	Total pacientes (N° =51) (%)
Menos de 12	23 (45,1)
De 12-24	24 (47,1)
De 25-36	04 (7,8)
De 37-48	07 (13,8)
Más de 49	04 (3,9)

Solo 1 paciente (2 %) presentó clínica sugestiva de histoplasmosis (14 meses después de la suspensión de la profilaxis secundaria) dada por fiebre, pérdida de peso, síntomas respiratorios (tos, expectoración, disnea y dolor torácico al inspirar), con hallazgos radiológicos pulmonares intersticiales bilaterales a predominio derecho, serología para hongos 1:16. No hubo confirmación de la recaída con el aislamiento del *H. capsulatum*.

El diagnóstico de histoplasmosis en este paciente se realizó en diciembre de 2001 y la profilaxis secundaria para la micosis, se suspendió en noviembre de 2004. Cumplió irregularmente tratamiento antirretroviral desde finales del 2004, suspendiéndolo 11 meses después. Al momento de recaída, se reinició tratamiento antirretroviral y antifúngico. Actualmente, cumple anfotericina B, con una dosis total de 2 000 mg.

En un 2 % de los casos (1 paciente) presentó evidencia clínica de una infección oportunista por citomegalovirus (retinitis en ojo derecho) cumpliendo tratamiento con valganciclovir y ganciclovir intraocular.

Tabla 7

Evolución clínica de los pacientes estudiados posterior a la suspensión de la profilaxis secundaria de histoplasmosis

Eventos finales a considerar	Total pacientes (N=51) no (%)
Sin recaída de micosis	50 (98,0)
Recaída micosis	1 (2,0)
Muerte	0 (0,0)

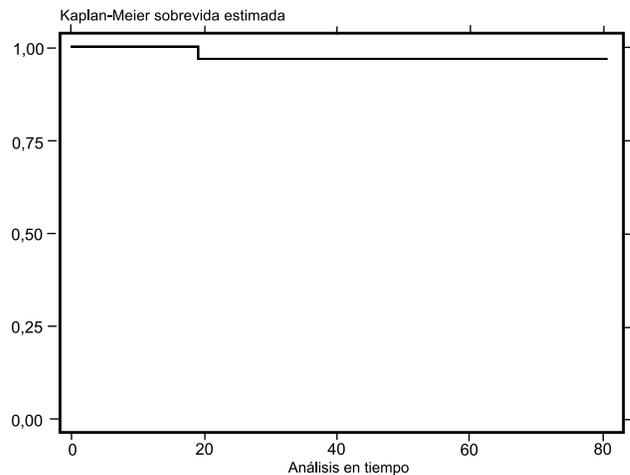


Figura 1. Curva de supervivencia según Kaplan Meier para recaída pos suspensión de profilaxis secundaria para histoplasmosis.

Tabla 6

Características inmunológicas y virológicas de los pacientes estudiados

	Al Diagnóstico (X/DS)	Suspensión profilaxis(X/DS)	Control 1(X/DS)	Control 2(X/DS)
CD4 (cs/mm ³)	31,96 / 39	192,13 / 68,7	276,7 / 120,3	354,5 / 192,5
Carga viral (RNA/MI)	157 028 / 190 261	85,8 / 133,6	733 / 4 894	1 015,5 / 5 493

X=Media DS= Desviación standard

DISCUSIÓN

La histoplasmosis es una infección oportunista definitoria de SIDA. En muchos países, es la segunda micosis sistémica asociada al SIDA. En la mayoría de los casos, se presenta en forma diseminada progresiva pudiendo complicarse y causar la muerte del paciente (4,5,11).

García Tamayo J y col. publicaron en 1988, en el Instituto de Anatomía Patológica (IAP) de la Universidad Central de Venezuela (UCV), un estudio anatomopatológico de 40 autopsias de pacientes con SIDA, encontrando que el *Histoplasma capsulatum* afectó en un 40 % a los pacientes (23).

Tal como se ha observado, la respuesta a los antifúngicos actualmente es buena dado que el 80 % de los infectados con VIH responden al tratamiento inicial (24-26).

La profilaxis antifúngica en los enfermos infectados por el VIH ha sido indicada en forma primaria y secundaria. De acuerdo al Consenso de expertos en VIH-SIDA de Venezuela (2004) señaló que no hay criterios para iniciar profilaxis primaria para la histoplasmosis en los pacientes con SIDA (21); sin embargo, se ha hecho referencia en algunos estudios que en los pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 150 cs/mm³, cuando la incidencia de Histoplasmosis diseminada de la zona es igual o superior al 10 % al año (5,26,27) es eficaz el uso de itraconazol 200 mg/día.

La profilaxis secundaria se recomienda en los pacientes que han finalizado su tratamiento inicial y están estables clínicamente, empleándose itraconazol a 200 mg/día o anfotericina B 0,7-1 mg/kg dos veces a la semana (4,5,21,23,28). El fluconazol ha resultado menos eficaz, observándose 30 % de recaídas (26).

La interrupción de la profilaxis secundaria en los pacientes con SIDA que tuvieron diagnóstico de histoplasmosis se plantea en dos estudios publicados en el 2004, en los cuales Goldman y col., estudiaron 32 pacientes, los cuales fueron evaluados durante 24 meses, no encontrando recaídas de la histoplasmosis (4); mientras que, Negroni y col. presentaron los resultados de 21 pacientes que fueron seguidos clínicamente en un lapso promedio de 33,6 meses evidenciando que en el 95 % (20/21 casos) no presentaron recaídas de la histoplasmosis (5).

Esto nos hace señalar, no sólo, que es segura la interrupción de la profilaxis secundaria en estos pacientes; sino también que hasta ahora, nuestro estudio de 51 pacientes es la publicación de mayor número de pacientes, con un mayor tiempo de seguimiento dado en 1 329 meses (promedio de

suspensión 36 meses).

En estos 2 estudios, al igual que en el nuestro la mayoría de los pacientes eran del sexo masculino (82,4 %). La edad promedio de los pacientes con SIDA e infección por *Histoplasma capsulatum* fue de 37,43 ± 9,32 años, similar a lo descrito (4,5), tratándose de personas en edad productiva. En ambas publicaciones, también se toman en consideración criterios de inclusión similares al de nuestro estudio.

Negroni y col., señala que las otras infecciones oportunistas presentadas por los pacientes en su mayoría fueron tuberculosis (TB) en 14,3 % y SK en un 9,5 % (5), a diferencia de nuestros resultados donde se evidenció que en el 64,7 % se observó candidiasis seguido de infecciones por *Cryptosporidium* con 15,7 %. En nuestro estudio 5,9 % de los pacientes presentaron TB y sólo 2,9 % SK. Por su parte Goldman y col., no hace referencia a IO en su estudio (4).

CONCLUSIONES

Los datos aportados por este estudio, de 51 pacientes, hasta ahora el de mayor número de casos presentados en la literatura, parece indicar que puede recomendarse la interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica en los pacientes con SIDA e Histoplasmosis diseminada, siempre y cuando el paciente mantenga el tratamiento antirretroviral altamente efectivo.

La suspensión de la profilaxis secundaria antifúngica en los pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada puede realizarse en los casos en los que haya una respuesta inmunológica como resultado al TARV (cuenta de células CD4 sea mayor de 150 cs/mm³) y estén clínicamente asintomáticos.

Las características virológicas en los pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada en los que se realizó la suspensión de la profilaxis secundaria antifúngica es excelente, manteniéndose indetectable en la mayoría de los casos.

El seguimiento inmunológico en los pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada en los que se realizó la suspensión de la profilaxis secundaria antifúngica demostró que se mantiene en niveles mayores de 250 cs/mm³ manteniéndose y elevándose en el tiempo de estudio, siempre que cumplan TARV.

El cumplimiento del tratamiento antirretroviral altamente efectivo garantiza no sólo la ausencia de recaída de la histoplasmosis, sino que determina una escasa incidencia de infecciones oportunistas.

El único factor implicado en recaída de

histoplasmosis en los pacientes estudiados fue la suspensión del TARV.

REFERENCIAS

- Bartlett J, Clifford H. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents. Developed by Panel on Clinical Practices for treatment of HIV infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). 2004:107.
- Gerberding J, et al. MMWR (2004). Treating opportunistic infections among HIV infected adults and adolescents. Recommendations the National institutes of Health and the HIV medicine association and infectious diseases society of America. 2004:86.
- Bartlett J, Gallant J. Medical management of HIV infection. Johns Hopkins University, Division of Infectious Diseases and AIDS Service, Baltimore. 2003.
- Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum C, Skiest D, Koleter S, Hafner R, et al (2004). Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated Histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. Adult AIDS Clinical Trials Groups A5038 Study Group; 2004;38:1485-1489.
- Negrón R, Helou S, López G, Robles A, Arechavala A, Mario Bianchi. Interrupción de la profilaxis secundaria antifúngica en la histoplasmosis asociada al SIDA. *Rev Iberoam Micol.* 2004;21:75-78.
- Avital Jenny E. Successful discontinuation of high-dose Fluconazole for *Histoplasma capsulatum* Meningitis in an AIDS patient after sustained immune reconstitution. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1261-1262.
- Sun HY, Chen MY, Hsieh SM, Hung CC, Chang SC. Successful discontinuation of secondary prophylaxis for histoplasmosis after highly active antiretroviral therapy. *J Formos Med Assoc;* 2004;103(7):546-548.
- Patterson Z. Opportunistic infections in the era of HART (poster). 1st IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment, July 8-11, Buenos Aires, Argentina. 2001.
- Echeverría P, Comegna M. Poster XIV Congreso Venezolano de Infectología, noviembre 2003. Puerto la Cruz, Venezuela. 2003.
- McKinsey DS, Wheat LJ, Cloud G A. Itraconazole prophylaxis for fungal infections in patient with advanced human immunodeficiency virus infection: Randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1049-1056.
- Hage CA, Goldman M, Wheat LJ. Mucosal and invasive fungal infections in VIH/AIDS. *European J Med Res.* 2002;7:236-241.
- Wheat LJ, Connolly-Strinfield P, Baker RL. Disseminated Histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: Clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore);* 1990;69:361-374.
- Deepe G JR. *Histoplasma capsulatum*. En: Mandell, Douglas and Bennett's, editores. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Chapter 254. 5ª edición. 2000.p.3264.
- Wheat LJ, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, et al. Practice guidelines for the management of patients with Histoplasmosis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:688-695.
- Wheat LJ, Chetchotisakd P, Williams B, Conolly P, Shurt K, Rana Hajjeh. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis.* 2000;30:877-881.
- Redondo MC. Disseminated Histoplasmosis in Venezuelan AIDS patients. *Infectious Diseases in Clinical Practice.* 1996;4:300-3.
- Martin I, De Kohn E. Síndrome hemofagocitario e histoplasmosis diseminada en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana y citopenias (Tesis), UCV, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. 2002.
- Carballo M, Guevara RN. Histoplasmosis Diseminada en pacientes con SIDA: Utilidad de la lactato deshidrogenasa elevada en su diagnóstico. (Tesis), UCV, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. 2004.
- Hernández M, del Rossi M, Castro J, Guevara RN. Tuberculosis en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida: correlación clínico - patológica (Tesis), UCV, HUC, Venezuela. 2004.
- Bell S. Opportunistic infections in the era of HART. (poster). 1st IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment, July 8-11, Buenos Aires, Argentina. 2001.
- Comegna M, De Abreu F, Caceres A, Guevara RN, Carvajal A, et al. Consenso de expertos en VIH-SIDA para adolescentes y adultos, Venezuela. 2004.
- Caligare L, Dalla Negra M, Ferreira MS, Kaplan J, Negrón R, Weissenbacher M. Normas para la prevención de las IO en las personas infectadas por el VIH. Reunión de expertos realizada en Montevideo, julio 2003.
- Tamayo JG, Mehreb JC. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en Venezuela. Estudio anatomopatológico de 40 casos. *Patología (Méx);* 1988;26:141-147.
- Negrón R. Micosis asociadas con el SIDA. En: Benetucci J, editor. *SIDA y enfermedades asociadas* (2ª edición), Buenos Aires, Fundai; 2001:301-332.
- Negrón R, Robles AM, Arechavala A. Histoplasmosis progresiva. Estudio en un lapso de 10 años. *Rev Argent Micol;* 1994;17:14-21.
- Wheat LJ, Kauffman CA. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin N Am.* 2003;1994;17:1-19.

