



Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566

Bol Venez Infectol Vol. 27 - Nº 2, julio-diciembre 2016

JUNTA DIRECTIVA 2014-2016

Presidenta

DRA. ELIA SÁNCHEZ

Vice-presidenta

DRA. KRISSELL CONTRERAS

Secretaria General

DRA. HEIDI MAGO

Tesorera

DRA. ANDREÍNA SÁNCHEZ

Secretaria de Actas

DRA. MARÍA GRACIELA LÓPEZ

1er Vocal

DR. JORGE RIERA

2do Vocal

DRA. ARACELYS VALERO

3er Vocal

DRA. CARMEN BLASCO

BOLETÍN VENEZOLANO DE INFECTOLOGÍA CONSEJO EDITORIAL

Presidente

DR. FRANCISCO VALERY

Vicepresidente

DR. PEDRO NAVARRO

Directora Ejecutiva

DRA. LUIGINA SICILIANO SABATELA

COMITÉ EDITORIAL

DRA. MARISOL SANDOVAL

DR. LUIS GALLEGOS

DR. JOSÉ VICENTE FRANCO

DR. JAVIER ROA

DR. OMAR PLATA

DR. AMANDO MARTÍN

COMISIÓN CIENTÍFICA

DRA. PATRICIA VALENZUELA- COORDINADORA

DRA. DIANA LÓPEZ

DRA. YRENE VÁSQUEZ

DRA. ZENAIDA CASTILLO

DRA. MA. EUGENIA LANDAETA

DRA. OSCARY MÉNDEZ

DR. JOSÉ VICENTE FRANCO

DRA. MA. DOLORES FERNANDEZ

DR. ALFONSO GUZMAN

DR. RAFAEL NAVAS

CONTENIDO

Editorial

Elia Sanchez Ortiz 64

Agentes antivirales

Heberto Reyes Romero, Pedro Navarro Rojas, María Antonia de la Parte-Pérez, Yollany Villegas Blanco, Heberto Reyes Barrios, Gladys Vargas Ceballos..... 65

Mayaro: La cuarta arbovirosis de relevancia médica descrita en Venezuela

Pedro Navarro, María Antonia de la Parte, Lisbeth Dentale, Sara Medina, Heberto H. Reyes, Kevin Lobatón, Andrés Chang, Heberto E. Reyes..... 79

Evaluación del uso del antimoniato de meglumine en leishmaniasis cutánea en niños

Lídice Benavides, Tatiana Drummond, Pedro Navarro, Luzalba Nweihed, Benny Rodríguez, María Ana Rivas, Angela Troncón..... 85

Infecciones fúngicas en pacientes infectados por VIH en el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez"

Julman R Cermeño, Adelimer Marcano, Marisol Sandoval 91

Pacientes colonizados con *Enterococcus faecalis* VanB, internalizados en el Hospital Universitario "Luis Razetti", Barcelona, Venezuela

Lorena Abadía-Patiño, Annie Tineo 100

Transmisión vertical de VIH en pacientes de la consulta de infectología. Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara" enero 2008- julio 2015. Puerto Cabello, Carabobo

Crilexis A Linares Flores, Nancy Méndez Domínguez..... 104

Utilidad de la proteína C reactiva para identificar los recién nacidos con riesgo de infección

Ana M. Santos, Mario Gómez 113

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

Sociedad Venezolana de Infectología. Avenida Libertador, Parroquia El Recreo, Torre Maracaibo, Piso 12, Oficina. 12-G, Caracas. Tlfax: (212) 763.1023 - Tlf.: (212) 761.4711 • e-mail: svinfectologia09@gmail.com • www.svinfectologia.org

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

BOLETÍN VENEZOLANO DE INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Normas para la publicación de Trabajos en el Boletín

Presidente del Consejo Editorial: Dr. Francisco Valeri
 Dirección: Avenida Libertador. Parroquia El Recreo.
 Torre Maracaibo. Piso 12. Oficina 12-G. Caracas.
 Teléfono: 0212-7614711 Teléfono/Fax: 0212-7631023.
 Correo electrónico: svinfectologia09@gmail.com
 Página Web: www.svinfectologia.org

INTRODUCCIÓN

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

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN

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

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

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

Solo se incluirán un máximo de cuatro (4) fotografías en blanco y negro; siempre que sean de buena calidad fotográfica y científica. Las mismas deben ser enviadas en formato digital (jpg o jpeg) y serán ajustadas al texto del artículo, lo cual pudiera disminuir la calidad de la misma, por lo que se recomienda que sean enviadas en un tamaño cercano a los 10 cm de ancho.

Con relación a la connotación legal que pudiesen tener la publicación de fotografías en el Boletín, los autores deberán enviar la autorización para la publicación del material fotográfico por parte del afectado o de su representante legal; o en todo caso asumir por escrito ante el Comité Editorial, la responsabilidad y consecuencias legales del caso.

Las fotografías deberán ser numeradas de acuerdo a la forma como sean mencionadas en el texto y contener el título o comentario que deba ser incluido con la misma, según los autores.

REFERENCIAS

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

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

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

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

Editorial

Elia Sanchez Ortiz

El disturbio geopolítico que ha marcado durante el bienio 2015 - 2016 a Venezuela, ha convertido espacios moderadamente estables en poblaciones vulnerables y terreno fácil para enfermedades infecciosas. Re emergencia de Malaria, TB, nuevas arbovirosis con complicaciones catastróficas, diarreas e infecciones de piel causadas por condiciones de insalubridad, por solo mencionar algunas, nos asoman al oscurantismo e inseguridad.

Podemos ofrecer soluciones de emergencia, hacer mejores diagnósticos, optimizar el cuidado de los pacientes, pero el mayor esfuerzo debe hacerse para mejorar el control de las epidemias. No podemos resolver los problemas de salud pública, enfocándonos solo en la práctica médica. Es necesaria una alianza multidisciplinaria, cargada de

voluntades y por supuesto de recursos académicos, sociales y operativos, para consolidar el éxito de los resultados.

En esta edición de nuestro Boletín de Infectología; se recogen trabajos sensibles sobre estas poblaciones afectadas, se proveen líneas de acción y referencias útiles para intervenciones sanitarias efectivas; producto del trabajo de nuestros investigadores, de todas las generaciones, que se preparan para tomar las riendas de la situación y dar respuesta a quienes necesiten de ayuda.

Orgullosos por los participantes en nuestros intercambios científicos. Orgullosos por los miembros de nuestra Sociedad Científica. Orgullosos por venezolanos pro activos, estudiosos y trabajadores.

Agentes antivirales

Heberto Reyes Romero¹, Pedro Navarro Rojas², María Antonia de la Parte-Pérez³, Yollany Villegas Blanco⁴, Heberto Reyes Barrios⁵, Gladys Vargas Ceballos⁶

Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina Luis Razetti (Cátedras de Pediatría Médica B y Medicina Tropical), Escuela de Enfermería (Cátedra de Microbiología). Hospital José M. Vargas de Caracas. Servicio de Imaginología

RESUMEN

Para evaluar y analizar los avances terapéuticos de los antivirales, se consideró necesario describir y actualizar aspectos relevantes de estos agentes infecciosos, destacándose fundamentalmente su estructura (núcleo y cápside), las fases de la replicación viral, los dos grandes grupos y como se integran de acuerdo al ácido nucleico que contienen, ADN y los que incluyen al ARN en su estructura. Entre los primeros, se incluye el virus de la hepatitis B y el del Herpes simple. Para los que contienen ARN se incluye entre otros, los virus de las hepatitis A, C, delta y G. Se describen y evalúan los diferentes fármacos antivirales, resaltando su composición química, mecanismo de acción, usos terapéuticos, absorción, distribución, eliminación corporal y sus efectos adversos. Se efectúan comentarios finales sobre los avances científicos que están ocurriendo en el desarrollo de estos antivirales tan necesarios para el tratamiento de enfermedades de etiología viral, agentes que continúan ejerciendo sus efectos letales sobre la humanidad.

Palabras clave: Antivirales, infecciones virales, enfermedades infecciosas

SUMMARY

To evaluate and analyze the therapeutic advances on antiviral agents, it was considered necessary to describe and actualize the most relevant aspects of these infectious agents, emphasizing the viral structure (core and capsid), the different phases of viral replication, the classification of the two different viral groups according the nucleic acid in their structure, DNA and those including RNA. Among the first group there are included the hepatitis B virus (HBV) and the Herpes simplex virus. For the RNA viruses we have considered, among others, hepatitis viruses A, C, delta and G. It is described and evaluated the different antiviral agents, emphasizing their chemical composition, mechanism of action, therapeutic uses, absorption, body distribution and elimination and their adverse effects. Finally, comments are made as to the scientific advances that are taking place related to the development of these antiviral agents so important for the treatment of viral infectious diseases that are being so deleterious to mankind.

Key words: Antiviral agents, viral infections, viral infectious diseases.

¹Heberto Reyes Romero. Profesor titular. Cátedra de Pediatría Médica B. Escuela de Medicina Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV)

²Pedro Navarro Rojas. Profesor titular. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina. UCV

³María Antonia de la Parte-Pérez. Profesor titular. Cátedra de Microbiología. Escuela de Enfermería. Facultad de

Medicina. UCV

⁴Yollany Villegas Blanco. Estudiante de 4º año de la Carrera de Medicina. Escuela Luis Razetti. UCV

⁵Heberto Reyes Barrios. Jefe del Servicio de Imaginología. Hospital José M. Vargas. Caracas

⁶Gladys Vargas Ceballos. Estudiante de 4º año de la Carrera de Medicina. Escuela Luis Razetti. UCV

AGENTES ANTIVIRALES***Consideraciones Generales**

La mayoría de los antivirales que se emplean en la práctica diaria en el mundo, se han desarrollado en los últimos 30 años. Esta actividad presurosa es la consecuencia de los excelentes resultados en el diseño racional de los fármacos y su aprobación ⁽¹⁾.

Los virus son agentes infecciosos sencillos que contienen en su interior un ácido desoxirribonucleico (ADN) o un ácido ribonucleico (ARN) de una o dos cadenas (que constituye el genoma) cubierto de una envoltura proteica denominada cápside, formada a su vez por unidades morfológicas llamadas capsómeras, integradas por subunidades estructurales. Al conjunto de ácido nucleico y de la cápside se le denomina nucleocápside; algunos virus tienen además una o varias envolturas adicionales de naturaleza lipoproteica, derivadas en parte de la membrana nuclear o de la membrana citoplasmática de la célula del huésped. Esta envoltura igual que la cápside contiene proteínas antigénicas.

Las capsómeras se agrupan de dos maneras: formando un poliedro regular o enrollándose alrededor de un eje longitudinal en espiral. De los virus con características de poliedro regular se dice que tienen una simetría cúbica y los que se agrupan en espiral tienen simetría helicoidal. Algunos virus presentan en la superficie prolongaciones o espículas ⁽²⁾.

Los virus son microorganismos intracelulares obligados, carentes de enzimas metabólicas, inertes en estado extracelular. Ellos dependen de los mecanismos biosintéticos de las células del huésped para su reproducción, de allí que surgieran dudas con respecto a la posibilidad de contar con agentes antivirales que tuviesen acción selectiva sin causar daños a las células tisulares. Sin embargo, estas dudas se disiparon y en la actualidad se dispone de fármacos antivirales efectivos para un número considerable de virus, sin que se produzcan daños en los tejidos ⁽¹⁾.

La replicación viral pasa por varias fases y las diversas clases de antivirales actúan en cada una de ellas; los antivirales efectivos inhiben los fenómenos de replicación de los virus o inhiben de manera preferente la síntesis del ácido nucleico o proteínas del virus y no de las células hospedadoras.

También, constituyen puntos de intervención de los antivirales, algunas moléculas de las células del huésped que son necesarias para la replicación viral.

Para multiplicarse los virus deben penetrar en la célula huésped. El ácido nucleico contiene todo el material genético indispensable para la reproducción específica del agente. A todo el procedimiento de multiplicación se le designa **replicación viral**. Esta comienza con la adherencia del virus a la superficie celular que depende de ciertos grupos químicos existentes en el virus, llamados receptores. La unión covalente entre las proteínas del virus y la membrana de la célula del huésped se efectúa por un procedimiento denominado pignosis en el cual aquél pierde su envoltura y el ácido nucleico es transcrito dentro del ARN-mensajero; este es trasladado, para formar las proteínas virales específicas y las enzimas necesarias en la biosíntesis del ADN genómico ⁽²⁾. En el caso de los virus ARN de cadena simple, el ácido nucleico es trasladado para formar una ARN-polimerasa. Algunas de las proteínas virales sintetizadas van a constituir la cápside y otras las enzimas específicas ⁽²⁾.

La enfuvirtida y el maraviroc inhiben la penetración viral a la célula por mecanismos diferentes, donde intervienen mediadores químicos.

Las diferentes fases de replicación viral se mencionan a continuación:

Unión de los virus a la superficie celular mediante receptores.

Introducción a la célula huésped.

El virus pierde la cubierta. Se produce la liberación del genoma viral.

Se efectúa la transcripción del genoma viral, con transcripción del ARN-mensajero viral y la replicación del genoma viral.

A continuación se efectúa la traducción de las proteínas virales que son de dos categorías: las reguladoras (fase inicial) y las estructurales (fase tardía).

Alteraciones después de la traducción.

Ensamblaje de componentes del virión.

Liberación por gemación o lisis tisular.

La replicación viral puede inducir a una lesión catalítica con necrosis de la célula infectada y liberación viral, pero en otras situaciones las infecciones son latentes y los virus pueden permanecer en las células, sin lesionarlas, pero con la capacidad de reactivarse en su momento oportuno. En otras ocasiones el ácido nucleico viral se incorpora al genoma de la célula induciendo la transformación de la misma. La infección viral puede también favorecer la fusión de las membranas celulares para dar origen a las células gigantes ⁽²⁾.

Casi todos los virus ADN llegan al núcleo de la célula hospedadora, sitio en el cual, el ADN

* No se incluyen los antirretrovirales.

del virus es transcrito en el ARN-mensajero por la polimerasa de la célula del huésped, el ARN-mensajero es traducido por el mecanismo habitual de las células de cada persona en proteínas específicas del virus ⁽¹⁾.

En el caso de los virus ARN, la replicación depende de que las enzimas del virión sinteticen o no ARN-mensajero o que su ARN viral sirva como su propio ARN-mensajero. Este es traducido y trasladado a varias proteínas del virus, la ARN-polimerasa que dirige la síntesis de más ARN-mensajero del virus y del ARN-genómico. Todos los virus ARN concluyen su replicación dentro del citoplasma. Los retrovirus constituyen un grupo especial de los ARN virus donde se incluye el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se han identificado dos tipos: (tipo 1 VIH-1) y el 2 (VIH-2). Desde los puntos de vista serológico y geográficos, estos virus son relativamente diferentes, pero comparten algunas características epidemiológicas.

La patogenicidad del VIH-2 es menor que la del VIH-1 ⁽³⁾. Se han identificado tres grupos de VIH-1 a saber: M, N y O. El M es prevalente y se subdivide en siete subtipos ⁽³⁾.

De acuerdo al ácido nucleico, se ha efectuado una división de los virus: los que contienen ADN y los que incluyen ARN. Entre los primeros podemos mencionar: el virus de la hepatitis B que es un hepadnavirus ⁽⁴⁾ y el herpes simple de la familia *Herpesviridae*, subfamilia *Alphaherpesvirinae* ⁽⁵⁾.

Entre los virus que contienen ARN en su interior se incluyen el virus de la hepatitis C, con cubierta y clasificado en un género único: *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae* ⁽⁶⁾, de los cuales se han identificado por lo menos seis genotipos diferentes y aproximadamente 100 subtipos; el virus de la hepatitis A, es un picornavirus de la familia *Picornaviridae*. Tiene una sola hebra positiva de ARN y cápside de simetría cúbica ⁽⁷⁾; el virus de la hepatitis delta que contiene un genoma ARN central, cubierto por antígenos de superficie del virus de la hepatitis B ⁽⁸⁾; el virus de la hepatitis G, cuyo genoma está constituido por una cadena simple de ARN con polaridad positiva y pertenece a la familia *Flaviviridae* ⁽⁹⁾.

FÁRMACOS ANTIVIRALES

Los fármacos antivirales solo suprimen la replicación vírica. La contención y eliminación del virus requiere la respuesta inmunitaria intacta del hospedador ⁽¹⁰⁾.

A continuación se transcribe una reseña de los principales antivirales que se emplean en la actualidad.

Fármacos antiherpéticos - Fármacos anti-

citomegalovirus (CMV).

ACICLOVIR

Aciclovir. Es un análogo núcleo-sódico de guanina acíclico, al que le falta un 3'-hidroxilo en la cadena lateral. El efecto antiviral se limita a los virus herpéticos. Su mecanismo de acción lo ejerce inhibiendo la síntesis del ADN viral. Su selectividad de actuación depende de la interacción de dos proteínas virales diferentes; la VHS timidinacinas y la ADN polimerasa ⁽¹¹⁾. Se recomiendan las siguientes dosis: herpes simple (primer episodio genital): adultos 400 mg/v.o, c/8h por 5 a 10 días. Niños 40 mg/kg/d, v.o, fraccionados en 3 o 4 dosis por 5 o 10 días. Genital recurrente: adultos 800 mg/v.o, c/12 h por dos días.

Mucocutáneo en individuos inmunosuprimidos: adultos y niños 5 mg/kg/i.v. c/8 h por 7 a 14 días.

Encefalitis: adultos 10 mg/kg/i.v, c/8 h por 14 a 21 días. Niños 2 años de edad: 1 500 mg/m² de superficie corporal, i.v. sin fraccionarlos c/8 h por 14 a 21 días. Menores de 2 años 45 mg/kg, i.v. fraccionado c/8 h por 14 a 21 días. Neonatal 20 mg/kg, i.v, c/8 h por 14 a 21 días ⁽¹²⁾.

La biodisponibilidad del aciclovir después de ingerido varía de 10 % a 30 %; la concentración plasmática es 1,6 µg/mL después de la dosis de 800 mg ⁽¹³⁾.

Virus de la varicela-zoster (VZV)

Este virus puede producir infección diseminada o lesiones dermatómicas típicas. Puede ocasionar encefalitis con distribución en la rama oftálmica del nervio facial. En esta entidad (varicela-zoster) se recomienda el aciclovir ya que acorta la duración de la enfermedad y en los casos de herpes-zoster, disminuye la neuralgia pos-herpética ⁽¹⁴⁾.

La resistencia del VZV al aciclovir, se debe a mutaciones en la timidina-cinasa del virus. El aciclovir se distribuye de manera amplia en líquidos corporales (líquido céfalo-raquídeo (LCR), humor acuoso, etc.). La semivida de eliminación del aciclovir del plasma es de 2,5 h. La principal excreción del fármaco es renal, muy poco se elimina en forma de metabolito ⁽¹³⁾.

Efectos adversos. Puede producirse una neuropatía reversible, y en ocasiones se presentan temblores y convulsiones.

VALACICLOVIR

Valaciclovir. Es un profármaco de aciclovir, el cual es convertido de manera rápida en aciclovir después de su administración por vía oral. Dicha conversión es el resultado de hidrólisis enzimática. El valaciclovir se recomienda a la dosis de 1 000 mg, v.o. cada 8 horas para el herpes zoster y

1 000 mg, v.o. cada 12 h para un episodio inicial genital por virus del herpes simple y 500 mg, v.o. c/12 h o 1 000 mg v.o. c/24 h para episodios recurrentes por el virus del herpes simple ⁽¹⁰⁾. La biodisponibilidad oral relativa al aciclovir aumenta hasta el 70 % después de administrar el valaciclovir. La concentración de aciclovir es de aproximadamente 6 µg/mL después de una dosis única de 1 000 mg de valaciclovir oral.

Efectos adversos. El más frecuente es la náusea. Se ha asociado a dosis elevadas, al síndrome hemolítico-urémico. Púrpura trombótica en pacientes inmunosuprimidos ⁽¹⁰⁾.

GANCICLOVIR – VALGANCICLOVIR

El ganciclovir. Es un análogo glucosídico-guanínico-acíclico semejante en su estructura al aciclovir. El ganciclovir tiene acción inhibitoria contra los herpesvirus pero en especial contra el citomegalovirus humano (beta) 5, miembro de la subfamilia *Betaherpesvirus*, de la familia *Herpesviridae*, que comprende cuatro genotipos principales.