Candidemia en niños y factores de riesgo asociados

Francisco Valery Márquez¹, Luigina Siciliano¹, María Graciela López¹, Pedro Minghetti², Eneida Perdomo³, Diana López¹, Susan Ramírez¹, Rafael Navas⁴, Yanell García², Leonardo Chacín², Lisbeth Aurenty¹, Juan Félix García⁵

Hospital de Niños "J.M de los Ríos" 2002-2006

RESUMEN

Cada vez es más frecuente la adquisición de infecciones fúngicas intrahospitalarias, generando una mayor morbilidad y mortalidad, sobre todo en pacientes que presentan factores de riesgo. **Objetivo:** Determinar la prevalencia, en los pacientes hospitalizados en el Hospital de Niños "J.M. de Los Ríos" (Caracas-Venezuela), de infecciones sistémicas ocasionadas por las distintas especies de *Candida* en el período 2002-2006. **Métodos:** Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y no experimental. Se ubicaron las historias clínicas de estos pacientes y se recopiló en un formato los siguientes datos: edad, sexo, servicio de hospitalización, diagnóstico de egreso, factores de riesgo relacionados con la infección. Se utilizó como prueba de análisis estadístico medidas de tendencia central. **Resultados:** Se logró el aislamiento de microorganismos en un 21,68 % (7,14 % correspondieron a cepas de *Candida*). El sexo masculino predominó con un 58,61 %, los lactantes fueron el grupo más afectado con un 38,14 %. El uso de antibióticos de amplio espectro predominó entre los factores de riesgo. El 71,16 % de los aislamientos correspondieron a cepas del grupo de *Candida no albicans*, representando las especies de *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis* casi las dos terceras partes de los aislamientos y asociándose con mayor frecuencia al uso de catéteres venosos centrales. El 75 % de las cepas de *Candida* aisladas en hemocultivo han sido reportadas como sensibles a fluconazol y anfotericina B por la literatura médica mundial.

Palabras clave: *Candida*. Candidemia. Factores de riesgo. Fluconazol. Anfotericina B.

SUMMARY

Every time the acquisition of fungal infections is more frequent in hospital environment, generating a greater morbidity and mortality, mainly in patients with risk factors. **Objective:** To determine the prevalence, in the patients hospitalized in the Hospital de Niños "J.M. de Los Ríos" (Caracas-Venezuela), of systemic infections caused by the different species from *Candida* in the 2002-2006 period. **Methods:** It is a retrospective, cross-sectional, descriptive and non-experimental study. Clinical histories of these patients were located and the following data were compiled in a format: age, sex, service of hospitalization, final diagnosis and risk factors related to the infection. Measures of central tendency were used for the statistical analyses. **Results:** We were able to isolate 21.68 % of microorganisms (7.14 % of them corresponded to *Candida* strains). Masculine sex predominated with a 58.61 %, infants were the most affected group with a 38.14 %. The broad spectrum antibiotics use predominated between the associated risk factors. About 71.16 % of the isolations corresponded to *Candida no albicans* strains, representing species of *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis* almost the two third parts of the isolated microorganisms and being them most frequently associated to the use of central venous catheters. Nearly 75 % of *Candida* strains isolated in blood cultures have been reported like sensible to Fluconazole and Amphotericin B by worldwide medical literature.

Key words: *Candida*. Candidemia. Risk factors. Fluconazole. Amphotericin B.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones sistémicas causadas por *Candida* generan una morbilidad y mortalidad significativa, siendo la cuarta causa de infecciones nosocomiales en Estados Unidos, con una incidencia de 10 casos por cada 100 000 habitantes (1,2).

Se han descrito más de 150 especies de *Candida*, pero sólo 9 son patógenas para los humanos.

¹ Adjunto al Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Niños "J.M. de Los Ríos".

² Residente del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Niños "J.M. de Los Ríos".

³ Licenciada adscrita al Departamento de Bacteriología. Hospital de Niños "J.M. de Los Ríos".

⁴ Adjunto al Hospital Central de Maracay.

⁵ Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Niños "J.M. de Los Ríos".

Desde el punto de vista microbiológico y para facilitar su estudio, las especies de *Candida* han sido divididas en dos grandes grupos: *Candida albicans* y *Candida no albicans*. Las especies que se incluyen en el segundo grupo han sido las siguientes: *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae* y *Candida dubliniensis*.

Candida albicans ha sido responsable en América Latina del 40 % de las candidemias, mientras *Candida parapsilosis* es la especie de *Candida no albicans* más frecuentemente aislada (3).

En Venezuela en un estudio realizado en el Hospital Universitario de Maracaibo (Estado Zulia) entre el año 2000-2002, en 92 pacientes con candidemia se determinó la presencia de infecciones por *Candida albicans* en 33,7 % de los casos y de infecciones por especies de *Candida no albicans* en 66,3 % (predominando *Candida tropicalis* con 30,4 %). Una situación similar ha sido descrita en una publicación del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel donde *Candida albicans* predominó con un 21 % de los casos, seguido de *Candida glabrata* 15,8 % y luego por *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis* con un 10,5 % cada una (4,5).

Entre los factores de riesgo descritos que pueden predisponer al desarrollo de candidiasis sistémica se encuentran: estancia hospitalaria prolongada, uso de antibióticos de amplio espectro, uso de catéteres venosos centrales, administración de nutrición parenteral, patologías inmunosupresoras de base (diabetes mellitus, enfermedades hemato-oncológicas, seropositivos para virus de inmunodeficiencia humana, pacientes trasplantados, pacientes en hemodiálisis, uso de quimioterapia o drogas inmunosupresoras, cirugías extensas, quemaduras, pacientes multiinvasivos, prematuridad o malformaciones congénitas (2,6-8).

La sola presencia de fiebre de causa desconocida en pacientes hospitalizados; sobre todo en unidades de terapia intensiva, asociada a leucocitosis e hipotensión; pudiese ser manifestación de una infección invasiva por *Candida* (9). La mortalidad oscila entre un 30 %-61 %.

El diagnóstico se puede realizar mediante la obtención de un hemocultivo positivo a partir de un sitio estéril; sin embargo, este método tiene una sensibilidad limitada (puede ser negativo hasta en un 50 % de los pacientes con candidemia o infección diseminada). Se han desarrollado nuevos métodos para reducir

el tiempo en que pueden ser identificadas las especies de *Candida*. Entre estos, tenemos el agar cromogénico (CHROMagar *Candida*) que se utiliza para distinguir algunas de las especies más frecuentes de *Candida*, como son *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* y *Candida dubliniensis*. También han sido descritas otras técnicas de diagnóstico molecular y pruebas sexológicas (10).

Las infecciones por especies de *Candida* en ocasiones son difíciles de tratar, sobre todo en aquellas subespecies capaces de producir biofilm, un mecanismo de resistencia que impide el acceso adecuado del antimicótico a las áreas afectadas debido a la formación de una película a base de polímeros que protege a algunas de las especies de *Candida* y hace mucho más difícil erradicar la infección (9).

En cuanto al tratamiento la gran mayoría de las cepas son sensibles a fluconazol en dosis usuales, con excepción de *Candida glabrata*; que puede ser sensible; pero que generalmente requiere el doble de la dosis. Con el uso de los azoles de segunda generación desde 1980, se ha demostrado un incremento en el número y prevalencia de especies de *Candida no albicans* (40 %-60 %), siendo este hallazgo muy importante porque algunas de estas especies presentan una susceptibilidad reducida o una resistencia intrínseca al fluconazol, como *Candida glabrata* y *Candida krusei* respectivamente (2,11).

Con relación a la anfotericina B; sólo *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii* y algunas especies de *Candida glabrata* y *Candida krusei*; son resistentes (2,12-14).

Candida albicans ha sido reconocida desde hace mucho tiempo como la causa más frecuente de candidemia (40 %-60 %) y generalmente es susceptible tanto a fluconazol como anfotericina B. Sin embargo, recientemente, se ha descrito un incremento en la resistencia al fluconazol (2).

El desarrollo de nuevos antifúngicos con mayor espectro, seguridad y tolerabilidad, cuestionan el uso de medicamentos como la anfotericina B. La anfotericina B liposomal, los nuevos azoles y las equinocandinas, se están utilizando en muchos centros de salud como profilaxis e incluso para terapia empírica de inicio en pacientes neutropénicos febriles (15).

El voriconazol, perteneciente a la segunda generación de los azoles, también ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de las infecciones por *Candida*. En un estudio de 422 pacientes con candidiasis invasiva, aproximadamente el 40 % fue susceptible a tratamiento con voriconazol, resultado similar al obtenido en aquellos que

recibieron anfotericina B y relativamente mejor al obtenido con fluconazol (15).

La caspofungina es tan efectiva como la anfotericina B y ocasiona aún menor toxicidad que la relacionada con las formas liposomales de anfotericina B al ser utilizada como terapia empírica en pacientes neutropénicos febriles (15).

Otras equinocandinas, como micafungina y anidulafungina, también han demostrado su efectividad en el tratamiento de las infecciones sistémicas por *Candida* (15).

La susceptibilidad de las distintas especies de *Candida* ha mostrado un patrón relativamente homogéneo a nivel mundial; lo cual ha sido corroborado por gran número de publicaciones científicas nacionales e internacionales. Por ese motivo; los resultados de este estudio pudieran permitirnos algunas recomendaciones terapéuticas; una vez identificadas las especies de *Candida* más frecuentes en nuestro centro hospitalario; siendo el Hospital de Niños "J.M. de Los Ríos" un centro de referencia nacional que cuenta con tres unidades de cuidados intensivos (neonatal, pediátrica, cirugía cardiovascular); en el cual se hospitalizan pacientes con patologías complejas de curso crónico que muchas veces agravan patologías de base; ya de por sí severas; y condicionan estancias hospitalarias prolongadas.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, no experimental, basado en el reporte de los aislamientos de las especies de *Candida*; en hemocultivos obtenidos por parte del servicio de Microbiología del Hospital de Niños "J.M. de Los Ríos" (Caracas-Venezuela); de los pacientes hospitalizados durante el período comprendido entre enero 2002 y diciembre 2006.

Se utilizaron como pruebas de análisis estadístico medidas de tendencia central y Chi².

OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de infecciones sistémicas ocasionadas por cepas de *Candida* y su relación con los factores epidemiológicos estudiados.
2. Determinar la frecuencia de las distintas especies de *Candida* asociadas a infección sistémica.
3. Identificar los factores de riesgo presentes en pacientes con infecciones sistémicas ocasionadas por especies de *Candida*.
4. Identificar las distintas cepas de *Candida* más

frecuentemente asociadas a candidemia en pacientes portadores de catéteres venosos centrales.

RESULTADOS

Durante el período 2002-2006 en el Hospital de Niños "J.M de Los Ríos" se procesaron en el Servicio de Microbiología 13 864 hemocultivos, de los cuales se logró el aislamiento de microorganismos en 3 007 casos (21,68 %), y de estos en 215 (7,14 %) se obtuvo crecimiento de cepas de *Candida* (Tabla 1).

Tabla 1
Hemocultivos positivos para especies de *Candida* por año.
Hospital de Niños "J.M de Los Ríos" 2002-2006

Año	# Hemocultivos	Total de aislamientos		Cepas de <i>Candida</i>	
		n	%	n	%
2002	4 363	917	21	40	4,36
2003	3 065	665	21,69	34	51 1
2004	2 186	577	26,39	42	7,27
2005	1 609	315	19,57	43	13,65
2006	2 641	533	20,18	56	10,5
Total	13 864	3007	21,68	215	7,14

I.A.: 0,01 x 100.000 hemocultivos.

Fuente: Servicio de Bacteriología Hospital de Niños "JM de Los Ríos".

En cuanto a la distribución por sexo, pertenecen al sexo masculino 126 (58,61 %) y al sexo femenino 89 (41,39 %).

Al realizar la distribución por grupos de edades se obtuvo que los lactantes representaron el grupo más afectado con 82 casos (38,14 %), seguido de los neonatos con 41 casos (19,06 %), preescolares 34 casos (15,82 %), escolares 32 casos (14,89 %) y adolescentes 26 casos (12,09 %).

En cuanto a los factores de riesgo presentes en los pacientes con hemocultivo positivo para cepas de *Candida*, tenemos que el uso de antibióticos de amplio espectro representó el 41,09 %, enfermedades de base predisponentes 22,16 %, uso de catéteres venosos centrales 16,75 %, pacientes inmunosuprimidos 7,57 %, estancia hospitalaria prolongada 5,95 %, neutropenia febril 5,40 % y administración de nutrición parenteral total 1,08 %.

Las especies de *Candida* aisladas en los hemocultivos en total fueron 215, de las cuales 153 (71,16 %) correspondieron a *Candida no albicans*, 28 (13,02 %) correspondieron a *Candida albicans* y 34 (15,82 %) no fueron tipificadas (Figura 1).

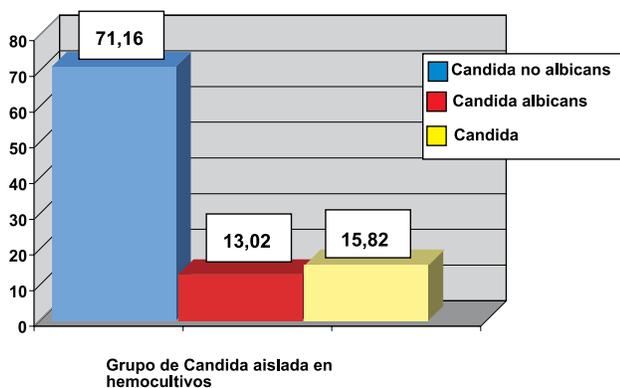


Figura 1. Especies de *Candida* aisladas en hemocultivos
Fuente: Servicio de Bacteriología Hospital de Niños “JM de Los Ríos”.

Al discriminar las distintas cepas de *Candida* obtuvimos: *Candida parapsilosis* 82 casos (38,14 %), *Candida tropicalis* 60 casos (27,9 %), *Candida sp* 34 casos (15,82 %), *Candida albicans* 28 casos (13,02 %), *Candida lusitanae*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei* y *Candida sake* 2 casos de cada especie (0,93 %) y *Candida pseudotropicalis* 1 caso (0,47 %) (Figura 2).

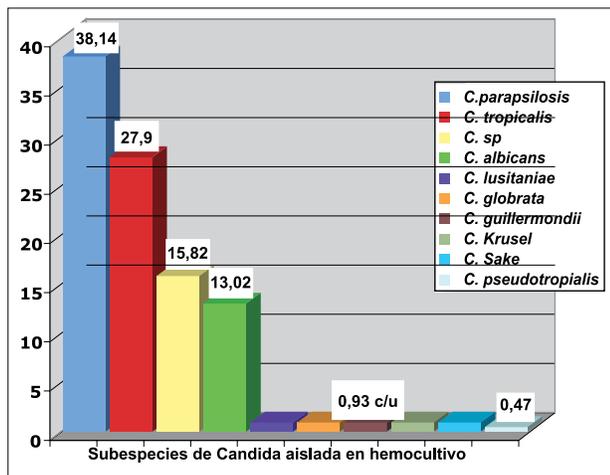


Figura 2. Subespecies de *Candida* aisladas en hemocultivos.
Fuente: Servicio de Bacteriología Hospital de Niños “JM de Los Ríos”.

Con relación a las cepas de *Candida* asociadas a candidemia y presencia de catéter venoso central, predominaron 2 cepas (66,66 %), *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis* con 11 casos cada una (33,33 %). Las especies de *Candida* no tipificadas representaron 7 casos (21,22 %). *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida krusei* y *Candida sake* aportaron 1 caso cada una (3,03 %) (Figura 3).

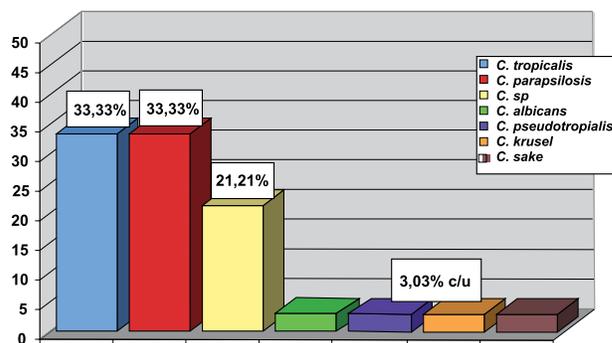


Figura 3. Cepas de *Candida* asociadas a candidemia y presencia de catéter venoso central. Fuente: Servicio de Bacteriología Hospital de Niños “JM de los Ríos”.

DISCUSIÓN

En este estudio se detectaron las especies de *Candida* más frecuentemente descritas en la literatura mundial. Incluso se logró el aislamiento de dos especies de *Candida sake*.

Durante el período 2002-2006 en el Hospital de Niños “J.M de Los Ríos” se logró el aislamiento microbiológico en 3007/13.8564 hemocultivos (21,68 %), y de estos en 215 (7,14 %) se obtuvo crecimiento de cepas de *Candida*, porcentaje mayor al descrito en un estudio publicado en el 2005 en el Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro de Caracas, en donde el aislamiento de cepas de *Candida* de los hemocultivos fue apenas en un 2,9 %. Este hecho pudiese ser explicado debido a que el Hospital de Niños “J.M de Los Ríos” posee servicios de hospitalización para pacientes hematooncológicos, servicios de quimioterapia, 3 unidades de cuidados intensivos, y una unidad de hemodiálisis. Esto genera una población con mayor de riesgo para adquirir infecciones sistémicas por *Candida*.

La mayoría de las candidemias ocurren en pacientes del sexo masculino (60 %) (1), lo cual representa una situación similar a la reportada en este estudio, donde fue reportado 58,61 % de casos en dicho sexo.

En nuestro trabajo, los grupos de edades más afectados correspondieron a los lactantes y recién nacidos, que en total correspondieron al 57,20 %. Datos similares han sido reportados por Diekema y col. durante un estudio publicado en 2002, donde los menores de 1 año representaron el 61 % de los pacientes afectados.

La estancia prolongada intrahospitalaria o en unidad de cuidados intensivos, las patologías predisponentes de base, la administración de antibióticos de amplio espectro, la presencia de catéter venoso central, nutrición parenteral, uso

de medicamentos inmunosupresores, cirugía, trasplante, prematuridad o malformaciones congénitas se encuentran entre los factores de riesgo más importantes que predisponen a los pacientes a adquirir infecciones por *Candida spp.* (2-5). En nuestro estudio el factor de riesgo con mayor prevalencia correspondió al uso de antibióticos de amplio espectro, seguido de patologías predisponentes de base y el uso de catéteres venosos centrales. Estos datos, aunque coincidentes, afectan en menor proporción a los descritos en el estudio realizado en neonatos en el Hospital Elías Toro (Caracas - Venezuela).

Similar a los resultados obtenidos en trabajos internacionales, en este estudio predominó el aislamiento de cepas correspondientes a *Candida no albicans*. El incremento de la prevalencia de especies de *Candida no albicans* ha sido un factor importante en la falla terapéutica en la actualidad, porque éstas pueden llegar a representar hasta un 40 %-60 % de las especies que generan enfermedad invasiva (1,7-9), lo cual también pudiera ser un factor a tomar en cuenta en nuestro estudio, debido al alto porcentaje de *Candida no albicans* reportado.

Al realizar la determinación de las cepas de *Candida*, en nuestro estudio predominó *Candida parapsilosis*, seguido de *Candida tropicalis* y las cepas no tipificadas de *Candida*. *Candida albicans* representó el 13,02 % y las demás especies un porcentaje significativamente menor. Cabe destacar que *Candida parapsilosis* conforma flora normal de la piel, asociándose a candidemia con la administración de NPT, uso de catéter venoso central, así como por transmisión horizontal a través de las manos del personal de salud. Los resultados son similares a un estudio multicéntrico publicado en España en 2002, donde *Candida parapsilosis* predominó en los aislamientos en hemocultivo con un 40 %, a diferencia de *Candida tropicalis* con un 3 % (26).