El mecanismo de acción del ganciclovir es inhibiendo la síntesis del ADN viral. El fármaco se distribuye ampliamente por el organismo incluido el LCR, y está indicado en la retinitis por citomegalovirus y otras infecciones graves (colitis, esofagitis, neumonitis, etc.) especialmente en pacientes inmunosuprimidos y trasplantados de órganos sólidos y médula ósea. En el trasplante de órganos, esto es particularmente cierto cuando el receptor es seronegativo y el donante seropositivo (portador).

Dosis recomendada en: colitis, esofagitis, retinitis y neumonitis.

Adultos y niños: 5 mg/kg/d, c/24 h, i.v. o 1 gr, v.o., c/8 h por 5 semanas ⁽¹²⁾.

Efectos adversos: exantemas, confusión, cefalea, nefrotoxicidad, neutropenia y trombocitopenia ⁽¹⁵⁾.

El valganciclovir es el profármaco éster-L-valílico del ganciclovir. Este fármaco administrado en forma oral se reabsorbe por completo y es hidrolizado con rapidez hasta la forma de ganciclovir; la biodisponibilidad de este último se aproxima al 61 % después del empleo de valganciclovir. Los alimentos incrementan la biodisponibilidad de valganciclovir y las concentraciones. Las dosis altas de valganciclovir oral con la persona en fase posprandial, generan exposiciones al ganciclovir similares a la administración intravenosa.

Entre los efectos adversos del ganciclovir se incluye la nefrotoxicidad. El uso combinado con pentamidina puede producir hipocalcemia grave.

Otros efectos adversos pueden ser convulsiones, flebitis, úlceras genitales, mielosupresión, leucopenia y trombocitopenia. El valganciclovir oral se acompaña de trastornos gastrointestinales.

CIDOFOVIR

El cidofovir es análogo nucleotídico-cistidínico efectivo contra los virus herpéticos. El virus del papiloma humano (VPH), se considera del grupo *Papillomavirus* familia *Papovaviridae* y tiene genoma ADN. Existen por lo menos 70 serotipos que se han relacionado con manifestaciones específicas y más de 40 tipos infectan el aparato genital ^(16,17).

La dosis recomendada es de 5 mg/kg i.v. una vez a la semana durante 2 semanas como tratamiento de inducción, seguido de 5 mg/kg i.v. cada 14 días como tratamiento de mantenimiento. Se emplea principalmente para tratar la retinitis por CMV en pacientes con SIDA.

Las concentración inhibitoria para infecciones por CMV, es de 0,7 mg/mL y en el caso del herpes simple (VHS) es de 33 mg/mL. El cidofovir inhibe las cepas de HSV y VVZ resistentes al aciclovir.

El cidofovir inhibe la síntesis del ADN del virus al retrasar la elongación de la cadena. El medicamento es metabolizado hasta la forma de difosfato activo por interacciones de enzimas celulares. El fármaco tiene un volumen de distribución semejante al del agua corporal total (son pequeños los niveles en el LCR). El cidofovir es eliminado por el riñón.

Entre los efectos adversos del cidofovir el más importante es la nefrotoxicidad. Debe evitarse su administración en pacientes con creatinina sérica > 1,5 mg/dL, proteinuria significativa y antecedentes de haber recibido otros medicamentos nefrotóxicos. Cada dosis de cidofovir debe suministrarse con probenecid (2 g v.o. 3 h antes de la infusión y posteriormente 1 g a las 2 y 8 h después de la infusión), debe inyectarse solución hidrosalina i.v., de 1 a 2 h antes de la infusión de cidofovir, con el objetivo de reducir la nefrotoxicidad. Se necesita una vigilancia sistemática de las pruebas del laboratorio bioanalítico ⁽¹⁵⁾.

FAMCICLOVIR - PENCICLOVIR

El famciclovir es un profármaco esterdiacetílico del 6-desoxipenciclovir, un análogo nucleosídico-acídico de guanina. El fármaco no posee actividad antiviral intrínseca. El medicamento se transforma rápidamente en penciclovir por desacetilación de la cadena lateral y oxidación de un anillo purínico.

El penciclovir inhibe la síntesis del ADN viral. En células infectadas por el VHS o VVZ es fosforilado en un principio por la timidina-cinasa

del virus. También se produce inhibición de la ADN-polimerasa viral.

La dosis del fármaco es de 500 mg v.o., cada 8 h para el VVZ; 250 mg v.o., para el episodio genital inicial por VHS y 125 mg v.o. cada 12 h para los episodios recurrentes de infección genital por el VHS.

Las variantes resistentes por mutaciones de la timidina-cinasa o de la ADN-polimerasa se pueden seleccionar por el pase *in vitro*, pero también surge la resistencia durante el uso clínico ⁽¹⁸⁾.

El penciclovir tiene una biodisponibilidad aproximada al 75 % después de la administración oral de famciclovir. Posterior a la ingestión de una dosis única de 500 mg de famciclovir, la concentración plasmática de penciclovir es de 3,3 mg/mL. Tiene una amplia distribución corporal y la eliminación del penciclovir del plasma es de unas dos horas. La expulsión del fármaco del organismo se hace exclusivamente por el riñón. Los efectos adversos se manifiestan con cefalea, náuseas y vómitos.

FOSCARNET

El foscarnet es el fosfonofarmaco trisódico. Tiene acción sobre los virus herpéticos (CMV), así como en el VIH. El foscarnet inhibe la síntesis del ácido nucleico viral al actuar contra la ADN-polimerasa de los virus herpéticos (CMV) o en la retrotranscripción del VIH. La dosis recomendada para infecciones por el CMV es de 60 mg/kg, i.v. c/8 h o 90 mg/kg i.v. c/12 h durante 14 a 21 días en el tratamiento de inducción, seguido de 90 a 120 mg/kg i.v. cada 24 h en el tratamiento de mantenimiento. Para las infecciones por VHS y el VVZ la dosis aconsejada es de 40 mg/kg i.v. c/8 h.

Se recomienda en retinitis por el CMV en pacientes con SIDA y en ocasiones se emplea para la enfermedad por CMV en pacientes con trasplantes de médula ósea. También se utiliza en infecciones por VHS y VVZ resistentes al aciclovir o en las infecciones por CMV resistentes al ganciclovir; después de una dosis de 60 mg/kg i.v. la concentración plasmática es de 80 a 120 µg. Tiene una buena distribución en el vítreo y en LCR. La excreción del medicamento se efectúa por el riñón y entre los efectos adversos se debe señalar la nefrotoxicidad. Deben practicarse con regularidad exámenes de laboratorio bioanalítico que incluyen creatinina y electrolitos séricos. Es necesario administrar soluciones salinas antes y durante las infusiones de foscarnet con el objetivo de prevenir la nefrotoxicidad; también puede ocasionar tetania. El uso de foscarnet conjuntamente con pentamidina puede provocar hipocalcemia. Otros efectos adversos son

convulsiones, exantema y úlceras genitales ⁽¹⁵⁾.

IDOXIURIDINA

La idoxiuridina (5-yodo-2'-desoxiadina) es un análogo timidínico yodado que inhibe la replicación *in vitro* de algunos virus del grupo ADN que incluyen los herpéticos (VHS, VVZ, CMV) y los poxvirus como el del molusco contagioso ⁽¹⁹⁾.

La idoxiuridina es efectiva en el tratamiento tópico de la infección ocular por el herpes simple. El fármaco inhibe la replicación viral al incorporarse al ADN del genoma. Esto trae como consecuencia mutaciones en la síntesis del ADN, errores en la formación de proteínas e inhibición de la replicación del virus. Se ha determinado una correlación directa entre la cantidad de idoxiuridina incorporado al ADN del herpes virus y la inhibición de la replicación viral ⁽²⁰⁾.

La concentración de idoxiuridina que inhibe al VHS es de 10 µg/mL y tiene una potencia 10 veces mayor que el aciclovir.

El medicamento se presenta como solución oftálmica al 0,1 % y como ungüento oftálmico al 0,5 %. De la solución oftálmica se recomienda una gota en los ojos cada hora durante el día y cada 2 horas durante la noche. El ungüento debe ser aplicado 5 veces al día, cada 4 h. Una combinación de ambas presentaciones puede ser utilizada en el tratamiento, empleando las gotas durante el día y el ungüento en la noche ⁽²⁰⁾. La idoxiuridina combinada con el dimetilsulfóxido se emplea en el tratamiento tópico de herpes labial, genital y zoster.

La idoxiuridina puede producir reacciones tóxicas y crear resistencia. Otro problema que presenta el fármaco, es que interfiere en el ADN de la célula del huésped y los tratamientos prolongados pueden ocasionar lesiones oculares. El uso del fármaco sistémico no se recomienda porque puede producir supresión en la médula ósea.

FOMIVIRSEN

El fomivirsen es un oligonucleótido fosforotionato. Bloquea la traducción del material genético. Inhibe la replicación del CMV por medio de mecanismos específicos e impide la unión del virus a la célula. Es efectivo para infecciones por CMV, sobre todo en aquellas que son resistentes al aciclovir, foscarnet y cidofovir. Se emplea en las infecciones por CMV en trasplantados de órganos sólidos y de médula ósea.

El fomivirsen se aplica por inyección intravítrea en el tratamiento de retinitis por CMV; la eliminación del fármaco del vítreo es lenta ⁽²¹⁾. Se recomienda administrar en el vítreo 300 µg por semana durante

3 semanas, luego cada 2 semanas y continuar con inyecciones mensuales. Entre los efectos adversos se incluye vitritis, cataratas y aumento de la tensión intraocular.

TRIFLURIDINA

La trifluridina es un nucleósido pirimidinofluorado con actividad inhibitoria contra los virus VHS y CMV que inhibe la replicación de los virus herpéticos. El fármaco también inactiva la timidilato-sintasa. Igualmente es un inhibidor competitivo de la incorporación del trifosfato de timidina en el ADN. La trifluridina es incorporada en el ADN viral. En la actualidad se emplea el medicamento en forma tópica para tratar la querato-conjuntivitis y la queratitis epitelial ocasionada por el VHS. Entre los efectos adversos se incluyen reacciones de hipersensibilidad, irritación y edema palpebral ⁽¹⁾.

DOCOSANOL

Alcohol saturado de cadena larga, se emplea en forma de ungüento al 10 % para tratar el herpes labial recurrente (VHS). No inactiva en forma directa al virus pero al parecer bloquea la fusión entre la membrana celular y la cubierta viral e inhibe la penetración del virus a la célula.

Fármacos contra los virus de las hepatitis

Hepatitis A. No existe tratamiento específico para pacientes con hepatitis viral tipo A. Se recomienda reposo y dieta adecuada. En la hepatitis severa se aconseja hospitalización ⁽⁷⁾.

Hepatitis delta. Las investigaciones para determinar la terapia adecuada para la hepatitis crónica aun no han concluido ⁽⁸⁾.

Hepatitis E. No existe tratamiento específico para la hepatitis viral aguda por el virus E. Se recomienda reposo y dieta adecuada.

Hepatitis G. En el tratamiento de la hepatitis G crónica se recomienda el alfa-interferón. La dosis recomendada es de 3 000 000 UI tres veces a la semana por seis meses por vía subcutánea ⁽⁹⁾. El interferón normaliza en el suero la actividad de las aminotransferasa y produce la desaparición del ARN GBV-(VHG) en aproximadamente 40 % de los pacientes tratados ⁽²²⁾. Seis meses después de haber terminado esta terapéutica fueron persistentes las respuestas bioquímicas y virológicas en 57 % de los pacientes. Los pacientes con bajos títulos de ARN viral, responden mejor a la terapia que aquellos con títulos altos.

En el tratamiento de la hepatitis crónica en general (Virus de la Hepatitis B y C) se está empleando el interferón pegilado alfa 2a (de liberación prolongada), que ha resultado superior al convencional. Se administra por vía subcutánea

a la dosis de 180 µg, una vez a la semana por 48 semanas. El interferón pegilado alfa 2b se emplea en dosis de 1,5 microgramos por kilo, vía subcutánea una vez por semana durante 48 semanas ⁽²³⁾.

INTERFERONES

Los interferones (IFN) son potentes citocinas que poseen actividad antiviral, inmunomoduladora y antiproliferativa. Son sintetizados por las células del huésped en respuesta a diversos inductores. Existen tres principales clases de interferones humanos, con actividad antiviral: α, β y γ.

El IFNα (alfa) y el IFNβ (beta) son producidos por casi todas las células en respuesta a una infección viral y a una gran variedad de otros estímulos, incluyendo ARN bicatenario y ciertas citocinas (interleukinas IL-1 e IL-2) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNTα) que es una citokina proinflamatoria. El factor de necrosis tumoral es una superfamilia que incluye 19 miembros y lo producen los monocitos, macrófagos, células dendríticas y células Th1 y otros tipos celulares ⁽²⁴⁾.

La producción IFNγ está restringida a los linfocitos T y células citolíticas que reaccionan a estímulos antigénicos, mitógenos y citocinas específicas. El IFNα y el IFNβ, tienen una acción antiviral y antiproliferativa, estimulan la acción citotóxica de linfocitos y macrófagos y regulan los antígenos de histocompatibilidad.

El IFNγ tiene menos actividad antiviral pero de efectos inmuno-reguladores más potentes. Muchos virus animales son inhibidos por los interferones, si bien muchos de los virus ADN son relativamente insensibles ⁽²⁵⁾.

Mecanismo de acción. Siguiendo a la unión de receptores específicos, los interferones activan la vía JAK-STAT y estimulan la transcripción de genes determinados importantes para la síntesis de más de 20 proteínas, que contribuyen a la resistencia mediada en fases diferentes de la penetración del virus ⁽²⁵⁾. Para muchos virus el principal efecto inhibitorio es la supresión de la síntesis proteica. Los interferones inducen proteínas que incluyen la 2'-5' oligoadenilato [2-5 (A)] sintetasa y una proteína-kinasa; las dos inhiben la síntesis de proteínas en la presencia de ARN de doble cadena. La proteína kinasa fosforilada de modo selectivo, inactiva una proteína que interviene en la síntesis proteica, el factor de iniciación eucariótico 2V ⁽²⁵⁾.

Se ha esquematizado la actividad antiviral en los siguientes puntos:

Inhibición de la transcripción. Se activa la proteína Mx (proteína celular específica) que bloquea la síntesis del ARNm.

Inhibición de la traducción, actividad de la

metilasa, de ese modo reduce la metilación de la cubierta del ARNm. Se activan otras enzimas que actúan de una u otra forma sobre el ARNm.

Inhibición del proceso proteínico mediante la inhibición de la glicosiltransferasa, reduciendo la glicosilación de proteínas.

Inhibición de la maduración que inhibe la glicosiltransferasa, reduciendo de este modo la maduración de glucoproteínas.

Inhibición de la liberación del virus.

Absorción, distribución y eliminación.

Después de la administración subcutánea del IFN la absorción es de un 80 %. El pico máximo de concentración plasmática se obtiene de 4 a 8 horas después de la administración, para retornar a niveles básicos entre 18 y 36 horas. La vida media en el plasma después de una dosis adecuada de interferón es de 3 a 8 horas. El fármaco tiene una amplia distribución en varios órganos: tracto respiratorio, cerebro (LCR), ojos, etc. La eliminación de la sangre guarda relación con la distribución en los tejidos, la captación celular y la catabolia sobre todo renal. Cerca del 30 % de la forma peg IFN α 2b es eliminado por los riñones, la forma IFN α 2a es eliminada por el hígado.

Uso terapéutico y dosis. Los interferones se emplean en las infecciones por el virus de la hepatitis B, infecciones crónicas por el virus de la hepatitis C, *condiloma acuminatum*, esclerosis múltiple, sarcoma de Kaposi en personas infectadas por el virus VIH. También se ha empleado en enfermedades poco comunes que incluyen la fibrosis pulmonar idiopática, artritis reumatoidea, papilomatosis y granulomatosis crónica (25-28).

La dosis recomendada de IFN α 2a en adultos es de 5 millones de UI subcutáneas (s.c.) o intramuscular, en aplicación diaria por 4 meses o 10 millones s.c. o i.m 3 veces por semana durante 4 meses; en niños 3 millones de UI/m² se superficie corporal s.c. tres veces la primera semana, luego 6 millones UI/m² s.c. (máximo 10 millones UI/m²) por semana durante 16 a 24 semanas (23).

Los compuestos regulados del IFN: Peg- IFN α 2a y el Peg-IFN alfa 2b (Peg = polyethylene glycol) son superiores al IFN α 2a convencional en el sentido que su administración es más cómoda una vez a la semana, facilitada por su mayor vida media y biodisponibilidad gracias a una molécula de macrogol. Se recomienda especialmente en pacientes con Ag HBe positivos (29).

La dosis recomendada es de 180 mg s.c una vez a la semana por 48 semanas (12). Con este régimen se logra normalizar las aminotransferasa

en un 60 % de los pacientes y en el 20 % de los casos con Ag Hbe negativo se consigue una supresión de la carga viral.

Altas dosis de IFN pueden ocasionar mielosupresión y deterioro clínico en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Los efectos antivirales y mejoría clínica se observan en aproximadamente el 50 % de los pacientes con hepatitis crónica por el virus delta. Sin embargo, las recidivas son frecuentes (25).

Comentarios. Ratman D y col se refieren a la eficacia y tolerancia del interferón α 2a pegilado en hepatitis B crónica. El fármaco provee ventaja potencial sobre los nucleósidos en el tratamiento de esa entidad ya que puede darse por largo tiempo y no se produce resistencia a la droga. Todas estas evidencias son derivadas de estudios controlados (30).

Bisceglia y col. (31) hacen mención que la terapia prolongada con interferon pegilado no reduce la progresión de la enfermedad en pacientes con hepatitis C crónica y fibrosis avanzada con o sin cirrosis y que no han tenido una respuesta positiva al tratamiento inicial con interferon pegilado y ribavirina.

Son comunes los pacientes con co-infección por los virus de la hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC). Se han propuesto para el tratamiento la combinación de peginterferon alpha 2a y ribavirina. La dosis del primero es la anteriormente señalada y de la ribavirina vía oral en adultos con más de 75 kg de peso 1 200 mg por día, adultos 48 semanas en ambos casos (12,28).

La combinación de peg IFN α 2a o 2b es eficaz para obtener respuestas virales sostenidas en co-infecciones simultáneas por VHC y VIH. Se recomienda monitorear las concentraciones adecuadas de ribavirina para hacer los ajustes necesarios de las concentraciones de ribavirina. Las recaídas ocurren cuando las concentraciones en el plasma de ribavirina son < 2,5 mg/mL (32).

Efectos adversos. La inyección de una dosis de 2 millones de unidades de IFN condicionan un síndrome parecidos a la influenza que comienza pocas horas después de la administración. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, náuseas, vómitos y diarrea. La tolerancia se desarrolla gradualmente en la mayoría de los pacientes. Otras reacciones son: neurotóxicas, mielosupresión, efectos cardiovasculares, desórdenes autoinmunes, alteraciones renales, alopecia, cambios en la personalidad, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (25). Los peg IFN son mejor tolerados que el IFN corriente.

LAMIVUDINA

Es un análogo nucleósido (didesoxi 3 tiacitidina) oral que se tolera bien; el fármaco inhibe la transcriptasa inversa del VIH y la ADN polimerasa del virus de la hepatitis B.

La lamivudina inhibe la replicación del VHB en concentraciones de 4 a 7 ng/mL con poca citotoxicidad.

La lamivudina (trifosfato) es un potente inhibidor de la polimerasa del ADN, la mediavida intracelular del trifosfato es de 19 horas aproximadamente en el interior de las células infectadas por VHB de allí que es factible la administración del medicamento una vez al día ⁽²⁵⁾.

La lamivudina aumenta su actividad contra hepadnavirus cuando se combina con adefovir o penciclovir. Las zonas de mutación en la ADN-polimerasa del virus de la hepatitis B reduce marcadamente la sensibilidad del microorganismo. La resistencia del virus a la lamivudina le confiere resistencia cruzada a otros fármacos tales como emtricitabina frecuentemente se asocian a una mutación adicional que confiere resistencia cruzada con el famciclovir ⁽³³⁾.

Los virus de la Hepatitis B resistentes a lamivudina mantienen su susceptibilidad a otros antivirales como son el adenofovir y tenofovir ⁽³⁴⁾. La resistencia a lamivudina está asociada a niveles muy altos de ADN-VHB ⁽³³⁾.