Las cepas de *Candida* aisladas más frecuentemente en pacientes con catéter venoso central correspondieron a *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*, ambas con una sensibilidad descrita a nivel mundial adecuada para los azoles. Estos medicamentos constituyen generalmente el tratamiento antifúngico de elección; con excepción de pacientes neutropénicos febriles o presente severamente comprometidos, donde la terapia de elección podría ser anfotericina B.

La importancia de estos datos pudiera recaer en el hecho que aproximadamente el 75 % de las cepas de *Candida* aisladas en hemocultivos de nuestros pacientes han sido reportadas como sensibles a fluconazol y anfotericina B por la

literatura mundial. En este estudio no se realizó pruebas de sensibilidad a los antimicóticos, pero debido a la susceptibilidad conocida y reportada a las distintas especies de *Candida*, pudiéramos inferir la resistencia o sensibilidad, a los azoles y a anfotericina B, de nuestras especies. Por ello, el fluconazol, debido a su menor toxicidad podría ser considerado una buena alternativa para iniciar terapia antifúngica empírica en todo paciente que presente síntomas o signos clínicos y paraclínicos de fungemia asociada a los factores de riesgo previamente descritos; reservando el uso de anfotericina B para aquellos casos que requieran un mayor espectro de cobertura antimicótico (10,25).

REFERENCIAS

1. Diekema D, Messer S, Brueggemann A, Coffman S, Doern G, Herwaldt L, Pfaller M. Epidemiology of candidemia: 3 year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organism study. *J Clin Microbiol.* 2002;40(4):1298-1302.
2. Ostrosky-Zeichner L, Pappas P. Invasive Candidiasis in the invasive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34(3):857-863.
3. Godoy P, Tiraboshi I, Severo C, Bustamante B, Calvo B, De Almeida L, et al. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida spp.* bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Mem Inst.* 2003;98:401-404.
4. Mesa L, Arcaya N, Pineda M, Beltrán-Luengo H, Calvo B. Candidemia en el Hospital Universitario de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela 2000-2002. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2005;(25):1315-2556.
5. Panizo M, Reviákina V, Dolande M, Maldonado B. Aislamiento de levaduras en muestras clínicas. Casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel 1996-2001. *Rev Soc Ven Microbiol.* 2002;(22):1315-2556.
6. Wenzel R. Nosocomial candidemia: Risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis.* 1995;20:1531-1534.
7. McKinnon P, Goff D, Kern J. Temporal assessment of candida risk factors in the surgical intensive care unit. *Arch Surg.* 2001;136:1401-1408.
8. Pittet D, Monod M, Stuter P. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994;220:751-758.
9. Piazza O, Boccia M, Iasiello A. Candidemia in intensive care patients: Risk factors and mortality. *Minerva Anesthesiol.* 2004;70:63-69.
10. Patterson T. Fungal infection in the immunocompromised patient: Risk assessment and the role of antifungal agents 2006. URL disponible en <http://www.medscape.com>. (2007).
11. Collin B, Clancy C, Nguyen M. Antifungal resistance in non-albicans *Candida* species. *Drug resist.* 1999;(3):9-14.
12. Pfaller M, Jones R, Doern G. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY program: Species distribution and antifungal susceptibility including the investigational

- triazole and echinocandin agents. SENTRY participant groups (Europe). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;35:19-25.
13. Pappas P, Rex J, Sobel J. Guidelines for treatment of Candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2004;38:161-189.
 14. Pappas P, Rex J, Lee J. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37:634-643.
 15. Steinbach W, Benjamin D. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;(18):484-489.
 16. Kullberg B, Oude M. Epidemiology of opportunistic invasive mycoses. *Eur J Med Res*. 2002;7:183-191.
 17. Snyderman D. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial candida infections. *Chest*. 2003;123:500-503.
 18. Rodríguez C, Rodríguez-Morales A, García A, Pastran B, Meijomil P, Jiménez I, et al. Aspectos microbiológicos de la candidiasis en neonatos. Trabajo presentado en el II Congreso Iberoamericano de Neonatología; 2005 Junio 29-Julio 2; Juan Griego, Isla de Margarita, Nueva Esparta, Venezuela.
 19. Hartung C, Mata-Essayag S, Azpiróz A, Ponente A, Magaldi S, Pérez C, et al. Neonatal candidiasis in Venezuela: Clinical and epidemiological aspects. *Rev Latinoam Microbiol*. 2005;47(1):11-20.
 20. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes A, Thompson-Moya L, Smietana J et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *NEJM*. 2002;(347):2020-2029.
 21. Segal B, Almyroudis N, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect J, Walsh T. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *CID* 2007;(44):402-409.
 22. Leibovitz E. Neonatal Candidiasis: Epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects. *Infect Med*. 2003;(10):494-498.
 23. Steinbach W, Walsh T. Mycoses in pediatric patients. *Infect Dis Clin N Am*. 2006;(20):663-678.
 24. Shoham S, Shaffer R, Sweet L, Cooke R, Donegan N, Boyce S. Candidemia in patients with ventricular assist devices. *CID*. 2007;(44):9-12.
 25. Ostrosky-Zeichner L, Rex J, Bennett J, Kullberg B. Deeply invasive candidiasis. *Infect Dis Clin N Am*. 2002;(16):821-835.
 26. Pemán J, Cantón E, Orero A, Viudes A, Frasquet J, Gobernado M. Estudio multicéntrico sobre la epidemiología de las candidemias en España. *Rev Iberoam Micol*. 2002;19:30-35.
 27. Hartug C, Mata-Essayag S, Azpiróz A, Ponente A, Magaldi S, Pérez C, et al. Candidiasis neonatal en Venezuela: aspectos clínicos y epidemiológicos. *Rev Latinoam Microbiol*. 2005;47:11-20.

Determinación de un medio de cultivo apropiado para acelerar el crecimiento de *Paracoccidioides brasiliensis*

Arantza Rosell¹, Julia Boiso², Claudia Hartung¹, Celina Pérez¹, María Teresa Colella³, Carolina Olaizola², Sofía Mata-Essayag¹.

¹Sección de Micología Médica, Instituto de Medicina Tropical, UCV. ²Sección de Biotecnología, Instituto de Medicina Tropical, UCV. ³Cátedra de Medicina Tropical, Instituto de Medicina Tropical, UCV

RESUMEN

A pesar de los avances de la tecnología en los últimos años, en una infección micótica la “prueba de oro” para realizar el diagnóstico definitivo, es el aislamiento del agente causal mediante la práctica del cultivo de una muestra clínica; por lo que a través de los años han sido elaborados numerosos medios de cultivo, en los cuales se han utilizado desde sustancias naturales, hasta otras artificiales de composición más compleja.

El problema más importante al cual se enfrentan los laboratorios de micología médica, es que los hongos productores de micosis profundas en Venezuela, tienen la propiedad de ser de lento y difícil crecimiento, inclusive hasta 8 semanas son necesarias para poder visualizar estructuras características del agente investigado. Es por ello que es importante desarrollar un medio de cultivo que aumente la sensibilidad de recuperación de hongos dimorfos, como el *P. brasiliensis*, a partir de muestras clínicas y provenientes de la micoteca; y que a su vez pueda ser utilizado para la obtención de la fase de levadura en forma eficaz. Se procesaron dos muestras clínicas y dos cepas provenientes de la Micoteca de la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical, los cuales fueron sembrados en: Sabouraud, agar cerebro corazón (brain heart), agar Kelley y agar Kelley Modificado a temperatura ambiente para obtener la fase micelial y a 37° C para inducir la transformación térmica y así recuperar la fase de levadura. En relación al crecimiento a temperatura ambiente, de las muestras clínicas se observó el crecimiento de una colonia característica de *P. brasiliensis* entre el séptimo día y la sexta semana en el siguiente orden: agar Kelley, agar Kelley modificado, agar brain heart y Sabouraud. En el caso de las dos cepas provenientes de la micoteca a su desarrollo fue casi similar en Agar Kelley y Brain heart. Para la transformación a fase de levadura ésta se obtuvo antes de los 7 días con el agar Kelley Modificado y el agar Kelley.

SUMMARY

Despite the advance in technical diagnostic approach in the last years, in the diagnosis of mycotic diseases the isolation of the organism from culture, provide the strongest evidence for infection. Through the years has been elaborated several cultures media where has been used natural and artificial more complex compounds.

The most important problem found in a mycology laboratory is that most of the fungal agents which cause deep mycoses, are growth slow and requiring up to eight weeks. Therefore it is very important to develop a culture media capable to increase the sensitivity of dimorphic fungal growth as *Paracoccidioides brasiliensis* from clinical samples or from the culture collection. Also that allows the conversion of the characteristic mold to the yeast form at 37° C.

In this sense we tested four culture media: Sabouraud agar, Brain Heart agar, Kelley’s agar and Modified Kelley’s agar in the Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical. We cultured two clinical samples and two isolated of *P. brasiliensis* from the culture collection. At 25° C from the clinical samples growths a characteristic colony of *P. brasiliensis* between 7 days and 6 weeks, in the next order: Kelley’s agar, modified Kelley’s agar, brain heart agar and Sabouraud agar. Related to the two isolates from the culture collection, both had a similar growth in Kelley’s agar and Brain Heart agar. For the conversion of the characteristic mold to the yeast form at 37° C, the Modified Kelley’s agar and Kelley’s agar had the best results allow the growth of the fungal in less than 7 days.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances de la tecnología en los últimos años, en una infección micótica la “prueba de oro” para realizar el diagnóstico definitivo, es el aislamiento del agente causal mediante la práctica del cultivo de una muestra clínica. El otro propósito fundamental de los cultivos en la micología médica

es el de permitir el estudio morfo-fisiológico de los hongos con el objetivo de mejorar el conocimiento que se tiene de los mismos para efecto del tratamiento de dichas infecciones.

En este sentido, a través de la historia de esta disciplina, numerosos medios de cultivo han sido elaborados con la finalidad de cumplir con los requerimientos antes mencionados, para lo cual se han utilizado desde sustancias naturales, hasta otras artificiales de composición más compleja.

De un modo general, los hongos son organismos exigentes, que crecen relativamente bien a temperatura ambiente, lo que los diferencia de la mayoría de las bacterias que son patógenas para el hombre, las cuales exigen temperaturas de 37° C (1,2). Para el adecuado crecimiento de los micetos, los mismos necesitan diversos tipos de factores, dentro de los cuales se encuentran sustancias que permiten su desarrollo (peptonas, extracto de carne, minerales, carbohidratos y vitaminas); también es muy importante el pH del medio. Todo esto consciente a cada especie de hongo otorgarle una característica fenotípica específica, lo que se expresa en variedades de color, tamaño, forma, consistencia, aspecto superficial y luminosidad, entre otras (1).

Durante la historia de la micología clínica se han desarrollado docenas de medios, los cuales han sido fabricados para resaltar las propiedades morfológicas de los diferentes hongos patógenos al hombre. Entre los más conocidos podemos citar el medio de Sabouraud, Agar Malta, Agar Corn-Meal, Agar Brain Heart, Lactrimel, Agar Staib. La selección del medio se realiza de acuerdo a la experiencia del micólogo clínico y de su conocimiento acerca de la epidemiología de las micosis (2-4).

El problema más importante que enfrenta un micólogo, a la hora de realizar un diagnóstico rápido y certero, es el ocasionado por los hongos que producen micosis profundas sistémicas en los seres humanos, debido, a que son de crecimiento lento y muy exigentes en cuanto a la calidad del medio a emplearse.

En nuestro país, existen varios micetos endémicos, que poseen la propiedad de ser de lento y difícil crecimiento, por lo que puede llevar hasta 8 semanas el reconocer estructuras lo suficientemente específicas para hacer una correcta identificación de los mismos (2,5), entre los cuales podemos citar como los más frecuentes: *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis*.

En este sentido, valdría la pena mencionar que *P. brasiliensis* produce una enfermedad granulomatosa progresiva, casi siempre crónica,

denominada paracoccidioidosis. Esta entidad es endémica, restringida geográficamente a América Latina, siendo Brasil el primer país en donde se presenta con mayor frecuencia, y el segundo Venezuela, seguido por Colombia (6,7).

Los estados de Venezuela en donde se observa una mayor incidencia son: Aragua, Miranda, Carabobo, Distrito Capital, Monagas, Táchira, Trujillo, Bolívar, Lara, Portuguesa y Barinas. Sin embargo, la distribución de la enfermedad en estas áreas no es homogénea.

El agente causal de esta micosis es de fácil reconocimiento, cuando se observa al microscopio en preparaciones simples de muestras clínicas, con KOH 10% + Tinta Parker, en donde se evidencia como una levadura redondeada u oval, de tamaño variable (4 a 50 μ m de diámetro), multibrotante (más de 4 gemaciones), anisométrica, de pared celular bien definida, con estructuras intracitoplasmáticas parecidas a vacuolas. No así cuando se practica el cultivo en los medios convencionales como el Sabouraud, Sablac o Lactrimel, en donde el crecimiento del *P. brasiliensis* es muy lento, entre 4 a 6 semanas, y la mayoría de las veces es difícil de obtener el crecimiento de la forma multibrotante, característica que identifica al hongo, a una temperatura de 37° C (8-11).

Es así como, el estudio y desarrollo constante de nuevos medios de cultivo para el uso rutinario en un laboratorio de micología médica, es necesario. Por tal motivo, el objetivo de este trabajo es evaluar diferentes medios de cultivo, con la finalidad de determinar en cuál de los mismos se obtiene un acelerado crecimiento y transformación térmica, de cuatro cepas de *Paracoccidioides brasiliensis*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se probaron dos medios de cultivo conocidos y utilizados en el área de la micología: Sabouraud (Oxoid) y agar cerebro-corazón (BHI) (Himedia). Adicionalmente se probó un medio no muy utilizado, agar de Kelley o medio de Kelley (2) y una modificación del mismo enriquecido con concentrado globular humano.

Las muestras procesadas fueron obtenidas de pacientes con lesiones en la mucosa oral mediante el raspado de las mismas y fueron fichados con los números 10883 y 13020, que asistieron recientemente a la consulta externa de la Sección de Micología Médica "Dr. Dante Borelli" y los aislados 37383 y 10763 estaban conservados en la Micoteca de dicha Sección.

Los medios de Sabouraud y BHI, fueron

preparados según las instrucciones de la casa comercial. El medio de Kelley (MK) se hizo según McGinnis (2) y el medio de Kelley modificado (MKM) se preparó sustituyendo la sangre de cordero por concentrado globular de humano o por hemoglobina sintética (Himedia). El concentrado globular de humano utilizado fue obtenido del Banco de Sangre del Hospital Universitario de Caracas.

Para preparar la solución de hemoglobina del MKM se utilizaron dos modalidades: a) El lavado de los glóbulos rojos (GR) del concentrado globular, 5 veces con solución salina fisiológica, del cual se tomaron 5 mL y se le agregó 15 mL de agua destilada; b) Cuando se utilizó hemoglobina sintética se pesó 1 g y se disolvió en 15 mL de agua destilada. De esta manera los dos preparados fueron mezclados con el medio de Kelley.

Todas las cepas fueron cultivadas a temperatura ambiente. Una vez que se obtuvo la fase de moho del hongo se procedió a inducir la transformación térmica, para lo cual se colocaron en los diferentes medios mencionados a 37° C. Para evaluar el proceso definitivo de transformación de moho (Fase M) a levadura (Fase L) de cada cultivo, se procedió a tomar una asada del cultivo a 37° C, se homogenizó en 1 mL de agua destilada estéril y posteriormente se realizó el conteo de células en una cámara de Neubauer, tomando en cuenta como única célula a todas las levaduras que presentasen o no multigermación. Todos los conteos celulares fueron llevados a porcentaje para poder realizar la comparación.

RESULTADOS

Los dos aislados procedentes de los pacientes (10883 y 13020) y las cepas obtenidas de la Micoteca (37383 y 10763) crecieron satisfactoriamente a temperatura ambiente en todos los medios utilizados. El tiempo de crecimiento en el MK y el MKM fue de 7 a 12 días, siendo más rápido y evidente que en el que se observó en BHI y en Sabouraud. Este último, a pesar de ser el medio de rutina utilizado en micología, fue el que requirió el tiempo más prolongado de crecimiento (6 semanas).

Durante el proceso de transformación de moho a levadura se pudo observar que las cepas "nuevas" provenientes de pacientes (10883 y 13020) fueron más flexibles al proceso de transformación en todos los medios utilizados debido a que en 5 días se pudo evidenciar el crecimiento de suficientes levaduras multigemantes capaces de permitir el reconocimiento del hongo; mientras que en las cepas que provenían de la micoteca, el proceso de

transformación fue más lento y difícil, es decir que se vieron levaduras gemantes a partir del sexto día, pero las mismas aún se encontraban unidas a las hifas. Entre el 7mo y 9no día fue que se empezó a visualizar levaduras multigemantes sin la presencia de hifas en los medios de Sabouraud y BHI. Por el contrario en el caso de los medios MK y MKM el proceso de transformación fue más rápido en todas las cepas.

Debemos mencionar el caso particular de la cepa 37383, la misma fue el aislado más difícil de transformar en este estudio; aún utilizando los medios MK y MKM al séptimo día fue que llegó a un 50 % de transformación, aunque desde el cuarto día las estructuras visibles eran claramente identificables como levaduras de *P. brasiliensis*.

Los resultados se resumen en las Figuras 1 a 4.

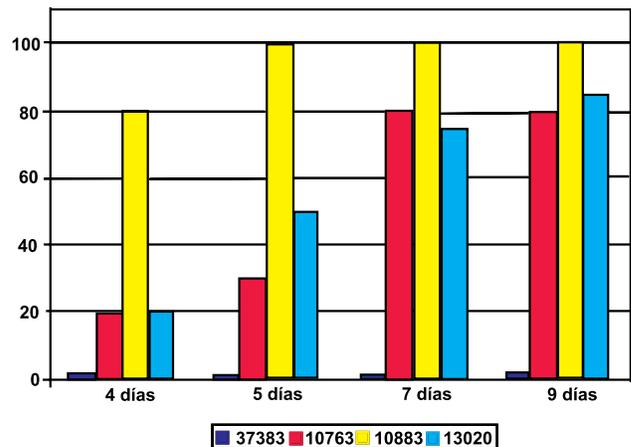


Figura 1. Crecimiento de las 4 cepas aisladas en el medio Sabouraud.

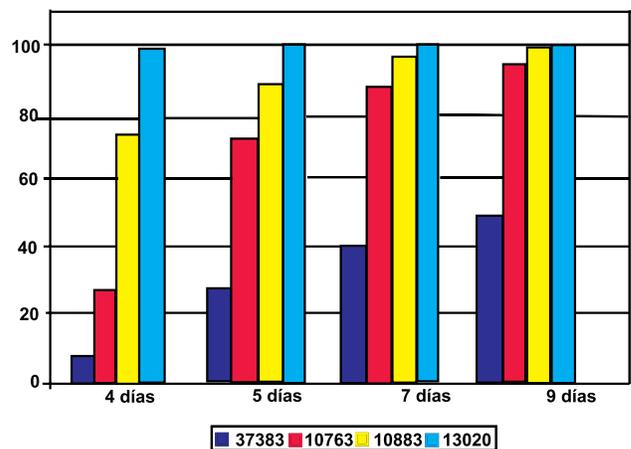


Figura 2. Crecimiento de las 4 cepas aisladas en el medio agar cerebro corazón (BHI).

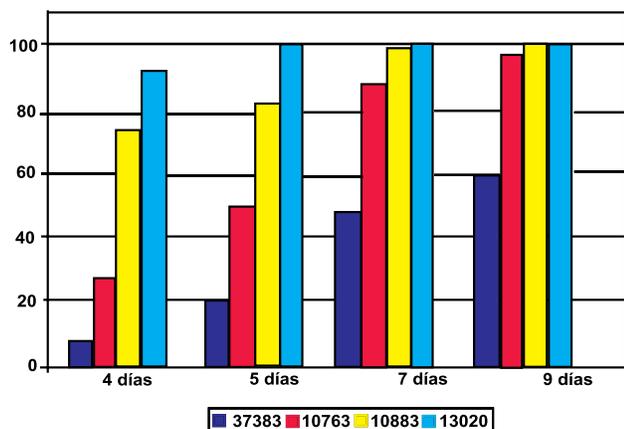


Figura 3. Crecimiento de las 4 cepas aisladas en el medio Kelley (MK).

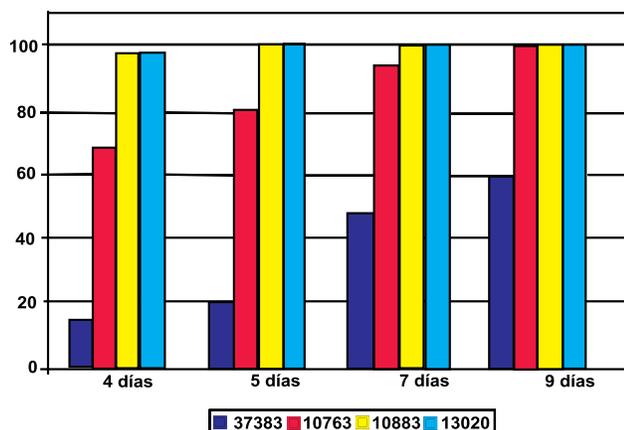


Figura 4. Crecimiento de las 4 cepas aisladas en el medio Kelley modificado (MKM).

DISCUSIÓN

En el examen micológico, el cultivo es el método indirecto que se utiliza para demostrar la presencia del hongo patógeno. Esto se logra al sembrar una determinada muestra clínica en un medio provisto de sustancias que sirven de "alimento" al miceto, en condiciones favorables de temperatura y tiempo hasta que el mismo se haga visible y reconocible (3).