Dosis. Adultos 100-150 mg v.o 1 dosis diaria por 1 a 3 años. Niños 3 mg/kg, o hasta 100 mg diarios ⁽¹²⁾.

En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis. La lamivudina es el primer fármaco oral autorizado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B ⁽¹²⁾.

Absorción, distribución y eliminación. La lamivudina se absorbe rápidamente siguiendo a la administración oral. La biodisponibilidad es de un 80 %. El fármaco se distribuye ampliamente en un volumen comparable a la cantidad total del agua corporal. La vida media en el plasma es de unas 9 horas. Aproximadamente el 70 % de la dosis es excretada sin cambio por la orina. Cerca del 5 % es metabolizado con la formación de un metabolito inactivo.

Uso terapéutico. En el tratamiento de la hepatitis crónica ocasionada por el virus de la hepatitis B, en adultos y en niños. Después de un año de tratamiento se obtienen los siguientes resultados: supresión en el plasma del ADN-VHB, normalización de las aminotransferasas en más del 40 % de los pacientes y seroconversión del anti HBe en el 20 % de los casos, aminora la inflamación del hígado ⁽³⁵⁾.

La terapia prolongada está asociada con: supresión sostenida del ADN-VHB, mejoría del

aspecto histológico del hígado e incremento de la proporción de pacientes que experimentan la desaparición del HBe Ag. Sin embargo, el tratamiento extendido se traduce en ocasiones por la progresión clínica de la enfermedad, aumento de la fibrosis y cirrosis hepática y desarrollo del carcinoma hepatocelular. La frecuencia de la resistencia a lamivudina varía de acuerdo al tiempo de administración, incrementándose con el empleo prolongado. El riesgo de resistencia es alto en pacientes trasplantados y en la co-infección VHB/VIH ⁽³³⁾.

Efectos adversos

La lamivudina es bien tolerada. Entre los efectos indeseables se incluyen: trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea).

Los niveles plasmáticos de lamivudina (área bajo la curva) ascienden en pacientes con compromiso renal de cierta significación, debido a una depuración disminuida. La lamivudina puede ser administrada durante el embarazo solo si el potencial riesgo/beneficio es favorable al segundo.

ADEFOVIR

El adefovir dipivoxil es un análogo nucleotídico (adenosina) oral que se tolera bien. Es una prodroga del adefovir.

El uso clínico está limitado a infecciones por VHB incluyendo las cepas de VHB resistentes a la lamivudina ⁽³⁶⁾. El fármaco inhibe la replicación de los hepadnavirus. *In vitro* la combinación de adefovir y lamivudina incrementa la actividad contra los hepadnavirus.

Mecanismo de acción y resistencia. El adefovir dipivoxil penetra en la célula y es desesterificado a adefovir. Enzimas celulares transforman al adefovir en un difosfato que actúa como un inhibidor competitivo del ADN viral y de la transcriptasa reversa. El medicamento actúa como terminador de la cadena de la síntesis del ADN viral. El adefovir tiene una mayor afinidad por la ADN-polimerasa del VHB en comparación con la ADN-polimerasa celular. La vida media intracelular del difosfato de adefovir es prolongada, de allí que una dosis diaria por vía oral del producto, es suficiente ⁽³⁷⁾. La resistencia del adefovir se ha detectado en aproximadamente un 4% de los pacientes con hepatitis crónica infectados por el VHB, durante 3 años de tratamiento prolongado. Esto puede ser consecuencia de mutaciones en la VHB polimerasa.

Dosis. 10 mg v.o. una vez al día por 1 a 3 años. Debe adecuarse la dosis si la eliminación de creatinina es menor de 50 mL/min ⁽¹²⁾. A pesar

de su mejor perfil de resistencia respecto a la lamivudina, este fármaco no confiere un mayor grado de supresión del virus.

Absorción, distribución y excreción. El compuesto original tiene poca biodisponibilidad después de su administración oral. El adefovir dipivoxil es absorbido e hidrolizado por una esterasa en el intestino y sangre hasta la forma de adefovir. Este fármaco presenta una biodisponibilidad entre 30 % y 60 %. Después de administrar la dosis de 10 mg v.o. del medicamento, las concentraciones plasmáticas son aproximadamente de 0,02 mg/mL. Su volumen de distribución es similar a la cantidad del agua corporal (0,4 L/kg). El adefovir es excretado sin cambios por el riñón, en parte debido a la filtración glomerular y en parte por la secreción tubular, después de la administración oral de adefovir dipivoxil entre 30 %- 45 % de la dosis es recuperada dentro de 24 horas ⁽³⁷⁾.

Uso terapéutico. El adefovir dipivoxil se emplea en el tratamiento de las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B.

Efectos adversos. El empleo de adefovir se ha asociado con leves efectos adversos que incluyen: astenia, cefalea, náuseas, dolor abdominal y erupción cutánea. Puede ser nefrotóxico y producir acidosis láctica, glucosuria y proteinuria ⁽³⁸⁾. Estas manifestaciones se hacen reversibles una vez discontinuado el tratamiento. Después de años de tratamiento con la dosis adecuada, el riesgo de un aumento significativo de la creatinina en el suero es de aproximadamente en el 4 % de los pacientes.

ENTECAVIR

El entecavir es un potente análogo nucleósido (guanina) oral anti-VHB y se tolera bien. Sufre una fosforilación que ocurre dentro de la célula. El trifosfato del fármaco compite con el trifosfato de desoxiguanosina endógena e inhibe las actividades de la polimerasa del VHB (preparación de bases, transcripción inversa de la cadena negativa del ARN-mensajero, síntesis de la cadena positiva del ADN del VHB).

Dosis. 0,5 mg y 1 mg en pacientes no tratados previamente y en pacientes tratados con lamivudina respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal es preciso adecuar las dosis. Observaciones a largo plazo con positividad del Ag HBe han mostrado una incidencia acumulada de eliminación del ADN del VHB mayor del 90 % después de 4 años, con tasa muy baja de resistencia en pacientes no tratados previamente ⁽³⁹⁾.

El entecavir se distribuye de manera intensa por los tejidos del organismo y se fija a las proteínas

en el 13 % aproximadamente. Se elimina sin cambios por el riñón (filtración glomerular y secreción tubular). El trifosfato tiene una semivida de eliminación de 15 horas. Se necesita disminuir la dosis en personas con depuración de creatinina menor de 50 mL/min ⁽⁴⁰⁾. Está indicado en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB y replicación viral activa. El fármaco produce una disminución sostenida del ADN-VHB.

Entre los efectos adversos se señalan: cefalea, náuseas y vómitos. Se han descrito en personas que interrumpen el tratamiento con entecavir, exacerbaciones agudas y graves de la infección por VHB.

TENOFOVIR – (DISIPROXILO)

Es un potente análogo nucleotídico (acíclico) oral, se emplea en infecciones crónicas por el VHB con buena tolerancia. La dosis es de 300 mg/día v.o. rara vez se ha descrito que produzca insuficiencia renal. En pacientes con positividad o negatividad del Ag VHB_e, después de 96 semanas de tratamiento, han mostrado una eliminación del ADN-VHB en el 79 % al 91 % respectivamente. No se ha demostrado resistencia clínica a los 2 años de tratamiento ⁽⁴⁰⁾.

El tenofovir disiproxilo, tiene una biodisponibilidad del 25 % después de ingerido. La semivida de eliminación del plasma varía de 14 a 17 horas. Es eliminado por filtración glomerular y secreción tubular. Los efectos secundarios del tenofovir son poco significativos.

TELBIVUDINA

Es un análogo nucleosídico (timidina), se administra por vía oral y se tolera bien. Se emplea para las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B y elimina el ADN-VHB. Ocasiona seroconversión del Ag VHB_e y del Ag VHB_s. Produce normalización de las enzimas hepáticas.

La telbivudina es fosforilada por cinasas celulares hasta la forma de trifosfato activo con semivida de 14 horas. El fosfato de telbivudina inhibe la ADN-polimerasa del VHB. La incorporación del trifosfato de telbivudina al ADN viral hace que termine su cadena ⁽¹⁾.

La dosis recomendada de telbivudina es de 300 mg/día v.o. La concentración plasmática es de 3,7 kg/mL. La unión a proteínas es baja, menos del 4 %. Su distribución es uniforme en todos los tejidos del organismo.

Uso terapéutico. Se emplea en hepatitis crónica por el VHB, con manifestaciones de replicación viral y aumento persistentes de los niveles de transaminasas séricas. La telbivudina es excretada sin modificaciones por la orina

y es bien tolerada; entre los efectos adversos se incluyen náuseas, vómitos, fatiga, diarrea y mialgias.

Comentarios. Cai W y col. refieren que el manejo de la hepatitis crónica debido a la infección por VHB permanece como un desafío a pesar de las décadas de investigaciones clínicas. La telbivudina es uno de los antivirales efectivos empleados en la actualidad y el cual debe ser usado por largo tiempo. Los niveles de Ag VHBs en el suero después del tratamiento de 104 semanas son altamente predecibles de la respuesta virológica por telbivudina.

La tasa de declinación del Ag VHBs fue más vaticinadora de la respuesta virológica que la tasa de descenso del ADN-VHB (41).

Yuen M y Lai C. hacen referencia a la telbivudina señalando que es un nucleótido empleado en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB, más potente que la lamivudina, pero que desarrolla resistencia en el 25 % de pacientes con Ag VHB positivos y en el 10 % con Ag VHB negativos, después de 2 años de tratamiento (42).

CLEVUDINA

Es un análogo nucleosídico activo contra las infecciones por el VHB. De acuerdo a la Organización Panamericana de la Salud se está haciendo una evaluación del fármaco ya que en estudios clínicos se han detectado efectos secundarios de cierta consideración (4).

Antivirales contra la influenza

ADAMANTANOS

AMANTADINA Y RIMANTADINA

La amantadina es un agente antiviral (clorhidrato de 1-adamantanamina) y su derivado rimantadina (α -methyl-1-adamantane methylamine hydrochloride), son activos contra el virus de la influenza A e inefectivo contra los otros dos virus de la influenza B y C.

Las propiedades antigénicas de dos proteínas estructurales internas relativamente estables (una nucleoproteína y la proteína de la matriz) determinan el tipo de virus. A su vez los virus de la influenza A se dividen en subtipos según dos glicoproteínas de la superficie vírica: la hemaglutinina y la neuraminidasa. Existen 16 subtipos diferentes de hemaglutinina (H) y nueve subtipos distintos de neuraminidasa (N). Los subtipos actuales de la influenza A que circulan ampliamente entre los seres humanos son el A (H1N1) y el A (H3N2) (43).

Tanto la amantadina como la rimantadina evitan la entrada del virus de la influenza A en la célula, al bloquear la acidificación endosómica que es

necesaria para la fusión de la cubierta del virus con la membrana de la célula hospedadora (44). Estos medicamentos son eficaces cuando el tratamiento se inicia en las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas y se mantiene de 7 a 10 días. Ambos fármacos pueden emplearse como profilácticos de la influenza A en individuos no inmunizados y que se han expuesto al virus.

La dosis para tratamiento tanto profiláctico como curativo en niños mayores de 10 años y adultos es de 100 mg cada 12 horas, v.o. para ambos y de 100 mg cada 24 horas para ancianos, pacientes con diálisis, hepatopatías descompensadas, etc. (46).

La amantadina y la rimantadina tienen buena absorción después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas para la amantadina es de 0,8 mg/mL y con la rimantadina las concentraciones en el plasma son de 0,4 mg/mL. La vida media de los dos fármacos en el suero es de 12 horas. Ambos medicamentos tienen un gran volumen de distribución. Los niveles de amantadina en secreciones nasal y saliva son similares a los niveles encontrados en el suero. Las concentraciones de rimantadina en el moco nasal son 50 % más altas que las encontradas en el plasma.

Otros aspectos farmacológicos. Tanto la amantadina como la rimantadina son efectivos en el tratamiento de la influenza A; su administración es por vía oral (tabletas); el efecto de las comidas es insignificante; la biodisponibilidad > 90% en ambas; vida media en el plasma para la amantadina es de 12 a 18 horas, para rimantadina 24-36 horas; unión a las proteínas para la amantadina 67 %, rimantadina 40 %; metabolismo menor del 10 % para la amantadina y 75 % para la rimantadina; excreción renal, amantadina > 90 % sin metabolizarse, la rimantadina menos del 25 %. Este fármaco es metabolizado de manera amplia por hidroxilación, conjugación y glucuronidación antes de ser excretado por el riñón.

Uso terapéutico. Ambas drogas se emplean en la profilaxia y tratamiento de las infecciones por el virus de la influenza A. Los efectos adversos más comunes de los adamantanos dependen del tubo digestivo (anorexia, náuseas, vómitos, etc.) y del sistema nervioso central (SNC) como son: confusión mental, vértigos, agitación e insomnio (45). En ocasiones, altas dosis de amantadina pueden ocasionar convulsiones y coma.

OSELTAMIVIR

El oseltamivir es un inhibidor de la neuroaminidasa (glicoproteína de la superficie

viral), es inocua y eficaz tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la influenza A y B. El oseltamivir es un medicamento que se administra por vía oral (cápsulas y jarabe).

La dosis del fármaco es de 75 mg v.o. c/12 horas durante 5 días ⁽¹⁰⁾. En niños 2 mg v.o. hasta 15 mg, c/12 horas por 5 días ⁽¹²⁾. Tiene una biodisponibilidad oral de un 80 % y el efecto de las comidas es insignificante. La vida media en el plasma es de 6 a 10 h. Se liga muy poco a las proteínas (3 %). La excreción renal es de 95 %; en los casos de profilaxis se emplea la dosis de 75 mg una vez al día. Se consideran grupos de riesgo en caso de una pandemia por el virus influenza A (H1N1): niños menores de 2 años, embarazadas, personas con afecciones pulmonares crónicas, con enfermedades metabólicas, con afecciones renales, individuos con hepatitis crónica, obesidad, enfermedades neurológicas, enfermedades cardíacas crónicas, inmunosuprimidos (SIDA). El oseltamivir puede usarse en niños de 1 año y la dosis debe ajustarse al peso corporal.

La resistencia de los virus de influenza se debe a mutaciones en las glicoproteínas: hemaglutinina y neuraminidasa. Los efectos adversos se refieren a náuseas, vómitos y dolor abdominal. El oseltamivir no es teratogénico.

ZANAMIVIR

El zanamivir se presenta como polvo seco con lactosa como portadora, que se inhala por la boca. Es un análogo del ácido siálico que inhibe en forma muy efectiva la neuraminidasa de los virus de influenza A y B. El fármaco inactiva la replicación de los virus de la gripe A y B que incluye cepas resistentes a la amantadina, rimantadina y oseltamivir. El zanamivir origina agregación viral en la superficie celular y así, evita la propagación del virus en las vías respiratorias. El medicamento se administra en forma de inhalaciones: 10 mg (dos inhalaciones) 2 veces al día por 5 días; conviene iniciarlo a las 48 horas del comienzo de los síntomas. El zanamivir ha sido aprobado para el tratamiento de niños de 7 años y para la profilaxis de niños de 5 años se administró dos veces al día durante 5 días en el tratamiento y una vez al día en caso de profilaxis ⁽⁴⁶⁾. La profilaxis después de la exposición se debe mantener durante 7 a 10 días.

La resistencia de los virus al zanamivir se debe probablemente a mutaciones en las glicoproteínas de superficie (hemaglutinina y neuraminidasa).

La biodisponibilidad oral del zanamivir es muy baja, la semivida de eliminación es de unas 5 horas. Su unión a las proteínas está por debajo del 10 %. Se elimina por el riñón sin modificaciones. Entre los

efectos adversos se incluye: cefalea, alteraciones digestivas, mareos y síntomas respiratorios altos. Puede haber broncoespasmo ⁽⁴⁴⁾.

Otros fármacos antivirales

RIBAVIRINA

La ribavirina es un análogo nucleosídico de purina. Se ha demostrado que la ribavirina posee un amplio espectro de actividad para virus que contienen ADN y ARN. Las concentraciones inhibitorias van de 3 a 10 mg/mL. Se considera que su mecanismo de acción se debe a alteraciones de nucleótidos celulares e inhibición del ARN-mensajero viral.

Uso terapéutico. La ribavirina oral asociada con peg IFN α 2a o 2b inyectado, se considera el tratamiento habitual de la hepatitis crónica por el VHC ⁽⁴⁷⁾. Con la administración de ribavirina como fármaco único durante 6 a 12 meses disminuyen las aminotransferasas en 30 % de los pacientes pero no reduce los niveles de ARN-VHC.

Se ha empleado la ribavirina por vía intravenosa en el tratamiento de la fiebre hemorrágica. Ha sido útil la administración del fármaco por vía intravenosa en las infecciones por hantavirus ⁽⁴⁸⁾. Otra aplicación del medicamento es en la fiebre de Lassa (arenavirus) con administración por vía intravenosa de 30 mg/kg de peso como dosis inicial, seguido por 15 mg/kg c/6 horas, durante 4 días y luego 8 mg/kg cada 8 horas por seis días más. Se recomienda la ribavirina en general, en todas las fiebres hemorrágicas ocasionadas por los virus del complejo Tacaribe (arenavirus) ⁽⁴⁹⁾.

Otras recomendaciones para el empleo de ribavirina son las infecciones por henepavirus (virus Hendra y Nipah); enfermedades febriles agudas de las vías respiratorias que incluye los virus parainfluenza 1, 2 y 3, el virus sincitial respiratorio, adenovirus, rinovirus, coronavirus y coxsackie. La ribavirina en aerosol se ha empleado en los cuadros de bronquiolitis y neumonía por el virus sincitial respiratorio (dosis 20 mg/mL). Se ha utilizado el medicamento por la vía i.v. en el tratamiento de las infecciones por influenza. Puesto que la ribavirina es insoluble en lípidos y no atraviesa la barrera hematoencefálica no tiene aplicaciones en las infecciones del SNC.

Dosis. Adultos de <75 kg de peso 1 000 mg; adultos >75 kg de peso 1 200 mg, ambos por vía oral 1 dosis diaria por 48 semanas; niños según peso: 25 a 36 kg; 400 mg, 36 a 49 kg 600 mg, 49 a 61 kg, 800 mg ⁽¹²⁾.

Absorción, distribución y eliminación. La ribavirina es captada en forma activa por transportadores nucleosídicos que se encuentran en la zona próxima al intestino delgado; su

biodisponibilidad oral es aproximadamente de un 50 %. En el plasma se acumula en forma considerable. Las concentraciones plasmáticas después de inyecciones i.v. de 1 000 y 500 mg son 24 y 17 mg/mL respectivamente. El volumen de distribución es muy amplio: 10 L/kg y su unión a las proteínas es bajo. La ribavirina se elimina a través del metabolismo hepático y excreción renal.

Efectos adversos. La ribavirina ocasiona efectos diversos cuando es utilizada en altas dosis o por tiempo prolongado. La anemia y el aumento de la bilirrubina son entre otras, las manifestaciones tóxicas más importantes, las cuales son reversibles con la interrupción del tratamiento. El medicamento tiene efecto teratogénico en animales de experimentación. La ribavirina oral ocasiona exantemas, prurito, náuseas, vómitos, diarrea, insomnio y depresión. La ribavirina en aerosol puede ocasionar; irritación conjuntival, sibilancias y en ocasiones alteraciones de la función pulmonar. La administración por vía intravenosa puede producir temblores y escalofríos.

EMTRICITABINA

La emtricitabina es una citosina que químicamente está relacionada con la lamivudina y que posee una potente actividad contra el VHB, según el estudio efectuado por Mommeja y col., quienes refieren que en una investigación practicada por ellos en una muestra de 98 pacientes con hepatitis crónica por el VHB que fueron tratados con el emtricitabina (200 mg/día) por dos años, al final de los cuales obtuvieron el siguiente resultado: en 46 % se notificó viremia indetectable, en 76 %, los niveles de aminotransferasas se normalizaron, en el 50 % se eliminó el HBe Ag y 29 % presentó una seroconversión al Anti-HBe. Hubo baja resistencia al antiviral y la que se presentó pudiera estar relacionada con mutaciones. Ellos concluyen que la emtricitabina produce una respuesta virológica y serológica muy adecuada. Las manifestaciones adversas fueron escasas y la incidencia de mutaciones muy baja ⁽⁵⁰⁾.

TELAPREVIR

El telaprevir es un reciente antiviral aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHC (inhibidor de proteasas) asociado con interferón pegilado y ribavirina ha mejorado la tasa de la respuesta viral sostenida y potencialmente ha reducido la duración del tratamiento en pacientes adultos con hepatitis crónica por el VHC. Sin embargo, el telaprevir ha sido asociado con el riesgo de crear mutantes virales que pueden

causar fallas en el tratamiento y hacer fracasar la estrategia del régimen terapéutico ⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾.

BOCEPREVIR

El boceprevir ha sido aprobado para el tratamiento estándar de la hepatitis crónica por el VHC. Es un inhibidor de una proteasa del virus. Se asocia al interferón pegilado alfa y ribavirina. Con esta asociación se ha logrado acotar la duración del tratamiento a 24-48 semanas. Sin embargo, la triple terapia puede originar variantes virales resistentes ⁽⁵⁴⁾.

IMIQUIMOD

Es un inmunomodulador eficaz para el tratamiento tópico del condiloma acuminado, molusco contagioso y otras afecciones dermatológicas virales. El fármaco induce a las quimosinas que tienen efectos antivirales. El medicamento se presenta en forma de crema al 5 % y debe aplicarse tres veces por semana hasta 16 semanas. Al aplicarse imiquimod en la verruga, induce la formación de interferones locales lo que provoca una disminución del tamaño de las verrugas.

Comentario. Las verrugas humanas son ocasionadas por el virus del papiloma humano (VPH) miembro del género *Papillomavirus*, familia *Papoviridae* (papo significa verruga), no son encapsulados, miden de 50 a 55 nm de diámetro y tienen una cápside icosaédrica compuesta de 72 capsómeros. El genoma del VPH está formado por ADN de doble cordón circular de cierre covalente y compuesto por 7 900 pares de bases y peso molecular aproximado de 16 kD. La organización genómica de los papilomavirus es similar y consiste en una región temprana (E), una región tardía (L) y una región de largo control (LCR).

En los tipos oncogénicos del VPH ha sido determinada su actividad que está en relación con región temprana, E6 y E7. Los genes E1 y E2 sin proteínas que modulan la replicación viral y regulan la expresión genética. Los tipos de papilomavirus se diferencian entre sí por el grado en la secuencia del ácido nucleico ⁽⁵⁵⁾.

Se han identificado más de 70 tipos del VPH con manifestaciones específicas y cerca de 40 tipos que pueden infectar las vías genitales. Del Mitro y col., refieren que el VPH es una causa importante de cáncer cervical invasivo ⁽⁵⁶⁾.

Comentario Final. La evidencia de que determinados agentes antivirales se pueden utilizar en infecciones virales agudas, graves y crónicas han despertado un interés creciente en

el descubrimiento y ensayo de nuevos agentes.

Las infecciones virales que podrían responder a estos fármacos son numerosas y en los últimos años potencialmente útiles, la cantidad de los mismos se ha creado en un ritmo satisfactorio. Los expertos en virología molecular son capaces de identificar enzimas y proteínas específicas de los virus y los químicos pueden elaborar agentes bloqueadores adecuados. Es necesario explorar todas las posibilidades de terapia combinada, empleando fármacos que afectan las diferentes etapas de la replicación viral. Es impresionante el potencial que depara un futuro no muy lejano, el cual ofrece una gran cantidad de agentes antivirales clínicamente eficaces.

Correspondencia:

Dirección: Cátedra de Medicina Tropical, Instituto de Medicina Tropical Félix Pifano, Universidad Central de Venezuela. Los Chaguaramos. Caracas. Teléfono (0212) 605.362.36. Correo electrónico: mariantonia.delaparte@gmail.com

REFERENCIAS

- Acosta E, Flexner Ch. Antivirales. En: Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 12ª Edición. Lawrence Brunton. Mc Graw Hill. Philadelphia. 2012.p.1594-1664.
- Reyes H, Navarro P. Infecciones Virales. En: Enfermedades infecciosas virales. Caracas: Disinlimed. 1999.p.11-22.
- Organización Panamericana de la Salud. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. En: Heymann DL, editor. El control de las enfermedades transmisibles. Decimonovena edición. Washington. 2012.p.666-677.
- Organización Panamericana de la Salud. Hepatitis B. En: Heymann, editor DL. El control de las enfermedades transmisibles. Decimonovena edición. Washington. 2012.p.386-405.
- Organización Panamericana de la Salud. Herpes Simple. En: Heymann, editor, DL. El control de las enfermedades transmisibles. Decimonovena edición. Washington. 2012.p.405-412.
- Drexler J, Kupfer B, Petersen N, et al. A Novel Diagnostic Target in the Hepatitis C. Virus Genome Medicine. 2009;210-220
- Reyes H, Navarro P, de la Parte-Pérez M, et al. Actualización acerca de la Hepatitis causada por virus A. INFORMED. 2011;13:347-353.
- Reyes H, de la Parte M, Quilique S, et al. Hepatitis Delta. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. INFORMED. 2011;13:175-180.
- Reyes H, Navarro P, Palmero K, et al. Hepatitis G: Aspectos clínicos, Epidemiológicos y Terapéuticos. IINFORMED. 2012;14:165-172.
- Ritchie D, Camins B. Fármacos Antivirales. En: Manual Washington de Terapéutica Médica Hippincott. 33ª Edición. Washington. 2010:532-533.
- Elion G. History mechanism action spectrum and selectivity nucleoside analogs in Antiviral Chemotherapy. En: Mills M, Corey L, editores. 1996.p.118-137.
- Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de Infecciones Virales. En: Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas. 5ª edición. Washington. 2012.p.247-252.
- Wagstaff A, Faulds D, Goa K. Aciclovir. A reappraisal of its antiviral activity pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1994;47:153-205.
- Organización Panamericana de la Salud. Varicela-Herpes zoster. En: Heymann DL, editor. El control de las enfermedades transmisibles. Decimonovena edición. Washington. 2012.p.784-792.
- Ritchie D, Camins B. Fármacos anti CMV. En: Manual Washington de Terapéutica Médica. Washington: Lippincott; 2010.p.533-534.
- Hitchcot M, Jaffe H, Martin J, Stagg R. Cidofovir: A new agent with potent – anti – herpes virus activity. Antiviral Chem Chemother. 1996;7:115-127.
- Reyes H, Navarro P, Reyes H (h), Soto R. Verrugas víricas. En: Araujo Y, Coordinadora Editorial. Medicina Tropical y enfermedades del viajero. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Universidad Central de Venezuela. Caracas. 2011.p.135-155.
- Bacon T, Levin M, Leary H. Herpes simplex to acyclovir after two decades of antiviral therapy. Clin Microbial Res. 2003;16:114-128.
- Prusoff W. Ioxuridine or how it all began in Clinical use of Antiviral Drugs. En: De Clerag E, editor. EE.UU. 1998.p.15-23.
- Reyes H, Navarro P. Agentes Antivirales. En: Enfermedades Infecciosas Virales. Caracas: Disinlimed; 1999.p.453-467.
- Geary R, Henry S, Gutlone L. Farmimiversen Clinical pharmacology and potential drug interactions. Clin Pharmacokinetic. 2002;41:255-260.
- Fujisawa T, Horike N, Michitaka K, Onje M. Influence of ARN titre and amina send changer in the NS5a region of Gb virus/ hepatitis G on the effectiveness of interferon therapy. J Gastroenterol Hepatitis. 2000;15:632-639.
- Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de las enfermedades virales, SAS. Tratamiento de las enfermedades infecciosas. Monografía. Washington. 2008:213-218.
- Chatasvedi U. Tumour necrosis factor. Indian J Med Res. 2006;123:11-14.
- Goodman and Gilman. Antiviral Agents (Non retroviral). En: Brunton L, Parker K, editores. Manual of Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia. 2008.p.812-836.
- Siraton Y, Imazeki F, Moryama M, et al. Histology improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained virological response to interferon therapy. Ann Intern Med. 2000;132:517-524.
- D'Ambrosio R, Aghemo A, Rum M, et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy. Antivir Ther. 2011;16:677-684.
- Yu J, Sun L, Zhoo Y, et al. Analogy of the efficacy of treatment with peg interferon alpha 2a and ribavirina in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus. Liver Int. 2011 (Epub ahead of print).
- Cooksley W, Piratvisuth T, Lee S, et al. Peginterferon alpha 2a. An advance in the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. J Viral Hepat.

- 2003;10:298-305.
30. Ratnam D, Dev A, Nguyen T, et al. The efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon -alpha-2a in chronic hepatitis B: A Multicenter Clinical Experience. *J Gastroenterol Hepatol.* Foundation and Blakwekk Publishing Asia. 2011.
 31. Bisceglie A, Shiffman M, Everson G. et al. Prolonged Therapy of Advanced Chronic Hepatitis C with Low-Dose Peginterferon. *N Eng J Med.* 2010;359:2429-2441.
 32. Morello J, Soriano V, Barreiso P, et al. Plasma Ribavirin Trough concentrations at week 4 Predict Hepatitis C Virus (HCV). Relapse in HIV- HCV- Co- infected patients treated for Chronic Hepatitis C. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2010;54:1647-1649.
 33. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buzton I. Lamivudine. En: Goodman and Gilman's, editores. *Manual of Pharmacology and Therapeutics.* Philadelphia: Mc Graw Hill Medical; 2008.p.834-835.
 34. Ono S, Kato N, Shiratori Y, et al. The polymerase L'528μ mutation cooperates with nucleotide binding-site mutation, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest.* 2011;107:449-455.
 35. Lai C, Yuen M, Hui C, et al. Comparison of the efficacy of lamivudine and ganciclovir in Asian patients with chronic hepatitis B results of 214 weeks therapy. *J Med Viral.* 2002;67:334-338.
 36. De Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonate cidofovir, adefovir and tenofovir in treatment of Dna virus and retrovirus infections. *Clin Microbial Rev.* 2003;16:569-596.
 37. Goodman and Gilman. Adefovir. En: Brunton L, Parker K, editors. *Manual of Pharmacology and Therapeutics.* Philadelphia: Mc Graw Hill Medical; 2008.p.829-830.
 38. O.P.S. Reacciones Adversas de medicamentos antivirales. En: *Tratamientos de Enfermedades Infecciosas.* Organización Mundial de la Salud. 5ª edición. Washington. 2012.p.262-266.
 39. Seetharam A, Lisker-Melman M. Hepatopatías (Entecavir). En: *Manual Washington de Terapéutica Médica.* 33ª edición. Washington: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.p.619-675.
 40. Sott L, Keating G. Entecavir: A review of it use in chronic hepatitis B. *Drugs.* 2009;69:1003-1033.
 41. Cai W, Xie Q, An B, et al. On treatment serum HBs Ag level is predictive of sustained of treatment virologic response to felbivudine in HBe Ag-positive chronic hepatitis B patients. *J Clin Virol.* 2010;48:22-26.
 42. Yuen M, Lai C. Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades. *J Gastroenterol Hepat.* 2011;26(Suppl 1):138-143.
 43. Organización Panamericana de la Salud. Gripe. En: Heymann DL, editor. *El control de las enfermedades transmisibles.* Decimonovena edición. Washington.2010.p.355-374.
 44. Ritchie D, Camins B. Fármacos antigripales. En: *Manual Washington de Terapéutica Médica.* Washington. Lippincott: Williams and Wilkins; 2010.p.532-533.
 45. Schmidt A. Antiviral therapy for influenza. *Drugs.* 2004;64:2031-2046.
 46. Eiland L, Eiland E. Lanamivir for the prevention of influenza in adults and children age 5 years and older. *The Clin Risk Manag.* 2007;3:461-465.
 47. Reddy K, Nelson D, Zeugen S. Ribarin: Current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2009;50:402-411.
 48. Mackenzie J, Plant A. Enfermedades por Hantavirus. En: Heymann D, editor. *El Control de las enfermedades transmisibles.* Decimonovena edición. Washington. 2012.p.253-259.
 49. Rollin P, Leitmeyer K. Fiebres hemorrágicas por arnavirus. En: Heymann D, editor. *El control de las enfermedades transmisibles.* Decimonovena edición. Washington. 2012.p.327-331.
 50. Mommeja H, Leung N, Gish R, et al. Antiviral Activity and Incidence of Resistance after treatment for two years with Emtricitibine in patients with Chronic Hepatitis B. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* American Society for Microbiol. Abstracts. Lisboa. 2002.p. 426.
 51. Mc Hutchinson J, Everson G, Gordon S, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirina for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1827-1838.
 52. Hézode C, Forestier N, Drisheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirine for chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1839-1850.
 53. Jacobson I, Mc Hutchinson J, Duseiko, et al. Telaprevir for previously contracted chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-2416.
 54. Sarrazin C, Bert T, Conberg M, et al. Expert opinion on boceprevir and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C. *Gastroenterol.* 2012;50:57-72.
 55. Phyrnohen S. Verrugas. En: Braude I, editor. *Enfermedades infecciosas.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1986.p.1008-1011.
 56. Del Mitro A, Salamanca H, Trevisan R, et al. Human papillomavirus typing of invasive cervical cancer in Italy. *Infect Agent Cancer.* 2006;1:9-15.

Mayaro: La cuarta arbovirosis de relevancia médica descrita en Venezuela

Pedro Navarro¹, María Antonia de la Parte², Lisbeth Dentale³, Sara Medina³, Heberto H. Reyes⁴, Kevin Lobatón³, Andrés Chang³, Heberto E. Reyes⁵

Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Luís Razetti (Cátedras de Medicina Tropical y Pediatría Médica B). Escuela de Enfermería (Cátedra de Microbiología) Hospital J.M. Vargas de Caracas: Servicio de Imagenología

RESUMEN

La fiebre Mayaro es una arbovirosis aguda que ocasiona un compromiso articular incapacitante. Se identificó por primera vez en Venezuela en un brote epidémico familiar de la región de Barlovento en el edo. Miranda en el año 2000. Los estudios clínico-epidemiológicos y la determinación etiológica identificaron al alfavirus Mayaro como responsable de la enfermedad. Se ha identificado en varias naciones del continente americano, resaltándose su aparición en casos esporádicos y brotes epidémicos, siendo su presentación selvática y rural. Los vectores responsables de la infección son los mosquitos del género *Haemagogus*. Mayaro es la cuarta arbovirosis de importancia médica descrita en Venezuela, la primera identificada fue la fiebre amarilla, seguida de la encefalitis equina venezolana, el dengue y la quinta el chikungunya, ya que recorrió la geografía nacional como epidemia en 2014. Mediante una revisión de la bibliografía médica disponible y la colaboración de estudiantes del curso regular de Medicina Tropical, siguiendo el programa *Docencia en Medicina Tropical centrada en el estudiante* se actualizaron los aspectos clínicos, epidemiológicos, etiopatogénicos, diagnósticos, terapéuticos y preventivos de esta enfermedad infecciosa viral. Como su aparición es esporádica y de predominio selvático, debe ser considerada cuando se atienden pacientes con síndrome febril agudo con compromiso articular, sean residentes o viajeros procedentes de áreas endémicas. Por considerar que se mantiene en un ciclo enzoótico en la naturaleza, su prevención debe ser claramente definida.

Palabras clave: Mayaro, arbovirosis, enfermedades infecciosas virales, Medicina Tropical

SUMMARY

Mayaro fever is an acute mosquito-borne viral infectious disease that produces disabling joint involvement. It was identified for the first time in Venezuela the year 2000 in a family outbreak in the region of Barlovento of the Miranda State. Clinical and epidemiological studies permitted to identify the Mayaro Alphavirus as responsible for the disease. The virus has been identified in several countries of the American continent, the clinical presentation being as sporadic cases, clusters and outbreaks in the rural and forest areas. Being a mosquito-borne zoonosis, the vectors responsible for the infection are mosquitoes of the *Haemagogus* genus. Mayaro is the fourth arbovirus infectious disease of medical importance described in Venezuela, being the first identified yellow fever, followed by the Venezuelan equine encephalomyelitis, followed by dengue fever and the fifth is chikungunya that swept over the country as an epidemic in 2014. Through a review of the available medical literature and collaboration of students from the regular course of Tropical Medicine Program, as part of the Student-based Teaching Tropical Medicine Program, a revision of the epidemiology, etiology, diagnosis, treatment and prevention of this viral disease was updated. As it appears sporadically and occurs predominantly in the rural and forest areas, it should be considered when patients with acute febrile syndromes have also joint involvement, whether they are residents or travellers from endemic areas. Considering the enzootic cycle in nature, prevention must be clearly established.

Key words: Mayaro's fever, mosquito-borne zoonosis, viral infectious diseases, Tropical Medicine

¹Pedro Navarro Rojas. Profesor titular. Cátedra de Medicina Tropical. Escuela Luís Razetti, Facultad de Medicina. UCV

²María Antonia de la Parte Pérez. Profesora titular. Cátedra de Microbiología. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. UCV.

³Lisbeth Dentale, Sara Medina, Kevin Lobatón y Andrés Chang. Estudiantes de 4º año de Medicina. Cátedra de

Medicina Tropical. Escuela de Medicina Luís Razetti. Facultad de Medicina. UCV.

⁴Heberto H. Reyes. Profesor titular. Cátedra de Pediatría Médica B. Escuela de Medicina Luís Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV).

⁵Heberto E. Reyes. Jefe del Servicio de Imagenología. Hospital José M Vargas. Caracas.

CONSIDERACIONES GENERALES

La fiebre o enfermedad de Mayaro se identifica como una de las arbovirosis que se adquieren en Venezuela. Se inicia como fiebre aguda, acompañada de intensa cefalea, erupción cutánea, artralgias generalizadas que evolucionan a poliartrosis de duración variable, desde algunos días hasta meses y años por la persistencia de un compromiso articular incapacitante. Las artralgias y artritis comprometen generalmente las muñecas, rodillas, tobillos y articulaciones de los dedos de las manos y de los pies. Su resolución es variable y espontánea ⁽¹⁾. El nombre de la enfermedad se debe a la localidad del condado de Mayaro (Trinidad y Tobago) donde el virus responsable identificado fue aislado por primera vez en 1954 ^(2,3).

En Venezuela, la primera descripción de la enfermedad la efectuaron Torres Rojas y colaboradores en un brote epidémico de fiebre con artralgias, ocurrido en Barlovento, Estado Miranda en 2000 ⁽⁴⁾ por lo cual representa la cuarta arbovirosis de importancia médica identificada en Venezuela ⁽⁵⁾. La primera fue la fiebre amarilla descrita como epidemia letal en la ciudad de Cumaná, Estado Sucre por Louis Daniel Beaupertuy en 1853, quien describió su ciclo ecológico de transmisión vectorial y puntualizó. “Durante la estación seca desfavorable a los mosquitos la enfermedad cesa... no se puede considerar a la fiebre amarilla como contagiosa ... sin mosquitos la fiebre no se propaga” y demuestra “que sin ellos, los mosquitos, no ocurrirá la enfermedad ⁽⁶⁾. Esta arbovirosis no es una enfermedad erradicada en el país, de vez en cuando aparecen brotes epidémicos esporádicos ^(7,8).

La segunda fue la encefalitis equina venezolana (EEV) identificada por Kubes y Ríos en 1936, la cual ha tenido varias epidemias y epizootias en su devenir histórico, reapareciendo ocasionalmente en las Goajiras venezolana y colombiana ^(9,10).

La tercera arbovirosis ha sido el dengue, reconocido desde mediados del siglo pasado y en la actualidad, es una de las principales endemias venezolanas ^(11,12).

La cuarta ha sido la fiebre de Mayaro que es el motivo de atención y se describe en este artículo ^(4,13). Últimamente, la chikungunya cuyo primer caso bien documentado lo describió Sandoval de Mora en el estado Bolívar en un deportista procedente de la República Dominicana quien presentó síndrome febril ⁽¹⁴⁾ y esta enfermedad infecciosa se constituyó en una emergencia epidemiológica nacional que recorrió

toda la geografía venezolana. Esta arbovirosis no ha sido completamente evaluada en su magnitud y trascendencia y será descrita y actualizada próximamente para continuar con la serie de las enfermedades virales transmitidas por artrópodos que ocurren en el país.