Como se mencionó anteriormente, el diagnóstico definitivo en la micología clínica tradicional se realiza: a) buscando e identificando al agente específico directamente en los materiales sacados del cuerpo del paciente, b) cultivando esos materiales, para identificarlo; y/o c) mediante el uso de los exámenes serológicos, como por ejemplo la inmunodifusión doble (1-4, 11).

Aún hoy en día, el reto del micólogo clínico es producir un medio de cultivo lo suficientemente mejorado que permita el desarrollo de hongos de crecimiento lento en el menor tiempo posible, sobre todo en aquellos casos donde se sospecha fuertemente que haya una micosis profunda sistémica y el agente causal no se pueda evidenciar con el examen directo o por coloraciones especiales, y tampoco se pueda hacer el diagnóstico serológico (11).

También debemos partir de la premisa de que a la hora de procesar una muestra clínica, es indispensable utilizar una combinación de varios medios (3 ó 4) con el objeto de aumentar la posibilidad de aislar el hongo patógeno y además, en esta combinación debe haber al menos un medio de cultivo que no posea ningún tipo de agente antimicrobiano, pues se ha reportado que cierto tipo de hongos patógenos para el hombre son susceptibles a dichos agentes, cuando se exponen a temperatura de crecimiento de 37° C. Por ello, en la búsqueda de un medio estándar, confiable y en el cual se puedan reproducir el mayor número posible de hongos dimorfos, nosotros trabajamos con el medio de Kelley modificado (MKM), con el cual se obtuvo un crecimiento más acelerado de las cepas de *P. brasiliensis* evaluadas, así como una transformación más adecuada. Los medios altamente enriquecidos, con hemoglobina y extracto de carne, son de mucha utilidad en la pronta recuperación y transformación de *P. brasiliensis*, lo que trae como resultado un rápido diagnóstico, al igual que la transformación a levadura de los hongos dimorfos patógenos al hombre es una herramienta indispensable para la correcta identificación de los mismos.

Estamos conscientes de que cuatro aislados es una escasa cantidad de cepas para evaluar adecuadamente el MKM utilizado en este estudio. Sin embargo, es un medio prometedor que debería utilizarse con más frecuencia, con la finalidad de corroborar con más detalle los resultados obtenidos en este trabajo. Debemos acotar, que no solamente es un medio adecuado para el crecimiento de *P. brasiliensis*, sino que también debe ser utilizado para evaluar otras especies de hongos dimorfos (estudios en elaboración)

REFERENCIAS

1. Da Silva Lacaz C. Manual de Micología Médica. Organização "Liteci", Sao Paulo. Facultad de Medicina de Sorocaca, Universidade Católica de Sao Paulo. 1953.
2. McGinnis MR. Laboratory Handbook of Medical Mycology. Academic Press. United Kingdom Edition; 1980.
3. Borelli, D. Medios Caseros para Micología. Arch Venez Medicina Tropical y Parasitología Médica. 1962;4:304-

- 309.
4. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Lea & Febiger. Pennsylvania, USA; 1992.
 5. Pollak L. Mycological Diagnosis of Paracoccidioidomycosis. *Paracoccidioidomycosis. Proceedings of The First Pan American Symposium*. Pan American Health Organization. World Health Organization. 1972.
 6. Mata Essayag S, Incerto SA, Iannelli A, Masi R, Reymundez ME, Taronna, I., et al. (). Sobre una zona endémica de paracoccidioidomycosis en Venezuela. *Bol Soc Venez Microbiol*. 1988;8 (2 y 3).
 7. Restrepo MA. Paracoccidioidomycosis: A Latin American Export?. *XVth International Congress for Tropical Medicine and Malaria*, 1. 2000.
 8. Restrepo A. Actualizaciones: Paracoccidioidomycosis. *Acta Médica Colombiana*, 1978;3(1):33-66.
 9. Londero AT. Epidemiologia da Paracoccidioidomycose. *J Pneumologia*, 1978;4(2):57-59.
 10. Da Silva Lacaz C. Diagnóstico Micológico. Paracoccidioidomycose. *Blastomicose sul-americana. Sarvier-EDUSP*. Sao Paulo, Brasil. 1982.
 11. Borelli D. Ventajas y peligros del examen directo en fresco en el diagnóstico de la blastomicosis sudamericana. *VI Congreso Venezolano de Ciencias Médicas*.

Sarcoma de Kaposi en cavidad oral en 25 pacientes con SIDA

Ana Carvajal, Adayza Figueredo, Morella Rebolledo, Ana María Cáceres, Napoleón Guevara, María Eugenia Landaeta, Ramón Martínez, María Josefina Núñez

Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto y Servicio de Radioterapia del Hospital Universitario de Caracas (HUC) Caracas – Universidad Central de Venezuela- UCV. Venezuela.

RESUMEN

La presente investigación es un estudio epidemiológico descriptivo tipo serie de casos en el cual se analizan las variantes epidemiológicas como: edad, sexo, conducta sexual así como presentación clínica, asociación con infecciones oportunistas y diagnóstico entre otros. Se revisaron las historias clínicas de 90 pacientes con diagnóstico de sarcoma de Kaposi (SK) y SIDA hospitalizados en el Hospital Universitario de Caracas (HUC) desde el año 1984 hasta julio de 1997; de estos 27,77 % (25/90) tenían SK de CO asociado al SIDA, las cuales son objeto del presente análisis.

La mayoría de los pacientes, 96 % (24/25), corresponden al género masculino; con sólo 4 % (1/25) en el género femenino; con un rango de edad de 25-44 años y un promedio de 34.5 años; 15 homosexuales (HM), 5 heterosexuales (HTS), 4 bisexuales (BS) y 2 con antecedentes de uso de drogadicción ilícita endovenosa.

La primera lesión del SK estaba localizada en piel en 72 % de los casos, 12 % en cavidad oral, 8 % en ganglios linfáticos y desconocida en 8 %. La mayoría de las lesiones del SK en CO estaban localizadas en el paladar duro (44 %), seguidas de paladar blando y encía, 5 pacientes tenían compromiso visceral en pulmón y/o gastrointestinal.

El conteo de linfocitos CD4 estuvo disponible en 13/25 pacientes, 12 de estos tenían un conteo de linfocitos CD4 menor de 200/mm³; sólo un paciente tenía un conteo de linfocitos CD4 en 327/mm³.

El diagnóstico definitivo del SK en CO se realizó en 16/25 (64 %) de los casos; 13 por biopsia y clínica y 3 por autopsia y clínica. Diagnóstico presuntivo por clínica se realizó en 9/25 (36 %), sin embargo, todos esos pacientes tenían lesiones de SK diseminados en piel.

Creemos que los resultados de este estudio pueden ser útiles para el conocimiento de esta patología a los diversos especialistas (otorrinolaringólogos, oncólogos, odontólogos, infectólogos, etc.), involucrados en la atención y cuidado de estos pacientes. Recomendamos realizar estudios prospectivos donde se evalúen factores

de riesgo como el conteo de linfocitos CD4, indicación o no de tratamiento antirretroviral y otros factores que pudieran estar involucrados con el pronóstico y la sobrevida del SK asociado a SIDA.

SUMMARY

A case series descriptive epidemiological study was carried out to review the clinical records of 90 patients diagnosed with Kaposi's sarcoma and AIDS, between 1984 and July 1997, on several variables such as age, sex, sexual behavior patterns and associations with opportunistic infections at the Caracas University Hospital.

Only 25 cases (27.8 %) had AIDS associated with Kaposi's sarcoma in buccal cavity. Of these, 24 were males (96 %) between the ages of 25-44 years (average 34.5 years); 15 homosexuals, 5 heterosexuals and 4 bisexuals. Only two with histories of endovenous drug use.

Skin lesions were seen first (72 %), followed by buccal cavity (12 %), lymphatic ganglions (8 %) and unknown sites (8 %). Buccal cavity lesions were mainly located in hard palate (44 %) followed by soft palate and gum.

CD4+ counts were only documented in 13 patients. Of these, the average CD4+ count was less than 200/mm³ and only one case registered a count of 327/mm³.

Definite diagnosis was made in 16 cases (64 %): 13 by biopsy and clinical diagnosis, and 3 by autopsy and clinically. Presumptive diagnosis was made in 9 cases (36 %), however these cases had disseminated skin lesions.

INTRODUCCIÓN

El Sarcoma de Kaposi (SK) fue descrito por primera vez el año 1872 por Moritz Kaposi (1). Se describen variantes epidemiológicas y clínicas como: El SK clásico (2), el cual se presenta en hombres mayores de 60 años de ascendencia judía o de Europa Oriental; El Africano endémico (3), descrito en adultos jóvenes oriundos de África

Central, el latrogénico (4) por inmunosupresión y el epidémico relacionado al SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) (5-7), en esta última patología el SK y otros tumores como el linfoma del sistema nervioso central (8), se consideran neoplasias oportunistas en virtud de que su presencia se relaciona con una depleción importante del conteo de linfocitos CD4 (9).

El curso clínico del SK asociado al SIDA es generalmente agresivo, con rápida aparición de nuevas lesiones y a menudo con afectación mucocutánea y/o visceral (10,11).

Las manifestaciones del SK a nivel de la CO son relativamente frecuentes (12-14), y puede ser la primera manifestación de la enfermedad; presentando características particulares que hacen interesante su análisis.

MATERIALES Y MÉTODOS

El siguiente es un estudio descriptivo en el cual se revisaron las historias clínicas de 90 pacientes con diagnóstico de sarcoma de Kaposi (SK) y SIDA hospitalizados en el Hospital Universitario de Caracas (HUC) desde el año 1984 hasta julio de 1997; de estos 27,77 % (25/90) tenían SK de CO asociado al SIDA, las cuales son objeto del presente estudio.

La presente investigación es un estudio epidemiológico descriptivo tipo serie de casos en el cual se analizan las variantes epidemiológicas como: edad, sexo, conducta sexual así como presentación clínica, asociación con infecciones oportunistas y diagnóstico entre otros.

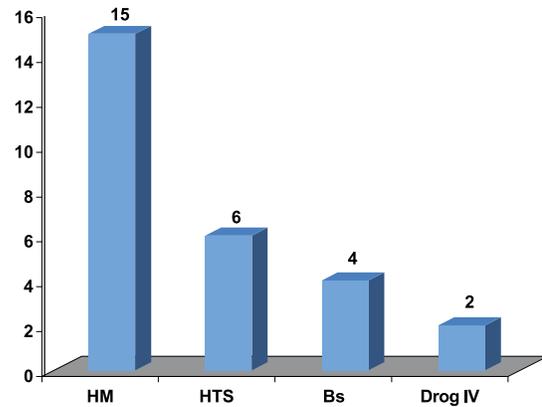
Para el análisis de los casos se utilizó el Epi-info 5.