Además de la nueva arbovirosis venezolana por el alfavirus chikungunya (CHIKV), desde 2015 circula otra arbovirosis en el país. Se trata de la producida por el virus zika (VZIK) cuya enfermedad infecciosa produce síntomas casi indistinguibles a los producidos por los virus Mayaro (VMAY) y CHIKV, con la particularidad que el VZIK afecta también al embrión y al feto en formación, razón por la que requiere de prevención especial en la embarazada y en la mujer en edad reproductiva. Esta arbovirosis es producida por un virus africano que ingresó a Venezuela procedente de Brasil, aunque está presente también en otros países de la región y su presencia ha sido demostrada en Panamá, El Salvador, México, Surinam, Colombia, Guatemala y Paraguay entre otros, para convertirse en una pandemia regional actualmente en desarrollo ⁽¹⁵⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta enfermedad infecciosa viral denominada en la clasificación de enfermedades de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y de la organización Mundial de la Salud (OMS) como fiebre por el virus Mayaro, debería denominarse enfermedad de Mayaro o simplemente mayaro, tal como se hace con el paludismo, el dengue, la leptospirosis y la leishmaniosis, que son nombres genéricos de enfermedades y no necesitan más calificativos. El virus debiera escribirse en letras minúsculas, al igual que se hace con el virus guanarito, agente causal de la fiebre hemorrágica venezolana y el virus junín de la fiebre hemorrágica argentina ⁽¹⁶⁾.

Como ha sido señalado en las consideraciones generales, la sintomatología de la enfermedad, inicialmente es similar a la del dengue. Posterior al período de incubación que puede ser de una semana, aparece súbitamente la fiebre con temperaturas superiores a los 39 °C durante tres o cuatro días y en ocasiones persiste durante una semana. Se acompaña de escalofríos, mialgias, dolores retro-oculares, vómitos, diarreas ocasionales y exantema máculo-papular morbiliforme, predominando en tórax, miembros superiores e inferiores, espalda y en menor intensidad en el cuello y la cara. Al mismo tiempo aparecen artralgias generalizadas y en algunas circunstancias, el compromiso articular es severo, debilitante, de duración prolongada,

con la aparición de artritis en tobillos, muñecas, articulaciones de manos y pies y en grandes articulaciones como las de la cadera y la región dorso-lumbar. Las manifestaciones articulares son lo que dan identidad clínica a esta arbovirosis febril, descrita en este grupo al cual pertenecen varios virus distribuidos alrededor de diferentes áreas geográficas del planeta ^(1,3,17). En algunos casos puede presentarse dolor abdominal difuso, dolor de garganta, congestión nasal, tos y gingivorragia, aunque las manifestaciones hemorrágicas son bien raras, por lo cual a la enfermedad de Mayaro no se le considera una fiebre hemorrágica ^(17,18).

Las artralgiyas y artritis pueden prolongarse durante semanas y meses ⁽¹⁾. En la descripción de Jaime Torres y col. cuatro personas adultas integrantes de un grupo familiar en edades comprendidas entre 26 y 58 años, con domicilio en la región de Barlovento, iniciaron en junio del año 2000, sintomatología febril aguda de comienzo súbito (promedio de temperatura 40 °C) cefalea intensa, sufusión conjuntival, rubicundez de cara y cuello, dolor retro-ocular, mialgias y poliartalgias severas e incapacitantes que evolucionaron a poliartrosis en manos, muñecas, codos y tobillos. A los cinco días presentaron un exantema máculo-papular morbiliforme en cuello, tórax, espalda y miembros, a lo cual siguió una descamación epidérmica. Las artralgiyas y artritis siguieron evolucionando en las articulaciones señaladas. Dos personas del grupo familiar afectado, a los cinco días de la enfermedad presentaron adenomegalias cervicales, pre y retroauriculares que persistieron durante semanas. A los diez días de iniciada la enfermedad, la mayoría de los síntomas habían desaparecido, pero persistieron las artralgiyas y las artritis por seis meses. Los exámenes bioanalíticos revelaron linfocitosis moderada, elevación de la velocidad de sedimentación globular y elevación transitoria de las aminotransferasas séricas. *Antecedentes epidemiológicos*: Los pacientes refirieron haber permanecido en la Estación Agrícola de Padrón, Higuerote, Estado Miranda, lugar en el que habían compartido una cena a la intemperie y recibido innumerables inoculaciones de insectos permanentes de esta área rural, boscosa y endémica para las principales arbovirosis venezolanas. A los pacientes se les tomaron muestras para la determinación sanguínea de anticuerpos de los virus de la EEV, fiebre amarilla, dengue y Oropuche, para determinar mediante captura de anticuerpos la fracción IgM anti-VMAY por la técnica de ELISA, así como también mediante ELISA indirecto se determinó la fracción IgG para este virus. Los cuatro enfermos tuvieron

títulos superiores a 400 diluciones para VMAY. Tres meses después habían desaparecido los anticuerpos IgM de las muestras de sus sueros sanguíneos ⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La arbovirosis se presenta en casos esporádicos y brotes epidémicos adquiridos por residentes o viajeros a las áreas endémicas de la América Central, área tropical de la América del Sur y en la isla de Trinidad ^(2,4,17). Su epidemiología es similar, con las diferencias geográficas particulares a la fiebre de río Rosse, la del bosque de Barmah, chikungunya, la fiebre por el virus Sindibis y la del virus O'nyong'nyong en África por haber mosquitos vectores diseminadores de estas arbovirosis, que se mantienen en un ciclo enzoótico en áreas boscosas y húmedas. Las enfermedades que producen tienen similitudes clínicas en lo relativo a la fiebre aguda con compromiso articular ^(1,17,18). El VMAY fue inicialmente aislado en un trabajador agrícola de la isla de Trinidad ⁽¹⁹⁾ y ha sido aislado, además de en los humanos en vertebrados silvestres y en mosquitos, en Colombia, Brasil, Guyana, Surinam, Perú, Bolivia y como venimos informando en Venezuela ^(2,17,19-22). Estudios serológicos demuestran que VMAY es relativamente frecuente en poblaciones endémicas de las áreas señaladas ⁽¹⁾. Los mosquitos del género *Haemagogus*, habitantes de estas áreas geográficas, son los vectores más comprometidos por ser residentes permanentes de las áreas boscosas de los países americanos señalados.

La enfermedad la han adquirido viajeros a esas áreas endémicas. El *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus* se han encontrado infectados por el virus y pudieran ser transmisores potenciales. El *reservorio* del virus no ha sido determinado, aunque en monos y otros vertebrados arborícolas se han encontrado altas prevalencias de infección y se han señalado aves migratorias en la cadena epidemiológica de su transmisión ^(1,17,21,22). Se ha pensado en la posibilidad de que la enfermedad pudiera urbanizarse por haberse aislado el virus en el *Aedes aegypti*, pero hasta esta fecha no se ha evidenciado dicha eventualidad ^(17,23).

El brote más reciente de fiebre por VMAY se describió en Venezuela en la Estación de Ospino, Estado Portuguesa, entre febrero y marzo de 2010, con 72 casos humanos. No se publicó la información de los posibles vectores involucrados ^(3,5).

ETIOPATOGENIA

La patogenia no ha sido bien determinada y se

la relaciona con la que ocasionan las arbovirosis que presentan compromiso articular. La etiopatogenia de esta virosis artrítogénicas (fiebre de río Rosse, chikungunya, fiebre del bosque de Barmah, la del virus O'nyong'nyong y Mayaro) causan enfermedad articular e incapacidad motora prolongada.

Las evidencias existentes indican que los casos epizooticos ocurren cuando los humanos ingresan al nicho ecológico natural de los *reservorios* y *vectores*. El virus que se mantiene en la naturaleza en un ciclo selvático, involucra a mosquitos de la familia Culicidae (Díptera). El VMAY pertenece a la familia Togaviridae y el género Alfavirus, al cual pertenecen otros 29 virus, entre ellos están el de la encefalitis equina del este (EEE), encefalitis equina venezolana (EEV) encefalitis equina del oeste (EEO) y el CHIKV agente etiológico de las fiebre de chikungunya. Como todos los alfavirus, el mayaro posee material genético conformado pro ARN monocatenario de sentido positivo y longitud de 11 429 nucleótidos. Esta particularidad confiere al virus la capacidad de tener alta tasa de mutaciones y por lo tanto, gran adaptabilidad a diversos organismos que pudieran ser potenciales hospedadores^(3,24). Una vez que ocurren las replications virales necesarias en células del sistema inmune y del torrente sanguíneo, el virus llegar a los órganos y tejidos diana, en estas arbovirosis, las articulaciones.

Los factores moleculares envueltos en la artritis inducida por alfavirus, están asociados a la permanencia y persistencia de los síntomas: a) replicación viral en las células diana, incluyendo macrófagos y células musculares; b) la respuesta inflamatoria inmune con activación e intensificación de macrófagos, células NK y linfocitos T, con incremento de los mediadores inflamatorios; c) persistencia del virus en los tejidos corporales. Al replicarse en los macrófagos y fibroblastos de los órganos diana, ocasionan inflamación considerable en articulaciones y músculos. Los antígenos liberados ocasionan el intenso dolor resultante y el compromiso articular agudo, subagudo y crónico que persistiría durante varios meses.

El síndrome de Guillain-Barré y encefalitis son raros en la fiebre de mayaro. Se presenta leucopenia con linfomonocitosis confinados en tejidos. Factores solubles como FNT α , IL-6, MCP1/CCL-2 se encuentran elevados como testigos de una respuesta inmune completa. Sin embargo, los virus artrítogénicos (CHIKV) permanecen en los órganos blanco después de su desaparición sanguínea, hecho demostrado mediante la detección del ARN viral^(25,26).

DIAGNÓSTICO

Como en todas las enfermedades infecciosas tropicales, *el diagnóstico debe ser integral*. Es decir, relacionando las manifestaciones clínicas que presenta el enfermo con los antecedentes epidemiológicos de su procedencia⁽²⁷⁾, siendo estos la residencia o viajes al área endémica de una enfermedad, en esta ocasión fiebre de mayaro, lo cual conduce a un *diagnóstico presuntivo* o presunción diagnóstica. Se inicia el tratamiento necesario y se efectúan los exámenes bioanalíticos adecuados para llegar a la comprobación etiológica de la infección, lo que es igual al *diagnóstico de certeza*^(27,28).

Para ilustrar el razonamiento arriba señalado, se describe el segundo caso publicado del brote epidémico de la enfermedad ocurrido en la isla de Trinidad en 1954.

Paciente femenina de 14 años de edad, quien consultó por fiebre aguda de 102 °F, acompañada de cefalea intensa. Al tercer día aparecieron artralgiyas y artritis en dedos de ambas manos. *Antecedentes epidemiológicos*: adolescente de piel oscura, residente en San Juan, una localidad cercana a Puerto España (capital de Trinidad). Bioanalítica: Leucocitos en 6 800/mm³. Al tercer día se tomaron muestras sanguíneas y se enviaron al laboratorio de virología de la Fundación Rockefeller en Nueva York. La paciente se recuperó rápidamente y se le efectuó una segunda obtención de muestra sanguínea en la convalecencia. Se aisló el virus por primera vez en esta institución, denominándolo virus mayaro. Posteriormente se demostró la cuadruplicación de los títulos de anticuerpos en el suero convaleciente. Fue tratada con salicilatos⁽²⁾.

En el *diagnóstico de certeza* se recurre al aislamiento virológico del agente infeccioso mediante cultivos apropiados en líneas celulares^(13,29) así el virus puede ser identificado en la fase aguda de la enfermedad. También se utilizan pruebas serológicas para la identificación de anticuerpos mediante técnicas como la inmunoabsorción enzimática (ELISA) que detecta la presencia de anticuerpos IgM en fase aguda e IgG en fase aguda y convaleciente⁽¹⁷⁾. En ambas fases se incrementan los títulos de anticuerpos antivirales. La mayor elevación de la fracción IgM se detecta entre el tercero y quinto día de la enfermedad y puede persistir por dos meses^(3,4).

Existen diferentes métodos de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción inversa (RT-PCR por sus siglas en inglés) que tienen sensibilidad variable. Algunos pueden tener utilidad en la genotipificación viral y permitir la

comparación del agente infeccioso de diferentes áreas geográficas (OMS) ^(30,31).

TRATAMIENTO

Mayaro, al igual que muchas otras enfermedades infecciosas virales, no tiene tratamiento específico para el agente etiológico. La terapéutica consiste en el alivio sintomático de la fiebre y los dolores de la inflamación articular, empleándose analgésicos y antipiréticos derivados del paracetamol ⁽¹⁾, esperando que la respuesta inmune del huésped sea lo suficientemente adecuada para eliminar el agente infeccioso y sus antígenos.

PROFILAXIA

En las arbovirosis, consiste en el control de vectores, la identificación de los casos y su aislamiento, aplicando medidas de barrera para cortar la cadena epidemiológica de transmisión, ya que el humano virémico es fuente de infección. La educación para la salud es la otra medida recomendada en la prevención ⁽¹³⁾. Por ser mayaro una arbovirosis del medio rural disperso, la proximidad de las viviendas a los criaderos de los mosquitos en los reservorios de agua naturales o construidos por el humano, representan el mayor riesgo de infección para la población ⁽³¹⁾. El ser humano, al penetrar en el ciclo ecológico de la fiebre de mayaro, debe poseer la información adecuada sobre la posibilidad de adquirir la virosis y cómo evitar inoculaciones vectoriales en presencia de brotes epidémicos. Las medidas de barrera como mosquiteros, mallas de rejilla fina en puertas y ventanas de las viviendas, escuelas y otros ambientes cerrados, ropa adecuada para la protección de la piel, el uso de repelentes de insectos y evitar las exposiciones ambientales al amanecer y atardecer, cuando es mayor la densidad de insectos hematófagos. Por su ecología selvática y el mantenimiento de un ciclo enzoótico, los brotes epidémicos son impredecibles. Las personas que por motivación familiar, laboral o de investigación biomédica viajan a áreas endémicas, deben estar bien informados sobre la forma de prevención individual y grupal a observar durante su permanencia en las zonas de riesgo de infección ^(1,17).

Al no existir una vacuna eficiente para la prevención de esta enfermedad, la educación para la salud deberá estar incluida en las políticas de salud bajo la dirección, la responsabilidad, el seguimiento y control de las autoridades sanitarias locales y nacionales, derivándola hacia los centros educativos locales y a las comunidades organizadas. También, todos los medios de comunicación social tienen un lugar de

primera línea en la educación para la salud, por su capacidad de informar oportunamente de la ocurrencia de casos y brotes epidémicos. Estos medios llegan rápidamente a toda la población. Su información debe ser mediante entrevistas a expertos en el problema sanitario y su contenido debe estar orientado a la prevención adecuada, evitando alarmas innecesarias. En la oportunidad de la aparición en Venezuela de los virus del chikungunya y zika, los medios de comunicación ocuparon un rol de primera línea en la difusión de la información del progreso de estas epidemias ^(32,33).

Correspondencia:

Dirección: Cátedra de Medicina Tropical. Instituto Medicina Tropical "Félix Pifano" Universidad Central de Venezuela. Los Chaguaramos. Teléfonos: (0212) 6053636 Correo electrónico: mariantonia.delaparte@gmail.com

Agradecimiento: A los profesores Jaime Torres, Robert Tesh, Manuel Muñoz y Juan Navarro por sus aportes bibliográficos. A los estudiantes del curso regular del año académico de Medicina Tropical 2014-2015 por su colaboración y estímulo para el logro de esta actualización.

REFERENCIAS

1. Hages E, Mackenzie J, Shope R. Enfermedades víricas transmitidas por artrópodos. Enfermedad por el virus Mayaro. En: El control de las enfermedades transmisibles 2011. 19ª edición. Asociación Estadounidense de Salud Pública. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica y Técnica No. 635. Pág. 211-220. Washington. D.C.
2. Anderson CR, Downs WG, Wattley GH, Resse AA. Mayaro virus: a new human disease agent. Isolation from blood of patients in Trinidad. *Am J Trop Med Hyg.* 1954;6:1012-1016.
3. Muñoz M, Navarro JC. Virus Mayaro: un arbovirus reemergente en Venezuela y Latinoamérica. *Biomédica.* 2012;32:286-302.
4. Torres JR, Russell KL, Vásquez C, Barrera R, Tesh RB, Salas R, Watts D. Family Cluster of Mayaro fever, Venezuela. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1304-1307.
5. Red de Sociedades científicas Médicas de Venezuela. Brote epidémico de fiebre de Mayaro: enfermedad emergente en Venezuela. *Alerta epidemiológica* 132. 2 pág. Junio 2010.
6. Beauperthuy de Benedetti R. Présence de Beauperthuy. Ediciones Hervas 1989. Monografía 40 págs. París, Francia.
7. Reyes Romero H, Navarro P, Reyes Barrios H, Rolo A, de la Parte MA, Romero A. Fiebre amarilla. *Bol Venez Infectol.* 2013;24:39-47.
8. Muñoz Rodríguez M, Arrivillaga J, Navarro JC. Casos de fiebre amarilla en Portuguesa. Venezuela. ¿Un brote selvático espúreo? *Biomédica.* 2010;21:163-177.

9. Kubes V, Ríos FA. The Causative Agent of Infectious Equine Encephalomyelitis in Venezuela. *Science*. 1939;90:20-21.
10. Navarro P, Reyes H. Encefalitis equina venezolana. *Rev Fac Med Caracas*. 1989;12:972-975.
11. Reyes H, Navarro P, Laviosa MC, Reyes Barrios HE. Dengue. En: *Medicina Tropical y enfermedades del Viajero*. 1ª reimpresión. Fondo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela. Caracas. 2013.p.59-83.
12. Reyes romero H, Navarro P, Angulo A, de la Parte MA, Stanchiere M, Rondón C, et al. El dengue: la arbovirosis más relevante de Venezuela. *Bol Venez Infectol*. 2013;24:25-38.
13. Pinheiro FP, Le-Due JW. Mayaro virus disease. En: Monath TP, editor. *The arboviruses: Epidemiology and Ecology*. Vol 3. Boca Raton. Florida. CRC Press; 1998.p.137-150.
14. Sandoval de Mora M. Chikungunya: descripción del primer caso documentado en Venezuela. IX Congreso Venezolano de Infectología. Valencia, edo. Carabobo 2014. *Bol Venez Infectol*. 2014;26:40-41.
15. Carvajal A, Peña S, Oletta J. Infección por Virus Zika (VZIK): Arbovirosis emergente en las Américas. Publicación adelantada. 12 pág. Junio 2015.
16. Reyes Romero H, Navarro Rojas P, Sánchez Silva A, Rodríguez Lugo L, Reyes Barrios H. Fiebre hemorrágica venezolana. *Informe Médico*. 2010;8:16-20.
17. Tesh RB, Watts DM, Russell KL. Mayaro virus disease: An Emerging Mosquito Borne Zoonosis in Tropical South America. *Clin Infect Dis*. 1999;28:67-73.
18. Calvo Morales B. Fiebre Mayaro Venezolana. *Kasmera*. 2010;38:5.
19. Downs WG, Anderson CR, Resse AA. Mayaro virus: A new human disease agent of patients in Trinidad. *Am J Trop Med Hyg*. 1954;6:1017-1020.
20. Karabastos N. Ed. *International Catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates*. 3ª Ed. San Antonio. Texas. *Am Soc Trop Med*. 1985;79:673-684.
21. Metselaar D. Isolation of arboviruses of group A and group C in Suriname. *Trop Geograp Med*. 1966;18:137-142.
22. Pinheiro FP, Freitas RB, Travossos da Rosa JR, Gabbay YB. An outbreak of Mayaro virus disease in Bettina, Brazil. *Clinical and virological findings*. *Am J Trop Med Hyg*. 1981;30:674-81.
23. Aitken THG, Anderson CR. Virus transmission studies with Trinidadian mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg*. 1959;8:41-45.
24. Lavergne A, Thoisy B, Lacoste V, Pascalis H, Mercier V. Mayaro virus complete nucleotide sequence and phylogenetic relationships with other alphavirus. *Virus Res*. 2006;117:283-290.
25. Moro M, Gagliotti C, Silvi G, Angelini R, Sambri V, Rezza G. et al. Chikungunya virus in North-Eastern Italy: A Seroprevalence Survey. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 82:508-511.
26. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya Disease: Infection-Associated Markers from the Acute to the Chronic Phase of Arbovirus-Induced Arthralgia. *CEA. Division of Immune Virology*. 2012;6:320-328.
27. Pifano F. La enseñanza de la Medicina Tropical en la Facultad de Medicina de Universidad Central de Venezuela. *Arch Venez Med Trop Parasitol Med*. 1961;4:2-230.
28. Abdul-Hadi S, Navarro P, Figueira I, Martín A, Silva M. Leishmaniosis visceral: Diagnóstico, tratamiento y evolución de pacientes atendidos en Medicina Tropical y en el Hospital Universitario de Caracas. *Informe Médico*. 2012;14:61-67.
29. Beaty BJ, Calisher CH, Shope RE. Arboviruses. En: Lennette DA, Lennette CT, editores. *Diagnostic Procedures For Viral, Rickettsial And Chlamydial Infections*. 7ª edición. Washington. DC. American Public Health Association. 1995.p.189-212.
30. Wang E, Paesler S, Aguilar P, Cariara A, Green L, Ni H. Reverse Transcription PCR-Enzyme. Linked Immunosorbent Assay for Rapid Detection and Differentiation of Alphaviruses Infections. *J Clin Microbiol*. 2006;44:4000-8.
31. Organización Mundial de la Salud (OMS). Nota descriptiva 327. Octubre 2014. Ginebra. Suiza.
32. Chiappe G. Seis arbovirosis pululan en el país. *El Universal* 2015, martes 26 enero. Pág: 2-5. Caracas.
33. Gutiérrez A. La séptima plaga, el zika. *Rev Zeta* 015; 2039:26-27. Caracas.

Evaluación del uso del antimonio de meglumine en leishmaniasis cutánea en niños

Lídice Benavides¹, Tatiana Drummond², Pedro Navarro³, Luzalba Nweihed², Benny Rodríguez², María Ana Rivas⁴, Angela Troncone⁵

RESUMEN

Introducción: En el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria, los antimoniales pentavalentes representan la principal opción terapéutica, ya que pueden ser utilizados en diversos esquemas. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la respuesta terapéutica y complicaciones del antimonio de meglumine a dosis de 70 mg/kg/día en una serie de 10 días. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el cual se evaluó la evolución clínica y factores pronósticos de la respuesta al tratamiento con antimonio de meglumine a la dosis de 70 mg/kg/día en los niños con diagnóstico de leishmaniasis tegumentaria americana que fueron ingresados entre los años 2003 y 2013 en el Hospital Universitario de Caracas. **Resultados:** Se incluyeron 47 pacientes, 53,1 % del sexo femenino; la edad media fue de 5,8 años (SD \pm 3,3); el 70,2 % provenía del estado Miranda. Al evaluar el estado nutricional, el 73,9 % fueron eutróficos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron úlceras en 97,8 % de los pacientes, localizadas mayormente en miembros inferiores (47 5) y superiores (33 %). El 50 % recibió antimonio de meglumine durante 10 días, el 45,6 % ameritó 2 series y el 4,3 % 3 series. Ningún paciente presentó efectos secundarios por el tratamiento con el meglumine. Al evaluar los factores que condicionan la administración de más de una serie se observó que ser eutróficos fue un factor protector con un OR= 0,13 **Conclusión:** El tratamiento de la leishmaniasis cutánea a la dosis de 70mg/kg/día demostró ser efectivo y seguro en pacientes pediátricos.

Palabras clave: Leishmaniasis tegumentaria, niños, antimonio de meglumine

SUMMARY

Introduction: Pentavalent antimonials are considered the main therapeutic option as treatment of leishmaniasis because they may be used in different therapeutic regimens. The objective of this study was to evaluate the therapeutic response to meglumine antimoniate at doses of 70 mg/kg/day during 10 days. **Method:** A descriptive cross-sectional study; in which we evaluated the clinical course and prognostic factors for the response to treatment with meglumine antimoniate at doses of 70 mg/kg/day; was conducted in children with diagnosis of american cutaneous leishmaniasis, admitted between 2003 and 2013 at the University Hospital of Caracas. **Results:** Forty seven patients, 53.1 % female, were included. The mean age was 5.8 years (SD + 3,3); 70.2 % of cases came from Miranda state. In assessing the nutritional status, 73.9 % were eutrophic. The most common clinical manifestations were ulcers (97.8 %), located mostly in the lower (47 5) and upper (33 %) extremities. 50 % of patients received a serie of meglumine antimoniate for 10 days, 45.6 % required two series and 4.3 % of them, 3 series. No patient had side effects from treatment with meglumine. In evaluating the factors affecting the need of more than one series of treatment, the eutrophic state was a protective factor with OR = 0.13. **Conclusion:** Treatment of cutaneous leishmaniasis at doses of 70mg/kg/day was effective and safe to pediatric patients

Key words: Cutaneous leishmaniasis, children, meglumine antimoniate

¹Residente de segundo año de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario de Caracas

²Adjunto del Servicio de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas

³Profesor Titular de la Cátedra de Medicina Tropical. Universidad Central de Venezuela

⁴Licenciada en Bioanálisis Sección de Inmunoparasitología. Instituto de Medicina Tropical. Universidad Central de Venezuela

⁵Jefe de Servicio de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis tegumentaria (LT) es causada por un protozoo del género *Leishmania*. Este parásito se transmite a los seres humanos mediante la picadura de vectores tipo flebotomíneos, previamente infectados por medio de la ingestión sanguínea sobre un huésped vertebrado infectado^(1,2).

En los últimos años ha ocurrido un aumento de la LT debido a los cambios climáticos naturales o provocados por la población, aunados al hecho de que el avance en los métodos de diagnóstico facilita la detección^(3,4). La LT es endémica en 88 países del mundo y se considera que 350 millones de personas corren el riesgo de contraer esta enfermedad^(5,6).

En Venezuela, la LT presenta una amplia distribución geográfica, con predominio en las regiones montañosas, de piedemonte o selváticas, donde pueden tener carácter endo-epidémico. La incidencia y prevalencia de la enfermedad se desconoce, debido entre otros factores, al sub-registro de pacientes, a la deficiente recolección de datos, a la dificultad en el reconocimiento de las formas incipientes y de los casos con manifestaciones no clásicas^(7,8).

La leishmaniasis tegumentaria tiene alta incidencia en las zonas rurales y periurbanas con alto impacto social que impide el desenvolvimiento normal del paciente en su trabajo y en sus actividades cotidianas⁽⁸⁾. Se ha reportado que en los estados Mérida, Lara, Trujillo y Sucre, aproximadamente un niño de cada cinco abandona la escuela antes de completar el nivel de educación básica por las recaídas de esta enfermedad^(9,10).

Al igual que muchas otras enfermedades infecciosas, tropicales, parasitarias y metaxénicas, la incidencia de LT puede verse influenciada por una serie de factores socioeconómicos capaces de incrementar o disminuir el número de casos en una región o regiones colindantes, incluso su migración entre regiones endémicas o a países y regiones no endémicas^(9,11-13). Sin embargo, los estudios que evalúan el impacto de las variables macroeconómicas y macrosociales sobre la incidencia de las enfermedades transmisibles han sido escasamente publicados^(14,15).

La leishmaniasis se caracteriza por úlceras únicas o múltiples y ocasionalmente por nódulos difusos que no se ulceran. Las lesiones pueden cicatrizar espontáneamente o por el contrario persistir por meses y hasta años. La forma de presentación clínica más frecuentemente observada en Venezuela es la leishmaniasis tegumentaria americana (LTA), variedad localizada^(15,16).

El diagnóstico presuntivo de la LT es básicamente clínico epidemiológico y es confirmado mediante la reacción de Montenegro

(MST) e inmunofluorescencia indirecta (IFI)⁽¹⁷⁾.

Los antimoniales pentavalentes representan la principal opción terapéutica, siendo en nuestro medio el antimoniato de meglumine la droga de primera línea. De acuerdo a las orientaciones del Ministerio de Salud de Brasil, la dosis de antimoniato de meglumina es de 35 a 70 mg/kg/día (equivalente a 10-20 mg/kg/día de sal de antimonio), durante 20 días continuos, con posibilidad de repetir un segundo ciclo de 30 días en caso de la no resolución de lesiones a los 90 días de finalizado el primer ciclo, con tasas de fracaso de tratamiento de un 47 %⁽¹⁸⁾. Esta misma dosis de tratamiento durante 20 días ha sido utilizada en Irán con una tasa de fracaso de tratamiento en los pacientes de un 22,6 % con efectos adversos de un 14,2 %⁽¹⁹⁾.

La recomendación del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela, la cual es seguida en el Servicio de Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas, consiste en el uso del antimoniato de meglumina (N-metilglucamina) a la dosis de 70 mg/kg/día en series terapéuticas de 10 días con reposo intercalado durante 10 días^(15,20). Se hospitaliza a todos los pacientes pediátricos para recibir el tratamiento con meglumina a fin de monitorizar todos los posibles efectos adversos y garantizar el cumplimiento del mismo.

Se planteó como objetivo de la presente investigación evaluar la respuesta terapéutica y complicaciones del antimoniato de meglumine a la dosis de 70 mg/kg/día en serie de 10 días en pacientes pediátricos con diagnóstico de LTA.

MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de corte transversal en donde se incluyeron todos los pacientes con edades comprendidas entre 2 y 12 años hospitalizados en el servicio de Pediatría Médica Infecciosa, del Hospital Universitario de Caracas con diagnóstico de LTA que acudieron entre los años 2003 y 2013. La información fue recabada de forma secundaria mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes y recopiladas en un instrumento de trabajo diseñado para tal fin. Los datos registrados fueron los siguientes: edad, sexo, nivel socioeconómico evaluado en base al método de Graffar Méndez Castellano, escolaridad, estado nutricional, características de la lesión, pruebas de leishmanina, serología, realización de diagnóstico de certeza por frotis por escarificación, tratamiento (dosis recibida y número de series recibidas) y curación de la lesión. El estado nutricional fue evaluado en base a parámetros de peso y talla, utilizando para su clasificación nutricional las tablas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Luego de la revisión de historias se incluyeron 47 pacientes con diagnóstico de LTA.

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico EPI INFO 7.0, STATA 12, realizándose análisis descriptivo y regresión logística.

RESULTADOS

La edad media de la muestra fue 5,8 años ($SD \pm 3,3$ años con un rango entre los 2 y 12 años) (Tabla 1). Las características demográficas y el estado nutricional de la muestra estudiada se especifican en la Tabla 1. El 21,3 % ($n=10$) de los pacientes tenían familiares que habían presentado diagnóstico de infección por LTA con anterioridad a la presentación del cuadro clínico.

Tabla 1. Características demográficas y estado nutricional

Variables	Pacientes	
	N	%
Sexo		
Femenino	25	53,1
Masculino	22	46,8
Graffar		
3	1	2,1
4	3	6,4
5	43	91,5
Estado de procedencia		
Miranda	33	70,2
Distrito Capital	6	12,7
Vargas	3	6,3
Otros	5	10,8
Diagnóstico nutricional		
Desnutrición	6	12,9
Eutrófico	34	73,9
Sobrepeso	4	8,8
Zona crítica	2	4,4
TOTAL	47	100

La manifestación clínica más frecuentemente observada fue la úlcera con un 97,8 % ($n=46$). Los tipos y número de las lesiones se describen en la Tabla 2. En el 47 5 ($n=21$) de los pacientes las lesiones estuvieron ubicadas en miembros inferiores, en el 33 % ($n=15$) en los miembros superiores, cabeza 9 % ($n=4$); tórax 7 5 ($n=3$) y en abdomen 4 % ($n=2$).

Tabla 2. Tipos y número de úlceras.

	n	%
Tipo de lesión		
Úlcera	46	97,8
Nódulo	1	2,1
Número de ulceraciones		
Única	42	89,4
Dos	3	6,4
Tres	1	2,1
Cuatro	1	2,1
Total	47	100

El diagnóstico de los pacientes fue confirmado mediante las pruebas de leishmanina y de los anticuerpos fluorescentes en sangre resultando positivas en el 76,59 % ($n=36$). En el 23,4 % ($n=11$) de los pacientes no se encontró reporte en la historia clínica de la realización de las pruebas. El diagnóstico de certeza se obtuvo en el 44,7 % de los pacientes ($n=21$), en los cuales se evidenció el amastigote de *Leishmania spp.* en el frotis por escarificación de las úlceras.

Todos los pacientes permanecieron hospitalizados durante 10 días para cumplir el tratamiento con antimonio de meglumina (Glucantime) vía intramuscular a la dosis de 70 mg/k/día en el 93,6 % ($n=44$) y de 100 mg/k/día en 3 pacientes (6,4 %). En el 50 % de los pacientes ($n=23$) fue necesario solo una serie de 10 días para la curación; 45,6 % ($n=21$) de los pacientes recibió 2 series de 10 días con un intervalo de descanso de 10 días entre cada una y el 4,3 % ($n=2$) ameritó 3 series de tratamiento. Ninguno de los pacientes fue tratado con inmunoterapia. Ningún paciente presentó toxicidad por la terapia con el antimonio de meglumina. Solo 3 pacientes (6,4 %) presentaron recaída con reaparición de la lesión a partir de los 3 a 5 meses de finalizado el ciclo anterior, motivando la administración de un nuevo ciclo de antimonio de meglumina.

Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar los factores que determinaron la necesidad de más de una serie de quimioterapia, considerando la edad, sexo, estado nutricional, Graffar, número y área de las lesiones, obteniéndose que el ser eutrófico con un $OR=0,13$ ($SD \pm 0,11$ IC 95 %: 0,02-0,69) constituía un factor de protección que evitaba una segunda serie de meglumina (Tabla 3).

Tabla 3. Factores pronósticos que condicionan la necesidad de más de un ciclo de meglumina

N° de ciclos	OR	Std.Err	z	P>z	(IC 95 %)	
Edad	1,06	0,11	0,53	0,595	0,860	1,296
Sexo	0,94	0,68	-0,09	0,928	0,220	3,869
Graffar	5,08	7,02	0,18	0,239	0,330	76,080
N° de lesiones	0,59	0,65	-0,48	0,634	0,070	5,078
Área de lesión	0,99	0,02	-0,42	0,673	0,952	1,031
Eutrófico	0,13	0,11	-2,39	0,018	0,020	0,689

DISCUSIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad que afecta a las poblaciones más pobres del planeta. Está asociada a malnutrición, desplazamientos

de población, malas condiciones de vivienda, debilidad del sistema inmunitario y falta de recursos económicos. Adicionalmente ha sido vinculada a los cambios ambientales como la deforestación, la construcción de presas, los sistemas de riego y la urbanización ⁽¹¹⁾. Se estima que cada año se producen 1,3 millones de nuevos casos y entre 20 000 y 30 000 defunciones por esa causa. Solo una pequeña parte de las personas infectadas por *Leishmania* padecen la enfermedad ⁽¹¹⁾.

Se han establecido los principales factores de riesgo para el desarrollo de la infección, entre los que están:

a.-Condiciones socioeconómicas: la pobreza aumenta el riesgo de leishmaniasis. Las malas condiciones de vivienda y las deficiencias de saneamiento de los hogares (por ejemplo, la ausencia de sistemas de gestión de residuos, alcantarillado abierto) pueden promover el desarrollo de los lugares de cría y reposo de los flebótomos y aumentar su acceso a la población humana. Los flebótomos se ven atraídos por el hacinamiento, ya que este proporciona una buena fuente de ingesta de sangre. Los hábitos de comportamiento humano (por ejemplo, dormir a la intemperie o en el suelo) también pueden aumentar el riesgo. El uso de mosquiteros tratados con insecticida reduce el riesgo ⁽¹¹⁾.

b.-Malnutrición: las dietas bajas en proteínas, hierro, vitamina A y zinc aumentan el riesgo de que la infección progrese.

c.- Movilidad de la población: las epidemias de las dos formas principales de leishmaniasis a menudo se asocian con la migración y el desplazamiento de personas a zonas donde ya existen ciclos de transmisión. La exposición en el trabajo y el aumento de la deforestación siguen siendo factores importantes. Por ejemplo, asentarse en zonas previamente boscosas significa acercarse al hábitat del flebótomos, lo que puede llevar a un aumento rápido del número de casos ⁽¹¹⁾.

En el presente estudio no se evidenció predominio en sexo ni grupo etario como factor predisponente en la evolución de las lesiones cutáneas. La mayoría de los pacientes provenía fundamentalmente de los alrededores de la carretera Petare Guarenas, lo cual está en concordancia con lo reportado por otros autores ^(7,8). Así, el estado Miranda continúa aportando la mayoría de los casos que fueron hospitalizados en este centro, lo cual confirma lo reportado por Medina y Romero a finales de los años cincuenta del siglo pasado en su estudio que identifica a este estado como una de las principales áreas endémicas de la LTA del país ⁽²¹⁾.

La permanencia en áreas endémicas incrementa el

riesgo de infección mediado por las malas condiciones de la vivienda, el saneamiento inadecuado del medio ambiente y la falta de medidas protectoras personales. Adicionalmente, la LT se ha relacionado con la pobreza, al igual que otras enfermedades infecciosas ⁽²²⁾, con lo cual coincide el hecho de que el estado socioeconómico predominante en el presente estudio fue el Graffar V. Múltiples autores han asociado la LT a un estado de malnutrición ⁽¹¹⁾. Sin embargo, al evaluar el estado nutricional de la muestra estudiada, se evidenció que más de las dos terceras partes de los pacientes incluidos en la muestra fueron eutróficos.

La presencia de perros en la vivienda ha sido asociada en estudios previos con la presencia de enfermedad, y se explica por el patrón documentado de transmisión peridomiciliaria por el vector y la condición de reservorio de los caninos ⁽²³⁾. Al considerar la convivencia o no con animales domésticos, la presencia de estos representó un 59,57 % (n=28). Si bien en este estudio no se tiene información sobre si los perros estaban o no afectados, y si bien, los perros domésticos no solo han sido reportados como reservorios de la leishmaniasis visceral americana, sino además de LTA, todavía es controversial si los perros están incriminados como reservorios en esta última enfermedad, muy a pesar de la evidencia de que tanto humanos como perros están expuestos al mismo vector.

En una localidad del Estado Trujillo, Venezuela se evaluó una muestra para determinar la reacción de Montenegro en 61 perros en 46 hogares de 168 humanos, donde se reportaron 27 casos de LT (16.1 %) en humanos ⁽²⁴⁾. Mediante las pruebas a perros se determinó una positividad de 19 (31 %) y en 12 hogares (28 %), sin encontrarse mediante el análisis multivariable asociación significativa entre los perros domésticos positivos y casos en humanos que convivían con los mismos (RR = 1,48, P = 0,28), siendo necesario realizar estudios en Venezuela para corroborar si realmente hay asociación ⁽²⁴⁾.

El grupo de pacientes con úlcera correspondió a la forma de presentación más frecuente. Según la distribución anatómica de las úlceras al ser consideradas aisladamente, las lesiones representaron en miembro inferior 47 % (n=21); miembro superior 33 % (n=15); cabeza 9 % (n=4); tórax 7 % (n=3) y en abdomen 4 % (n=2). Resultados similares fueron encontrados por Navarro y col. ⁽²⁵⁾ en el año 2011, quienes encontraron en miembros inferiores 44,7 %; miembros superiores 36,9 %; cara 10,5 %.

El diagnóstico integral de LT empleado en este estudio, ha sido recomendado por el Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela durante sus más de 85 años de existencia para el abordaje de las enfermedades tropicales ^(26,27). El paciente es referido al hospital para cumplir tratamiento y luego de egresar, es evaluado por Medicina Tropical

para considerar los ciclos del tratamiento del paciente.

A más de sesenta años de la aprobación de antimoniatos pentavalentes para el tratamiento de la parasitosis ^(28,29), estos medicamentos siguen demostrando su utilidad en leishmaniasis como tratamiento de primera línea. Su efectividad en niños ha sido revisada y publicada en estudios nacionales ⁽³⁰⁾. Es necesario puntualizar que en Venezuela se emplea antimoniatos de meglumina.

Los pacientes tratados con meglumina recibieron en su mayoría una dosis promedio de 70 mg/kg/día, una vez al día en series de 10 días, sin observarse complicaciones en ninguno de los pacientes evaluados. Contrariamente, el Ministerio de Salud de Brasil, utiliza la dosis durante 20 días continuos para el tratamiento de LT ⁽¹⁸⁾. Ese mismo esquema de tratamiento ha sido utilizado en Irán con una tasa de fracaso de un 22,6 % y con efectos adversos de un 14,2 % ⁽¹⁹⁾.

Se evidenció una tasa de curación con una primera serie de tratamiento del 50 % de los pacientes, coincidiendo esto con lo obtenido en diversos estudios en los que reportan una tasa de curación que va desde 26 hasta el 100 % ⁽³¹⁾. En el estudio realizado por Miranda Rodríguez en Brasil, reportan una tasa de curación de un 46 % luego de 20 días de tratamiento con el meglumine ⁽³¹⁾. En la actualidad la OMS recomienda una dosis de 10 a 20 mg (en base a la sal de antimonio pentavalente) por kilogramo de peso por día en dosis única diaria durante 20 días ⁽³²⁾.