RESULTADOS

La mayoría de los pacientes, 96 % (24/25), del presente estudio corresponden al género masculino; con sólo 4 % (1/25) en el género femenino; con un rango de edad de 25-44 años y un promedio de 34.5 años; 15 homosexuales (HM), 5 heterosexuales (HTS), 4 bisexuales (BS) y 2 con antecedentes de uso de drogadicción intravenosa (IV). (Figura 1)

La primera lesión del SK estaba localizada en piel en 72 % de los casos, 12 % en cavidad oral, 8 % en ganglios linfáticos y desconocida en 8 %.

La mayoría de las lesiones del SK en CO estaban localizadas en el paladar duro (44 %), seguidas de paladar blando y encía. (Figura 2).



Fuente: Registro de la Historias médicas del HUC.

Figura 1. Sarcoma de Kaposi en cavidad oral en 25 pacientes con SIDA. Según grupos de riesgo.

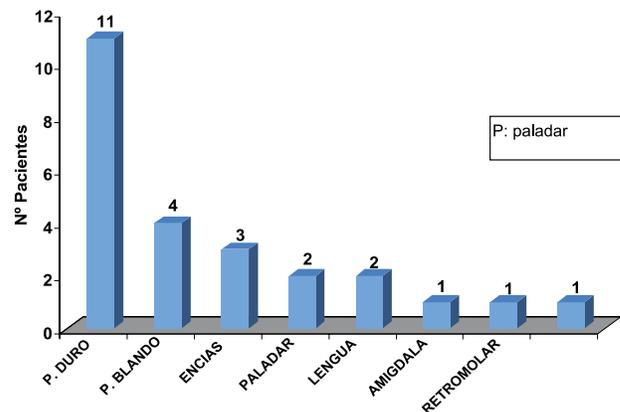


Figura 2. Sarcoma de Kaposi en 25 pacientes con SIDA. Según localización en cavidad oral.

En la Tabla 1, podemos ver las características clínicas (localización en piel, cavidad oral, ganglios linfáticos, compromiso visceral) y el curso del SK de los 25 pacientes estudiados, 44 % de los pacientes tenían lesiones de Kaposi diseminadas en piel, 5 tenían compromiso visceral en pulmón y/o gastrointestinal, sólo uno de los pacientes no tenía lesiones de SK en piel.

Infección oportunista asociada se encontró en 76 % (19/25) de los pacientes, siendo la pneumocitosis pulmonar y la candidiasis oro faríngea y esofágica las más frecuentes.

El conteo de linfocitos CD4 estuvo disponible en 13/25 pacientes, 12 de estos tenían un Contaje de linfocitos CD4 menor de 200/mm³; sólo un paciente tenía un conteo de linfocitos CD4 en 327/mm³.

El diagnóstico definitivo del SK en CO se realizó en 16/25 (64 %) de los casos; 13 por biopsia y clínica y 3 por autopsia y clínica.

SARCOMA DE KAPOSI

Tabla 1

Características epidemiológicas y clínicas del sarcoma de Kaposi en 25 pacientes con SIDA. HUC

Edad	Sexo	Fact. riesgo	Localización en cavidad oral	Lesiones cutáneas de sarcoma de Kaposi	Sarcoma de K. ganglionar	S.K. visceral (Pul o GI)	Curso clínico	Evolución
38	F	HTS	Lengua	Diseminado	Si	Si	Agresivo	muerte
32	M	HTS	P. blando	Cara, tronco, genital			Agresivo	mejoría
36	M	HM	P. blando	Cara			Agresivo	muerte
31	M	BS	P. duro	Cara, miembros inf.			Agresivo	desconocida
32	M	HTS	Encía	Tronco, cuello			Agresivo	desconocida
38	M	HM	P. duro, laringe	Cara	Si		Lento	Muerte ¹
28	M	HM-DEV	P. duro	Sin lesiones en piel			Lento	mejoría
28	M	HTS	P. duro	Tronco, miembros superiores (Diseminado)		Agresivo	desconocida	
29	M	HM	Amígdala	Miembros inf.	Si		Lento	mejoría
25	M	HM	P. duro	Diseminado		SI	Agresivo	muerte
31	M	HM	Encía	Cara, miembros sup/inf (Diseminado)		Agresivo	desconocida	
37	M	BS	P. duro	Cara, abdomen			Agresivo	mejoría
32	M	BS	P. duro	Diseminado			Lento	Desconocida
28	M	HM	Encía	Tronco, abdomen	Si	Si	Agresivo	muerte
25	M	HM	Retromolar	Sin lesiones en piel.	Si	Si	Agresivo	muerte
28	M	HTS	Paladar	Tronco			Lento	mejoría
39	M	HM-DEV	Lengua	Epidídimo	Si	Si	Lento	muerte
31	M	HTS	P. duro	No precisado			Agresivo	desconocida
34	M	HM	P. duro	Diseminado			Lento	mejoría
42	M	HM	P. duro/encía	Cara, pie izquierdo			Agresivo	desconocida
31	M	HM	P. duro	Tórax, abdomen, cara (Diseminado)			Agresivo	desconocida
39	M	HM	P. blando	Diseminado			Agresivo	desconocida
25	M	HM	P. blando	Diseminado			Agresivo	desconocida
30	M	HM	P. duro	Diseminado	Si		Agresivo	desconocida
44	M	BS	Paladar	Tronco. Cuero cabelludo, genitales (Diseminado)			Agresivo	desconocida

HM: Homosexual; HTS: Heterosexual; BS: Bisexual; DEV: Droga endovenosa; Pul: Pulmón; GI: Gastrointestinal; P: Paladar; ¹ La muerte en este paciente no fue causada por el sarcoma de Kaposi (evolución clínica del sarcoma de Kaposi: 10 años)

Diagnóstico presuntivo por clínica se realizó en 9/25 (36 %), sin embargo, todos estos pacientes tenían lesiones de SK diseminados en piel.

Tratamiento específico para el sarcoma de Kaposi fue realizado en 14/25(56 %) de los pacientes: radioterapia local en 8 casos; quimioterapia sistémica y radioterapia local en 3 casos; vimblastina intralesional oral y nitrógeno líquido en 3 pacientes; 11/25 (44 %) no recibieron tratamiento específico.

Para clasificar el estadio de SK escogimos la clasificación de Walter Reed la cual toma en cuenta localización del Kaposi, compromiso mucocutáneo, ganglionar, visceral y síntomas sistémicos, la mayoría de nuestros pacientes se corresponden con el estadio III y IV de esta clasificación (ver Tabla 2).

En cuanto a la evolución clínica, 9 pacientes murieron, en 5 casos la muerte fue debida al sarcoma de Kaposi y todos tenían compromiso visceral, la muerte ocurrió en un tiempo menor de un año, 7 pacientes mejoraron con tratamiento

específico, la evolución fue desconocida en 9 casos.

Tabla 2

Sarcoma de Kaposi en cavidad oral. Clasificación por estadios de Walter Reed

Estadio	Manifestaciones clínicas	Número de pacientes
I	Cutáneo. índole local	0
II	cutáneo, agresivo local con o sin nódulos linfáticos	0
III	Mucocutáneo, general y/o nódulos linfáticos	20
IV	Visceral	
A	Sin signos sistémicos	0
B	Sin signos sistémicos: pérdida de peso (10 %) o fiebre	5

Fuente: Registros de historias médicas del HUC.

DISCUSIÓN

La edad, sexo y factor de riesgo de nuestros pacientes no difiere de lo informado en la literatura donde el mayor número de casos de SK asociado al SIDA se presentan en hombres homosexuales y/o bisexuales jóvenes (7,10).

La mayoría de los pacientes del presente estudio, son del sexo masculino, los estudios informan muy pocos casos en el sexo femenino (15), excepto en África, donde el SK es endémico; cuando se presenta en mujeres la mayoría de estas tienen el antecedente epidemiológico de haber adquirido el VIH por relaciones sexuales con hombres bisexuales. Esta característica epidemiológica hizo plantear a los investigadores una probable etiología viral, transmitida sexualmente, implicada en la patogenia del SK asociado al SIDA, la cual se ha visto reforzada con los hallazgos del herpes virus tipo 8 en estos pacientes (16,17, 7,18).

Como está descrito en la literatura, en la mayoría de nuestros casos el curso del SK fue agresivo con lesiones diseminadas (10,11), en piel y compromiso mucocutáneo.

Uno de nuestros pacientes tuvo un curso clínico lentamente progresivo, con una evolución del SK de 10 años, él nunca recibió tratamiento antirretroviral y su causa de muerte no estuvo relacionada al Kaposi, probablemente hay factores inmunológicos y del huésped implicados en esta evolución.

En el 72 % de los pacientes del presente trabajo, la primera lesión del SK estaba localizada en piel (ver Figura 3), la mayoría de ellas diseminadas, esto coincide con lo informado en la literatura (19,10), sin embargo, la primera lesión del SK puede estar localizada en cavidad oral, ganglios linfáticos, también puede haber compromiso visceral sin afectación de piel (20).

El compromiso visceral del Kaposi asociado al SIDA es muy frecuente, siendo el pulmón (21) y el tracto gastrointestinal (22) los órganos más involucrados, su presencia es de mal pronóstico y puede ocurrir precozmente en el curso de la enfermedad, el compromiso pulmonar está asociado con una menor sobrevivencia, incluso en los pacientes que reciben terapia antirretroviral altamente efectiva (23).

En nuestros pacientes encontramos compromiso visceral en 5 casos, todos menos uno tuvieron un curso agresivo de la enfermedad.

Las lesiones de SK en cavidad oral tienen su asiento principalmente en el paladar duro (24), (Figura 4) aunque pueden estar localizadas en cualquier sitio de la CO (25) incluyendo mucosa oral, lengua, amígdala, faringe (26), y encías entre



Figura 3. Sarcoma de Kaposi diseminado en un paciente con SIDA

Foto cedida por el Dr Ernesto Alayo, HUC

otros; en esta última localización puede causar desplazamiento dental, cuando las lesiones son tumorales o están localizadas en la lengua pueden ocasionar problemas en la masticación y en el lenguaje, si se encuentran en la parte posterior de la faringe y son lesiones grandes pueden causar obstrucción de las vías respiratorias (27).



Figura 4. Sarcoma de Kaposi en paladar duro en un paciente con SIDA. Foto cedida por el Dr. Ernesto Alayo, HUC.

La presentación clínica del SK en CO es variada, describiéndose: máculas, pápulas, placas y lesiones tumorales; generalmente son de color violáceas e indoloras, excepto cuando se ulceran e infectan secundariamente. En nuestro estudio en 12 % (3/25) de los pacientes la primera lesión del SK se localizó en CO y como lo describe Fricarra G. y col. (24) la mayoría de las lesiones se localizan en el paladar duro; también encontramos lesiones en paladar blando, encías y amígdalas

entre otros.