En un estudio realizado por Miranda Rodríguez y colaboradores en LT en adultos se evidenció que un número de lesiones mayor de 3, sobrepeso y tratamiento irregular fueron factores determinantes en el fallo del tratamiento ⁽¹⁸⁾. En el presente estudio, al evaluar los factores que condicionaban el fracaso terapéutico, visto ello como la necesidad de más de un ciclo de tratamiento con meglumina, no se encontró una asociación estadísticamente significativa con el número o área de las lesiones. Sin embargo, se encontró que un estado nutricional eutrófico constituyó un factor protector para el requerimiento de más de un ciclo. Esto coincidiría con lo mencionado en los reportes de la OMS en los que se establece que las carencias nutricionales de proteínas y calorías, hierro, vitamina A y zinc aumentan el riesgo de que la infección progrese ⁽⁵⁾.

En un estudio realizado en Ecuador por Weigel y col. en el año 1991 en donde se comparaba el estado nutricional de niños de 0,5 a 14 años de edad con y sin leishmaniasis cutánea, se observó que los niños con LT tenían un ingesta de hierro significativamente menor que los no infectados, trayendo como consecuencia que el grupo de infectados tenían más riesgo para anemia ferropénica que los no infectados (OR= 10,0, IC95 % = 1,37-111,8). Al evaluar los percentiles de

peso para la edad se evidenció que un peso para la talla menor a -2 SD fue más común en sujetos con infección por leishmaniasis al comparar con niños sanos ($X^2 = 8,03$, $P = 0,004$). Concluyen en el estudio que un estado de desnutrición crónica incrementa la susceptibilidad a infección por LT ⁽³³⁾. Los niños desnutridos tienen mayor riesgo de desarrollar infección por leishmaniasis más grave que los niños bien nutridos. La desnutrición y las deficiencias de micronutrientes pueden interferir con varias funciones importantes del sistema inmune que resulta en una menor capacidad para superar la infección de la leishmaniasis; el estado nutricional del huésped es un factor clave para el resultado de la infección ⁽³⁴⁾.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la LT utilizando meglumina a dosis de 70mg/kg/día una dosis diaria intramuscular por 10 días demostró ser efectivo en el paciente pediátrico y carente de efectos secundarios.

Correspondencia:

Autor correspondal: Drummond Tatiana
 Dirección: Servicio de Pediatría Médica Infecciosa.
 Hospital Universitario de Caracas, Los Chaguaramos
 Caracas
 Teléfono: (0212) 6067322
 Correo electrónico: tjds44@gmail.com

REFERENCIAS

1. Grimaldi G, Tesh RB. Leishmaniasis of the New World: Current concepts and implications for future research. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6:230-250.
2. Nieves E, Villarreal N, Rondón M, Sánchez M, Carrero J. Evaluation of knowledge and practice on tegumentary leishmaniasis in an endemic area of Venezuela. *Biomédica.* 2008;28(3):347-356.
3. Lopez-Velez R, Molina-Moreno R. Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores. *Rev Esp Salud Pública.* 2005;79:177-190.
4. Dujardin JC. Risk factors in the spread of leishmaniasis: Towards integrated monitoring? *Trends Parasitol.* 2006;22:4-6.
5. Organización Mundial de la Salud. Control de las leishmaniasis: informe de una reunión del Comité de Expertos de la OMS sobre el Control de las Leishmaniasis, Serie de Informes Técnicos 949. [monografía en Internet]. Disponible en: www.who.int/iris/bitstream/10665/82766/1/WHO_TRS_949_spa.pdf. [Consultado en: julio 2013].
6. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet.* 1999;354:1191-1199.
7. Scorza JV, Valera M, Moreno E, Jaimés R. Epidemiologic survey of cutaneous leishmaniasis: An experience in Merida, Venezuela. *Bull Pan Am Health Organ.* 1983;17:361-374.
8. García B. Aporte de la etnografía en el conocimiento de los códigos socioculturales de la leishmaniasis cutánea localizada en un programa de educación para la salud, en Venezuela. *Cad Saude Pública.* 2007;(Supl.1):S75-83.

9. Delgado O, Silva S, Coraspe V, Rivas MA, Rodríguez-Morales AJ, Navarro P, et al. Cutaneous Leishmaniasis Imported from Colombia to Northcentral Venezuela: Implications for Travel Advice. *Travel Med Infect Dis*. 2008;6(6):376-379.
10. Rodríguez-Morales AJ, Pascual-González Y, Benítez J, López-Zambrano M, Harter-Griep R. Asociación entre la incidencia de Leishmaniasis Cutánea y el índice de desarrollo humano y sus componentes en cuatro estados endémicos de Venezuela. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2010;27(1):23-30.
11. Kindhauser M. Communicable diseases 2002: global defense against the infectious disease threat. WHO. Geneva 2003. [monografía en Internet]. Disponible en: whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241590297.pdf. [Consultado en: abril 2013].
12. Añez N, Nieves E, Cazorla D, Oviedo M, Lugo de Yarbu A, Valera M. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Mérida, Venezuela. Altitudinal distribution, age structure, natural infection and feeding behavior of sandflies and their relation to the risk of transmission. *Ann Trop Med Parasitol*. 1994;88(3):279-287.
13. Rodríguez-Morales AJ, Silvestre J, Cazorla-Perfetti DJ. Imported Leishmaniasis in Australia. *J Travel Med*. 2009;16(2):144-145.
14. Reyes H, Navarro P, Hans M, Semidey B. Leishmaniasis tegumentaria americana. En: Reyes H, Navarro P, editores. *Medicina tropical y enfermedades del viajero*. Tomo 1. Caracas: Editorial Universidad Central de Venezuela; 2011.p.441-463.
15. Dedet JP, Pillot B, Gentilini M. Evaluation of the socioeconomic costs of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1991;39(2):129-133.
16. Reyes H, Navarro P. Leishmaniasis cutánea. En: *Manual de Infecciones Parasitarias*. Caracas: Disinlimed CA; 1998.p.28-31.
17. Guimarães MC, Celeste BJ, Franco EL, Cucé LC, Belda W. Evaluation of serological diagnostic indices for mucocutaneous leishmaniasis: immunofluorescence tests and enzyme-linked immunoassays for IgG, IgM and IgA antibodies. *Bull World Health Organiz*. 1989;67(6):643-648.
18. Rodrigues AM, Hueb M, Santos TA, Fontes CJ. Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(2):139-145.
19. Mohammadzadeh M, Behnaz F, Golshan Z. Efficacy of glucantime for treatment of cutaneous leishmaniasis in Central Iran. *J Infect Public Health*. 2013;6(2):120-124.
20. Navarro P, Martín A, De la Parte M, Garrido E, Robles F, Silva S, et al. Meglumina en series terapéuticas de 10 días en niños con leishmaniasis tegumentaria americana *Rev Fac Med Caracas*. 2011;34(1):55-9.
21. Medina R, Romero J. Estudio sobre la leishmaniasis tegumentaria en Venezuela. *Dermatol Venez*. 1957;1:30-44.
22. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol*. 2006;22(12):552-557.
23. Rodríguez-Villamizar L, Orozco- Vargas L, Muñoz-Mantilla G. Impacto del Plan de Atención Básica en la Prevención de Leishmaniasis Cutánea en Zonas Rurales de Santander, Colombia. *Rev Salud Pública Bogotá*. 2006;S8(1):116-28.
24. Cardenas R, Sandoval CM, Rodríguez-Morales AJ, Bendezu H, Gonzalez A, Briceño A, et al. Epidemiology of American tegumentary leishmaniasis in domestic dogs in an endemic zone of western Venezuela. *Bull Soc Pathol Exot*. 2006;99(5):355-358.
25. Navarro P, De la Parte M, Coraspe V, Colmenares L, Rivas M, Silva S, et al. Leishmaniasis tegumentaria americana en el paciente adolescente: Particularidades clínicas, epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas. *Ant e Inf*. 2011;17:1-4.
26. Pifano F. Veinte años en la cátedra de medicina tropical. *Arch Venez Med Trop Parasitol Med*. 1961;4:185-199.
27. Navarro P, Reyes H, Jakubowicz S, Martín A, Garrido E. Enfermedades Tropicales en niños: una experiencia hospitalaria. *Ant e Inf*. 2000;8:117-121.
28. Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: Biochemical mechanisms, clinical, efficacy and future strategies. *Rev Infect Dis*. 1998;10:560-586.
29. Davidson RN, Konecny P. Immunology and treatment of the leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis*. 1995;8:336-341.
30. Navarro P, Martín A, Belfort E, Garrido E, Gutierrez H. Vigencia del N-metil meglumina en el tratamiento de leishmaniasis en niños. *Bol Venez Infectol*. 1999;6:53-55.
31. Rodrigues A, Hueb M, Santos T, Adler R, Fontes J. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniate de meglumina / Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(2):139-145.
32. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. OPS. Washington, DC 2013. [monografía en Internet]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22226&Itemid. [Consultado en: abril 2013].
33. Weigel M, Armijos R, Zurita C, Racines J, Reddy A, Mosquera J. Nutritional status and cutaneous leishmaniasis in rural ecuadorian children. *J Trop Pediatr*. 1995;41:22-28.
34. Lazarte C, Alegre C, Rojas E, Granfeldt Y. Nutritional Status of Patients with Cutaneous Leishmaniasis from a Tropical Area of Bolivia, and Implications for Zinc Bioavailability. *Food Nutr Sci*. 2013;4:49-60.

Infecciones fúngicas en pacientes infectados por VIH en el Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”

Julman R Cermeño¹, Adelimer Marcano², Marisol Sandoval²

RESUMEN

Introducción: Las infecciones fúngicas constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en individuos infectados con el VIH. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de infecciones fúngicas, en pacientes hospitalizados con infección por VIH, en el Complejo Hospitalario “Ruiz y Páez”, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela. **Métodos:** Se realizó un estudio, descriptivo, transversal y prospectivo. Previo consentimiento informado, se recogieron los datos de interés epidemiológico y clínico. La muestra estuvo representada por aquellos sujetos con infección fúngica demostrada. Se tomaron muestras de sangre, esputo, médula ósea, mucosa oral, LCR, orina y heces. Se practicaron cultivos: bacterianos y micológicos; análisis coproparasitológico (examen directo de heces, métodos de concentración (Kato-Katz y formol-Éter), coloración de Kinyoun y Tricrómica modificada Ryan Blue). Además, coloraciones especiales: Giemsa, Grocott (metanamina argéntica) en muestras de aspirado de médula ósea y esputo así como inmunofluorescencia directa para *P. jirovecii* y estudio serológico para la demostración de antígenos (*Cryptococcus*) y anticuerpos específicos contra *Aspergillus* sp, *Histoplasma* y *Paracoccidioides* sp. **Resultados:** La prevalencia de infecciones fúngicas fue del 35,7 %, siendo la candidiasis orofaríngea (60 %), histoplasmosis (20 %), paracoccidioidomicosis (13,3 %) las predominantes. La neumocistosis y criptococosis fueron poco frecuentes (6,7%). Las patologías asociadas fueron: tuberculosis (13,3 %), neumonía bacteriana (13,3 %), leishmaniasis (6,7 %), sarcoma de Kaposi (6,7 %) y toxoplasmosis (6,7 %). En 6,7 %, se demostró amebiasis, estrongiloidiasis, giardiasis y blastocistosis. **Conclusiones:** La prevalencia de infecciones fúngicas

en los pacientes con infección por el VIH/SIDA en el Complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez” es elevada (35,7 %), siendo la candidiasis, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis las micosis más frecuentes.

Palabras clave: Estado Bolívar, criptococosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, *Pneumocystis jirovecii*, Virus de inmunodeficiencia humana.

SUMMARY

Introduction: Fungal infections are a major cause of morbidity and mortality in subjects with HIV. **Objective:** To determine the prevalence of fungal infections in hospitalized patients with HIV infection in the “Ruiz y Paez” Hospital Complex, Ciudad Bolivar, Bolívar State, Venezuela. **Methods:** A descriptive, cross-sectional and prospective study was conducted. Once written informed consent had been obtained, data of epidemiological and clinical interest was collected subjects with proven fungal infection were studied. Samples of blood, sputum, bone marrow, oral mucosa, urine and faeces were collected. Cultures and coproparasitologic analysis: direct examination of stool, concentration methods (Kato-Katz and formol-ether, Kinyoun stain, Trichromic stain and Ryan Blue modified Trichromic stain were performed. Special stains used like: Giemsa, Grocott (methenamine silver) in samples of bone marrow aspirate and sputum, as well as direct immunofluorescence for *P. jirovecii* were also used. **Results:** Prevalence of fungal infections was 35.7 %. Oropharyngeal candidiasis (60 %), histoplasmosis (20 %), paracoccidioidomycosis (13.3 %) and cryptococcosis were demonstrated. Pneumocystosis was uncommon (6.7 %). Among the diagnoses associated to fungal infection, tuberculosis (13.3 %), bacterial

¹Departamento de Parasitología y Microbiología. Escuela de Ciencias de la Salud “Dr. Francisco Battistini Casalta”. Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar. Avenida José Méndez. Ciudad Bolívar. Estado Bolívar. Venezuela.

²Departamento de Medicina. Escuela de Ciencias de la

Salud “Dr. Francisco Battistini Casalta”. Universidad de Oriente Núcleo Bolívar. Avenida Germania. Hospital Universitario “Ruiz y Páez”. Ciudad Bolívar. Estado Bolívar. Venezuela.

pneumonia (13.3 %), leishmaniasis (6.7 %), Kaposi sarcoma (6.7 %) and toxoplasmosis (6.7 %) were shown. Amoebiasis, strongyloidiasis, giardiasis and blastocystosis were demonstrated in 6.7 % of patients.

Conclusions: Prevalence of fungal infections in patients with HIV/AIDS in the "Ruiz y Paez" University Hospital Complex was high (35.7 %). Candidiasis, histoplasmosis and paracoccidioidomycosis were the most frequent mycoses demonstrated.

Key words: Bolivar state, cryptococcosis, histoplasmosis, Human Immunodeficiency Virus, paracoccidioidomycosis, *Pneumocystis jirovecii*.

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es una enfermedad causada por un virus que pertenece a la familia Retroviridae, tras su reconocimiento en el año 1981, esta se ha convertido en una epidemia que ha evolucionado hasta convertirse en el mayor desafío de la salud mundial, con unas 34 millones de personas que viven con la infección ⁽¹⁾. Siendo la responsable de la aparición de enfermedades producidas por gérmenes oportunistas ^(2,3).

Las infecciones por hongos asociadas a la infección por el VIH varían dependiendo de las condiciones epidemiológicas, sociales y económicas de la región, siendo la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes ⁽⁴⁻⁶⁾.

El aumento en la incidencia de infecciones fúngicas sistémicas en las últimas dos décadas ha sido abrumadora. Antes, eran hongos patógenos dimórficos, que se sabe que causan infecciones sistémicas. Sin embargo, a partir de la década de 1960, hongos oportunistas comenzaron a causar más número de infecciones, especialmente en el huésped inmunocomprometido. Más recientemente, los nuevos y menos frecuentes agentes fúngicos están siendo cada vez más asociados a la infección en VIH ⁽⁵⁾.

En la medida que la pandemia del VIH fue creciendo y se convirtió en el principal factor predisponente para las micosis, tanto superficiales como profundas ^(3,7). Las infecciones oportunistas en los pacientes con infección por el VIH o con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) siguen siendo un problema importante, ya que aparecen principalmente cuando existe un mayor inmunocompromiso, a pesar de la terapia antirretroviral de alta eficacia ⁽⁸⁾.

La mayor parte de la morbilidad y la mortalidad en el virus de inmunodeficiencia humana / síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH / SIDA) son producto de infecciones oportunistas. Aunque el espectro de las infecciones oportunistas en pacientes

infectados por VIH de países en desarrollo se ha informado, hay una escasez de datos sobre la historia natural, patrón de enfermedad y la supervivencia de los pacientes hospitalizados con VIH / SIDA, en particular en estos países. El presente estudio fue realizado con la finalidad de determinar la prevalencia de infecciones fúngicas en los pacientes hospitalizados con infección por el VIH, en el Complejo Hospitalario "Ruiz y Páez", en Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Venezuela y así contribuir al diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno para disminuir la morbi-mortalidad en estos pacientes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio, de tipo descriptivo, de corte transversal y prospectivo en pacientes con infección por el VIH hospitalizados en el Complejo Hospitalario "Ruiz y Páez" durante un año. Siendo notificados previamente del objetivo del estudio, se solicitó el consentimiento informado de forma voluntaria y oportuna a los pacientes. Se respetaron los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Este estudio fue aprobado por la Comisión de Tesis de Posgrado de la Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar; que revisa los aspectos éticos y metodológicos de la investigación.

Previo consentimiento informado para ingresar al protocolo de la investigación, se recogieron los datos de interés epidemiológico y clínico en una ficha epidemiológica diseñada para tal fin y se tomaron las muestras biológicas. La recolección de los datos incluyó: número de historia clínica, servicio, fecha, identificación del paciente, factores de riesgo, antecedentes patológicos de importancia, manifestaciones clínicas, exámenes paraclínicos (análisis del laboratorio, resultados de pruebas serológicas, radiología), cuantificación de linfocitos T CD4+, tipo de muestra procesada, diagnóstico etiológico, tratamiento recibido y evolución de la enfermedad.

La muestra estuvo representada por aquellos sujetos con infección por el VIH que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: paciente con infección por el VIH confirmado por Western Blot, con clínica de infección local o sistémica y con infección fúngica probada. Para ello, se tomaron muestras de sangre venosa, de mucosa oral, LCR, orina, esputo, heces y aspirado de médula ósea, según el caso. El estudio microbiológico fue realizado en el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar y en el Servicio de Microbiología

del Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez".

De las muestras de sangre se realizaron hemocultivos y otra porción se utilizó para la extracción de suero. El esputo, médula ósea fueron observadas (microscopio) con KOH al 20 %, se les practicó coloraciones especiales: Giemsa, Grocott (metanamina argéntica), al esputo se les realizó Inmunofluorescencia Directa (IFD) para *P. jiroveci* (Merifluor® *Pneumocystis*: Medians Diagnostic, Inc). Las muestras de mucosa oral, se clarificaron con KOH y fueron observadas al microscopio. Todas las muestras fueron sembradas por duplicado (esputo, orina, heces, médula ósea y otras secreciones) en medio de Sabouraud-gentamicina, Sabouraud-cloranfenicol, PDA (Agar Patata dextrosa) y agar cerebro corazón; se incubaron a 35 °C. Se practicó tinción de Gram y Zielh-Neelsen. Se realizó urocultivo y coprocultivo siguiendo los métodos estándares y las recomendaciones del Comité Internacional de Laboratorios Clínicos. Para la búsqueda de parásitos intestinales se realizó un análisis coproparasitológico: examen directo de heces macroscópico y microscópico, métodos de concentración (Kato-Katz y formol-Éter) y técnicas especiales de coloración de Kinyoun. Para la búsqueda de hongos, específicamente *Microsporidium* spp, se practicó la tinción Tricrómica modificada Ryan Blue. Según el caso, se les solicitó la determinación de antígeno capsular de *Cryptococcus* (aglutinación de látex) en LCR, serología para *Histoplasma capsulatum*, Complejo *Paracoccidioides* spp y *Aspergillus* spp mediante la técnica de inmunodifusión doble en gel de agarosa.

Las levaduras fueron identificadas mediante métodos convencionales de micromorfología, prueba de tubo germinal, clamidosporas, crecimiento a 37 °C y 42 °C respectivamente, crecimiento en Sabouraud hipertónico, asimilación de D-Xilosa, prueba de ureasa, y evaluación morfológica en medio de Staib y se empleó el sistema de identificación de Api 20C (BioMerieux®, Lyon, France), Auxocolor® (Sanofi, Pasteur) y Api 32C (BioMerieux®, Lyon, France).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo. Las variables cualitativas se expresan indicando las frecuencias absolutas y la proporción de cada una de las categorías, y las cuantitativas con sus medias y desviaciones estándar. Se empleó la prueba de Ji al cuadrado y el Test Exacto de Fisher. El nivel de significación utilizado fue $P \leq 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 9.0

para Ordenador IBM.