Es importante realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías (vasculares, tumorales, infecciosas, etc.) que estén localizadas a nivel de CO (28,12,13). Sugerimos un examen minucioso de la boca en los pacientes con SIDA, el cual debe incluir examen de las encías, paladar, carrillos, amígdala, faringe, lengua, etc., con la finalidad de realizar diagnóstico precoz de lesiones tumorales y/o infecciosas.

Un alto porcentaje de nuestros pacientes 60 % (15/25) tenían diagnóstico histológico por biopsia y/o autopsia; el resto tenían diagnóstico sólo clínico, y todos tenían lesiones de SK en piel; este último diagnóstico está basado en las recomendaciones del CDC de Atlanta (29).

La presencia de: infecciones oportunistas, síntomas constitucionales, lesiones orales o viscerales de sarcoma de Kaposi, conteo de linfocitos CD4 menor de 200/mm³ empobrece el pronóstico del S.K asociado al SIDA (30).

En nuestro estudio encontramos infecciones oportunistas concomitantes en un 75 % (19/25) de los casos, las cuales fueron similares a lo informado en la literatura (31,32) nosotros no pudimos establecer si la presencia de estas infecciones fueron un factor de mal pronóstico, en virtud de que la evolución fue desconocida en un gran porcentaje de pacientes.

El Contaje de CD4 estuvo disponible en 13 de los pacientes; 90,91 % (12/13) de estos, tenían un Contaje de CD4 menor de 200 mm³. lo cual coincide con lo informado por otros autores (9).

El tratamiento del SK en los pacientes con SIDA varía de acuerdo a la extensión del Kaposi, al compromiso visceral y a la localización del tumor.

Se ha utilizado tratamiento radiante (33-36), quimioterapia sistémica (37) e inyección intralesional de agentes quimioterapéuticos y esclerosantes (38), también se ha usado tratamiento con láser, criocirugía y nitrógeno líquido. Nuestros pacientes recibieron tratamiento específico en un 58 % (14/25) de los casos y aunque el objetivo del presente trabajo no fue evaluar la respuesta al tratamiento antineoplásico, es importante enfatizar que todo paciente con diagnóstico confirmado o sugestivo de SK, debe ser referido inmediatamente a consulta especializada (oncólogo, dermatólogo, etc.), lo cual redundará sin duda, en una mejor calidad de vida.

Se han utilizado diferentes clasificaciones en los pacientes con SK y SIDA. El sistema de clasificación más ampliamente usado es el desarrollado por el AIDS Clinical Trial Group

(ACTG), el cual toma en cuenta extensión del tumor, conteo de linfocitos CD4 y severidad de enfermedad sistémica por el VIH (30). Nosotros escogimos la de Walter Reed (39), esta es una clasificación basada principalmente en las manifestaciones clínicas del sarcoma de Kaposi, en virtud de que el conteo de Linfocitos CD4 no estaba disponible en todos nuestros pacientes.

Tratamiento antirretroviral altamente efectivo no fue recibido por todos los pacientes, por tanto esta variable no fue analizada, el uso de terapia antirretroviral altamente efectiva tiene una eficacia prolongada sobre el sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, aún en los pacientes sin terapia específica para el S.K, este efecto parece deberse a la restauración del sistema inmunológico (40).

Recomendamos realizar estudios prospectivos donde se evalúen factores de riesgo como el conteo de linfocitos CD4, tratamiento antirretroviral y otros factores que pueden estar involucrados en el pronóstico y la sobrevida del SK asociado a SIDA.

Creemos que los resultados de este estudio pueden ser útiles para el conocimiento de esta patología por diversos especialistas (otorrinolaringólogos, oncólogos, odontólogos, infectólogos, etc.), involucrados en la atención y cuidado de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Kaposi M. Classics in Oncology: Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin. CA. 32: 343-37. 1982 (Trans) from Arch Dermatol Syphil (Berlin 4: 265-73. 1872.)
2. Oettle AG. Geographical and racial differences in the frequency of Kaposi's sarcoma as evidence of environmental of genetic cause. Acta Unio Int Contra Carcum. 1962;18:330-363.
3. Slavin G, Carmerou HM, Forbes C, Mitchell RM. Kaposi's Sarcoma in East African Children. A report of 51 cases. J Pathol. 1970;100:187-199.
4. Penn I. Kaposi's Sarcoma in organ transplant recipients: Report of 20 cases transplantation. 1979;27:8-11.
5. Hymes KB, Cheung TL. Kaposi's Sarcoma in Homosexual men: Report of eight cases. Lancet. 1981;2:598-600.
6. Hutt MSR. The epidemiology of Kasposi's Sarcoma. Antibiotic Chemother. 1981;29:3-11.
7. Rutherford GW et al. The epidemiology of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma in San Francisco. J If Dis. 1989;159:569-572.
8. Cote TR, Biggar RJ, Rosenberg PS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: Incidence, presentation and public health burden. AIDS/Cancer Study Group. Int J Cancer. 1997;73:645-650.
9. Crowne SM, Carlin JB. Predictive value of CD4 Lymphocyte numbers for the development of opportunist infections and malignancies in HIV-Infected persons J. AIDS. 1991;41:1-19.
10. Friedman Kien A. Lanberstein. Disseminated Kaposi's

- Sarcoma in homosexual men. *Ann Int Med.* 1982;96:693-700.
11. Dezube BJ. Clinical presentation and natural history of AIDS- Related Kaposi's Sarcoma. *Hematol-Oncol. Clin North Am.* 1996;10(5):1023-1024.
 12. Phelan JA. Oral manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Med Clin North Am.* 1997;81:5111-531.
 13. Greenspan D, Greenspan JS. HIV-Related oral disease. *Lancet.* 1996;348:729-733.
 14. Ceballos SA, Aguirre UJM, Bayan S. JV. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. *J Oral Pathol Med.* 1996;25(10):523-526.
 15. Serraino D, Franceschi S, Delmaso L, La Vecchia C. HIV transmission and Kaposi's among European women. *AIDS* 1995. 9:871-973.
 16. Kedes OH, Ganem D, Ameli-N, Bacchetti-P, Greenblatt-R. The prevalence of serum antibody to human herpes virus 8 (Kaposi Sarcoma - associated herpes virus) among HIV-seronegative and High-Risk HIV-seronegative women. *JAMA.* 1997;277(6):478-481.
 17. Corey L, Pauk J, Brodie S, Vieira J, Wald A, Huang M. HHV-8: Anatomic sites, shedding patterns, behavioral and biological risk factors for transmission of HHV-8. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000. Abstract 1143.
 18. Ambrogia JA, Blackbourne DJ, Hemdier BQ, et al. Herpes-Like sequences in HIV-infected and uninfected Kaposi's Sarcoma Patients *Science.* 1995;268:582.
 19. Mc Nutt NS, Fletcher V, Conant MA. Early lesions of Kaposi's sarcoma in Homosexual men: An ultrastructural comparison with other vascular proliferation's in skin. *Am J Pathol.* 1983;1:62.
 20. Nash G, Fligel S. Kaposi's Sarcoma presenting as pulmonary disease in the acquired immunodeficiency syndrome: Diagnosis by Lung biopsy. *Human Pathol.* 1984;15:999-1001.
 21. Carey SM. Pulmonary manifestation of Kaposi's Sarcoma. *Chest.* 1987;91:39-43.
 22. Danzig JB, Brandt LJ, Reinus JF, Klein RS. Gastrointestinal malignancy in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:715-718.
 23. Palmieri C, Dhillon T, Thirlwell C, Newsom-Davis T, Young A-M, Nelson M, et al. Pulmonary Kaposi sarcoma in the Era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2006;7(5):291.
 24. Fricarra G, Berson AM, Silverman S Jr., Quivey SM, Lozada-NM F, Sooy DD, et al. Kaposi's sarcoma of the oral cavity. A study of 134 patients with a review of the pathogenesis epidemiology, clinical aspects and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66:543-550.
 25. Keeny K, Abaza N., Tidwel et al. Oral Kaposi's Sarcoma in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J. Oral Maxillofac Surg.* 1987;45:815-821.
 26. Emery CD, Wall SD, Federle MD, et al. Pharyngeal Kaposi's Sarcoma in patients with AIDS. *AJR.* 1986;147:919-922.
 27. Greenberg JE, Fischl MA, Berger JR. Upper airway obstruction secondary to AIDS related sarcoma. *Chest.* 1985;88:638-640.
 28. Human Immunodeficiency Virus-associated oral Kaposi's sarcoma. A heterogeneous cell population dominated by spindle-shaped endothelial cell. *Am J Pathol.* 1993;143:240.
 29. Centers for diseases control and prevention. Revised classification system for HIV-Infection expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1993;41:12-19.
 30. Krown SE, Testa M, Huang J. Validation of the AIDS Clinical Treat Group (ACTG) Stagings Classifications for AIDS- Associated Kaposi's Sarcoma (Abstract) *Soc Clin Oncol.* 1996;15:303.
 31. Moore RD, Chaisson RE. Natural History of opportunistic disease in an HIV- Infected Urban Clinical Cohort. *Ann Intern Med.* 1996;124:633-642.
 32. Carvajal A, Figueredo A, Cáceres, AM, et al. Características clínicas y epidemiológicas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 500 pacientes. Trabajo presentado en el III Congreso Venezolano de Infectología Dr. Raúl Isturiz. Caracas. Noviembre de 1996.
 33. Fogel SC, Gillaspay ML. Radiation treatment of oral epidemic Kaposi's Sarcoma lesions patient and adverse affects. *J. Assoc Nurses AIDS Care.* 1996;7(4):25-30.
 34. Holecek M. Harwood A. Radiotherapy of Kaposi's Sarcoma. *Cancer.* 1978;11:1733-1738.
 35. Hill D. The role of Radiotherapy of Kaposi's Sarcoma. *Sem Oncol.* 1987;14(2):19-22.
 36. Rebolledo M, Carvajal A, Brito L, Millán R, Figueredo A. Sarcoma de Kaposi epidémico. Papel de la radioterapia. Experiencia del Hospital Universitario de Caracas 1984-1996. *Rev Venez Oncol.* 1999;11(2):69-94.
 37. Hernández D, Pérez J. Tratamiento del Sarcoma de Kaposi Epidémico. *Rev Venez Oncol.* 1993;1(5):18-23.
 38. Eptein JB, Lozada Nus F, McLeodwa, et al. Oral Kaposi's Sarcoma in acquired immunodeficiency Syndrome. Review of management and report of the efficacy of intralesional vimblastina. *Cancer.* 1989;64:2424-2430.
 39. Redfield RR, Wright DC. The Walter Reed Staging Classification for HTLV III/LAV. *New Engl J Med.* 1986;314:131-132.
 40. Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, Aegerter P, Berthé H, de Truchis P, et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. CISH 92. Centre d'information et de soins de l'immunodéficience humaine. *AIDS.* 2000; 14(8):987-993.