RESULTADOS

Hubo 42 pacientes hospitalizados con infección por el VIH en los Servicios de Medicina Interna del Complejo Hospitalario "Ruiz y Páez" durante el período en estudio. De los 42 pacientes hospitalizados, en 15 de ellos (35,7 %) se demostró infección fúngica probada. La mayoría eran hombres (73,3 %; n=11), siendo frecuente el grupo de 31 a 40 años de edad (40 %; n= 6); con promedio de 32 años (DE $\pm 12,1$) y un rango entre 16 a 63 años. La mayoría de los pacientes se clasificaron en el estadio C-3 (86,6 %; n= 13). Con relación a los factores de riesgo, el 40 % (n=6) era heterosexual, 6,7 % (n=1) homosexual y 53,3 % (n=8) no refirieron factores de riesgo. El 60 % (n=9) procedían de Ciudad Bolívar y el 40 % de diferentes zonas urbanas y rurales del Estado Bolívar: Puerto Ordaz, Upata, El Cardozo, Santa Rosalía, entre otras (Ver Tabla 1).

Los niveles de linfocitos T CD4+ solo fueron realizados a 10 pacientes. El 80 % (n=8) de los casos evidenció niveles inferiores a 200 células/ μL y en 2 pacientes contajes entre 200 – 499 células/ μL ; la mediana fue de 95 células/ μL , con rango de 366 células/ μL , con un nivel mínimo de 5 células/ μL y un máximo de 371 células/ μL . No hubo asociación entre los niveles de linfocitos T CD4+ y la presencia de infección fúngica ($P > 0,05$).

En cuanto a la ocupación, oficios del hogar estuvo en el primer lugar (20 %; n=3), seguido de mecánicos (13,3 %; n=2), obreros de construcción (13,3 %; n=2) y estudiantes (13,3 %; n=2). El resto de los pacientes se dedicaban a diferentes actividades: bioanalistas, químicos, promotor turístico, entre otros.

Se evidenció, entre los diagnósticos de ingreso: neumopatía (40 %; n=6), síndrome diarreico crónico (33,3 %; n=5) y síndrome hepatoesplénico (6,7 %; n=1).

El diagnóstico definitivo de las infecciones fúngicas demostró candidiasis orofaríngea (60 %; n=9), histoplasmosis (20 %; n=3); paracoccidioidomicosis (13,3 %; n=2) y criptococosis. La neumocistosis fue poco frecuente (6,7 %; n=1). El diagnóstico definitivo de histoplasmosis, paracoccidioidomicosis y neumocistosis, se realizó por visualización directa del agente causal en las muestras clínicas y el diagnóstico de criptococosis mediante la visualización de levaduras encapsuladas y positividad del antígeno capsular en LCR (Ver

INFECCIONES FÚNGICAS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

Tabla 1. Características epidemiológicas y micosis en pacientes con infección por el VIH/SIDA. Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez"

Variable	N	%
Pacientes	15	
Edad (años) x: 32		
DE: + 12,1		
10 – 20	3	20,0
21 – 30	4	26,6
31 – 40	6	40,0
41- 50	1	6,6
51 – 60	-	-
61 – 70	1	6,7
Sexo		
Masculino	11	73,3
Femenino	4	26,7
Estadio según CDC		
C- 2	2	13
C- 3	13,3	86,6
Factor de riesgo		
Heterosexual	6	40
Homosexual	1	6,7
Desconoce	8	53
Procedencia		
Ciudad Bolívar	9	60,0
Puerto Ordaz	1	6,7
Upata	1	6,7
El Dorado	1	6,7
Santa Rosalía	1	6,7
Alto Caura	1	6,7
El Cardozo	1	6,7
Niveles de Linfocitos T		
CD4+ (células/ μ L)		
>500	-	-
200 – 499	2	20,0
< 200	8	80,0
Diagnóstico Micológico		
Candidosis orofaríngea:	9	60,0
<i>Candida albicans</i>	1	6,7
<i>Candida humicola</i>		
Histoplasmosis	3	20,0
Paracoccidiodomicosis	2	13,3
Criptococosis	1	6,7
Neumocistosis	1	6,7

Tabla 2. Enfermedades asociadas y manifestaciones clínicas en los pacientes con infección por el VIH/SIDA. Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez".

Diagnóstico asociado	N	%
Leishmaniasis	1	6,7
Enterocolitis bacteriana por		
<i>E. coli</i> y <i>Shigella</i>	2	13,3
Sarcoma de Kaposi	1	6,7
Toxoplasmosis	1	6,7
Amibiasis intestinal	1	6,7
Estrongiloidiasis	1	6,7
Tuberculosis	2	13,3
Neumonía bacteriana:		
<i>S. pneumoniae</i> y <i>S. viridans</i>	2	13,3
Sin diagnóstico	4	26,6
Manifestaciones clínicas		
Síntomas		
Cefalea y visión borrosa	1	6,7
Pérdida de peso	14	93,3
Fiebre	12	80,0
Placas blanquecinas en mucosa oral	12	80,0
Diarrea	10	66,7
Tos con expectoración	7	46,7
Disnea	7	46,7
Vómitos	5	33,3
Disfagia	5	33,3
Signos	N	%
Palidez cutáneo mucosa	12	80,0
Placas blanquecinas en mucosa oral	12	80,0
Desgaste orgánico	10	66,7
Fiebre	7	46,7
Estertores	5	33,3
Tiraje intercostal	3	20,0
Hepatoesplenomegalia	2	13,3
Ictericia	2	13,3
Radiografía de tórax postero-anterior		
Normal	6	40,0
Infiltrado nodular	1	6,7
Infiltrado miliar difuso bilateral	2	13,3
Infiltrado hiliar derecho	4	26,7
Radio opacidad en base izquierda	1	6,7
Infiltrado hiliar bilateral	1	6,7
Total	15	100

Tabla 1).

Los diagnósticos asociados a la infección fúngica fueron: tuberculosis (13,3 %; n=2), neumonía bacteriana (13,3 %; n=2), leishmaniasis (6,7 %; n=1), sarcoma de Kaposi (6,7 %; n=1) y toxoplasmosis (6,7 %; n=1) (Ver Tabla 2).

Los síntomas más frecuentes fueron: pérdida de peso (93,3 %; n=14), fiebre (80 %; n=12), placas blanquecinas en mucosa oral (80 %; n=12), diarrea (66,7 %; 10), disnea y tos (46,7 %; n=7) (Ver Tabla 2). Hubo un caso de cefalea persistente en el paciente con criptococosis meníngea. Al examen físico, los signos observados fueron: palidez cutáneo mucosa y lesiones orofaríngeas (placas blanquecinas) (80 %; n=12), desgaste orgánico (66,7 %; n=10), fiebre (46,7 %; n=7), hepatoesplenomegalia e ictericia (13,3 %; n= 2).

Se evidenció que la mitad de los pacientes presentaban anemia (hemoglobina: 8,7g/dL (DE \pm 2,1); la fórmula blanca fue variable, pacientes con leucopenia y leucocitosis con un promedio de leucocitos de 7.793 células/mm³ (DE \pm 5860,7); la función renal estuvo dentro de límites normales, con un promedio de creatinina 0,9 mg/dL (DE \pm 0,3); urea 25 mg/dL (DE \pm 14,5), sodio 134,57 mEq/L (DE \pm 6,1) y potasio 3,72 meq/L (DE \pm 0,5). La función hepática se evidenció alterada en 7 pacientes que presentaban diferentes patologías (histoplasmosis, paracoccidiodomicosis y sepsis, entre otros) y como efecto secundario al tratamiento antituberculoso, observando la aspartato amino transferasa en 46,6 U/L (DE \pm 40,3); alanino amino transferasa 42,2 U/L (DE \pm 31,6); bilirrubina total 2,96 mg/dL (DE \pm

5,1) bilirrubina directa 1,5 mg/dL (DE ± 2,6) y la bilirrubina indirecta de 1,4 mg/dL (DE ± 2,4).

La radiografía de tórax evidenció en 40 % (n=6) patrón normal; 60 % (n= 9) presentaron alteraciones: infiltrados nodulares 6,7 % (n=1), infiltrado miliar difuso bilateral 13,3 % (n=2) e infiltrado hiliar derecho 26,3.% (n=4), radio opacidad en base izquierda y un infiltrado hiliar bilateral en 6,7 % (n=1) en cada caso (ver Tabla 2).

La infección por parásitos intestinales fue del 6,7 %, demostrándose *Entamoeba histolytica* y/o *E. dispar*, *Strongyloides stercoralis*, *Giardia intestinalis* y *Blastocystis* spp. En el coprocultivo se aisló *Escherichia coli* (6,7 %) y *Shigella* spp (13,3 %). En el estudio del esputo se observaron Bacilos Ácido Resistentes (n=2), se aisló *Streptococcus viridans* (n=2) y un caso de *Streptococcus pneumoniae* (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Estudio bacteriológico y parasitológico en pacientes con infección por el VIH/SIDA con micosis sistémica. Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez"

Muestra	Técnica	Agente infeccioso aislado	n	%
Heces	Examen de heces	<i>Entamoeba histolytica</i>	1	6,7
		y/o <i>E. dispar</i>	1	6,7
		<i>Strongyloides stercoralis</i>	1	6,7
		<i>Giardia intestinalis</i>	1	6,7
		<i>Blastocystis</i> spp.	1	6,7
Coprocultivo		<i>Escherichia coli</i>	1	6,7
		<i>Shigella</i> spp	2	13,3
		<i>Enterococcus faecalis</i>	1	6,7
Espudo	Zielh-Neelsen Cultivo	Bacilos ácido resistentes (BAR)	2	13,3
		<i>Streptococcus viridans</i>	1	13,3
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>		6,7

La estancia hospitalaria fue de 26,4 días (DE= ± 17,1). La mayoría de los pacientes permanecieron entre 18 - 27 días (40 %; n=6), seguido de 8 - 17 días (33,3 %; n=5), con un rango entre 8 y 77 días.

El tratamiento más frecuentemente empleado en la candidiasis fue fluconazol (53,3 %; n=8) y ketoconazol (6,7 %; n=1). Para histoplasmosis diseminada se utilizó anfotericina B (13,3 %; n=2) y en un caso itraconazol (6,7 %). En criptococosis meníngea se empleó anfotericina B. El itraconazol fue utilizado en 1 caso de histoplasmosis y paracoccidioidomicosis. En el caso de neumocistosis se utilizó trimetoprim sulfametoxazol (Ver Tabla 4). El tratamiento antimicrobiano asociado en los pacientes infectados con el VIH y micosis sistémicas se describe en la Tabla 4.

Tabla 4. Antimicrobianos utilizados en pacientes con infección por el VIH/SIDA con micosis sistémica y otras enfermedades asociadas. Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez"

Antibióticos	N	%
Clindamicina + gentamicina	1	6,7
Anti- TBC*	2	13,3
TMT-SMX**	2	13,3
Cefalotina	1	6,7
Penicilina cristalina	2	13,3
Ciprofloxacina	2	13,3
Metronidazol	2	13,3
Albendazol	1	6,7
Glucantime	1	6,7
Sin antibióticos	2	13,3
Total	15	100

* Anti- TBC: Tratamiento antituberculoso

**TMT – SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazo

La mayoría de los pacientes presentaron mejoría (60 %; n=9) y el (40 % n=4) falleció.

DISCUSIÓN

La prevalencia de infecciones fúngicas demostrada en los pacientes hospitalizados en el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez" fue elevada (35,7 %), similar a lo señalado en el Hospital Vargas de Caracas (9) y superior a lo encontrado por otros autores en el Instituto Nacional de Higiene en la Ciudad de Caracas, quienes describen una prevalencia de micosis sistémicas del 11 %⁽¹⁰⁾ y 19,4 %⁽¹¹⁾, coincidiendo con la histoplasmosis, como la micosis sistémica más frecuentemente diagnosticada en este grupo de pacientes.

La edad donde se observó mayor frecuencia de micosis fue similar a la descrita por otros autores (12-14 años). El sexo masculino fue el predominante, coincidiendo con la literatura revisada, donde describen que entre un 85 % a 88 % de los pacientes con infección fúngica pertenecen a este género^(15,16).

En el estadio C-3 de la infección por el VIH se observó una mayor prevalencia de infecciones fúngicas, coincidiendo con lo descrito por otros investigadores, quienes describen la aparición de infecciones micóticas cuando los niveles de linfocitos T CD4+ están por debajo de 200/µL, al igual de quienes señalan alta incidencia de infecciones por *P. jirovecii* y *Candida* spp en pacientes con SIDA cuando los niveles de CD4 son < 100/µl.^(4,17)

Dentro de los factores de riesgo predominó el contacto sexual (heterosexual), similar a lo señalado en otros estudios^(8,15). En contraste,

con otras casuísticas, no hubo transmisión por transfusiones de sangre, ni por drogas de uso endovenosas ^(18,19).

La mayoría de los pacientes procedían de Ciudad Bolívar (Distrito Sanitario N° 1), quizás ello es debido a que el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez" es un centro de referencia del estado y la mayoría de los pacientes provienen de este Distrito y es de fácil acceso ⁽²⁰⁾.

El tiempo de hospitalización observado en este estudio fue mayor que en Argentina (14 días) ⁽¹²⁾. Ello está relacionado con el tipo de patología y afectación de varios órganos. Los pacientes con afectación sistémica fueron los que tuvieron mayor tiempo de estancia hospitalaria y peor pronóstico, relacionado principalmente con la gravedad del estado general del paciente y del inmunocompromiso ^(24,25).

La fiebre fue el síntoma principal de infección (80 %), siendo común este en todas las infecciones fúngicas descritas en la literatura, al igual que la pérdida de peso y el rápido deterioro general descrito en las infecciones sistémicas por histoplasmosis y paracoccidioidomicosis ⁽¹²⁾.

La infección fúngica, no sistémica, más frecuentemente demostrada correspondió a candidiasis oral donde *Candida albicans* fue el agente más frecuente (60 %), coincidiendo con otros estudios (4,26). Las personas infectadas por VIH que padecen varios episodios de candidiasis oral, en su mayoría son ocasionadas por *Candida albicans*, sin embargo, se han aislado otros tipos de *Candida* no *albicans* como *C. dubliniensis*, *C. krusei* y *C. glabrata*, siendo estas menos sensibles a los derivados de los triazólicos como el fluconazol ⁽²⁷⁾. En este estudio solo se demostró 1 cepa no *albicans* que fue identificada como *Candida humicola* al igual que lo descrito en otra región de Venezuela (Valencia) ⁽²⁸⁾.

La candidiasis diseminada es poco frecuente y cuando se presenta existen otros factores predisponentes diferentes del VIH: presencia de catéter endovenoso, neutropenia, aplasia medular, hiperalimentación parenteral, administración de antibióticos y cistostáticos ^(7,29), en este estudio no hubo casos de candidemia demostrada.

Los estudios epidemiológicos, empleando la caracterización del ADN de cepas de *Candida* han demostrado que la fuente de la infección para los pacientes es tanto endógena como exógena. Esto último, probablemente debido a que el personal de Salud no practica de rutina el aseo de las manos al tratar a cada paciente ⁽⁷⁾.

El tratamiento utilizado estuvo dirigido según al germen causal. Para la infección por *Candida* spp se utilizó con mayor frecuencia el fluconazol

(53,3 %) siendo efectivo en la mayoría de los casos, lo cual coincide con lo señalado por otros investigadores ⁽³⁰⁾. Otros autores describen que la resistencia a los azoles es observada en pacientes con niveles de linfocitos T CD4 < 50/μL, y esto influenciaría a su vez en la respuesta al tratamiento ⁽³¹⁾. Sin embargo, se observó mejoría en el 100 % de los casos de candidiasis, lo que indica que las cepas son sensibles a este antifúngico.

Las manifestaciones respiratorias en las infecciones fúngicas son poco específicas ⁽⁷⁾, tal como fue demostrado en este trabajo.

La histoplasmosis representa una de las micosis sistémicas potencialmente mortales, asociadas al SIDA. La incidencia global de la histoplasmosis diseminada en los enfermos con SIDA es del 0,9 % y esta proporción aumenta considerablemente en áreas endémicas ⁽⁷⁾. En este estudio la prevalencia fue de 20 % ocupando el 2do lugar en frecuencia de micosis, sin embargo, es la primera como micosis sistémica, en el grupo estudiado, y coincide con los estudios realizados por el Instituto Nacional de Higiene en Caracas ^(10,11). A diferencia de Estados Unidos y Brasil donde la prevalencia es superior a lo observada en esta casuística ^(24,32). En más de la mitad de los casos la histoplasmosis es la primera afección marcadora de SIDA. Debido a que en los pacientes con SIDA la falla de la inmunidad mediada por células es severa y progresiva, el número de casos que presentan la enfermedad diseminada es mayor que el observado en otras afecciones predisponentes como leucemia, linfomas y hepatopatías ^(7,32).

En Venezuela, en un estudio realizado de necropsias en el Hospital Vargas de Caracas, refiere la frecuencia de histoplasmosis en un 74,4 % donde el 65 % fue la forma sistémica, al igual a lo señalado por otros investigadores venezolanos quienes encontraron entre un 15 % a 33 % en la casuística estudiada ^(18,28). Es importante destacar la importancia de la realización del estudio del aspirado de la médula ósea especialmente cuando el paciente presenta anemia o síndrome febril ⁽³²⁾ y/o cuando la sintomatología es inespecífica, para así llegar de una manera rápida y precisa al diagnóstico de este tipo de infecciones ⁽²⁸⁾. Otro estudio, que revisó 161 biopsias de médula ósea, en pacientes con infección por VIH, que presentaban anemia, se demostró la presencia de *H. capsulatum* en un rango del 27 %-42 %, donde la sensibilidad diagnóstica fue entre el 67 % al 100 % ⁽³⁴⁾. Cabe destacar, que en esta investigación el diagnóstico de los 3 casos de histoplasmosis se

realizó a través del estudio de la médula ósea. Los pacientes que fallecieron con histoplasmosis, presentaban niveles de linfocitos T CD4+ < a 50 células/ μ L lo cual favoreció el desenlace fatal en ellos, coincidiendo con lo descrito en la literatura, señalándose que la disminución de los niveles de linfocitos T CD4+ es de mal pronóstico y los pacientes en su mayor parte fallecen^(35,36).

En los pacientes con SIDA e histoplasmosis la terapia con anfotericina B ha sido efectiva en 74 % a 88 %; en pacientes tratados con itraconazol (400 mg /día por 12 semanas) la eficacia fue de un 85 %, falleciendo los pacientes cuando la enfermedad era severa⁽³⁷⁾.

La literatura refiere que los estudios de imágenes son poco sensibles y específicos en los pacientes con SIDA. Además, en la radiografía se describen similares patrones en las diferentes patologías como TBC, neumonías bacterianas y otros, donde destacan: patrón reticular, retículo-nodular y foco de consolidación y para el *P. jirovecii* se describe un patrón intersticial perihiliar bilateral^(12,38), similar a lo encontrado en este estudio.

La infección por paracoccidiodomicosis ha sido descrita asociada al VIH en áreas endémicas de América Latina como Brasil, Argentina, Colombia y Venezuela^(12,39-41). En un estudio realizado en Brasil, se demostró una prevalencia del 1,4 % en pacientes con VIH⁽⁴²⁾, cifra inferior a la demostrada en esta serie. En cuanto a la epidemiología, la mayoría de los pacientes, no eran agricultores, pero todos vivían en zonas endémicas, esto coincide con lo encontrado en este estudio⁽⁴³⁾.

La meningitis criptocócica es común en los pacientes con VIH, se describen prevalencias variables, desde un 5 %⁽⁴⁴⁾ hasta 36 %⁽⁴⁵⁾, donde la fiebre y los signos neurológicos son la habitual presentación⁽⁴⁶⁾. Hernández, et al., describieron una incidencia de criptococosis del 4 %⁽¹⁸⁾, cifra inferior a la demostrada en este estudio.

En un estudio realizado en Caracas, Venezuela, se señaló, en necropsias, 9 casos de infección por *Cryptococcus* sp, de los cuales 2 de ellos estaban localizados en el cerebro y los otros 7 fueron de afectación generalizada, con lesiones en el pulmón, cerebro, hígado, bazo, riñón y suprarrenal⁽⁴⁷⁾. Otros investigadores, demostraron una prevalencia de la infección del 33,3 % al realizar aspirado y cultivo de médula ósea⁽²⁸⁾. La persistencia de fiebre y cefalea debe ser motivo suficiente de sospecha de infección criptocócica y debe realizarse una punción lumbar⁽⁷⁾.

Se comprobó una baja prevalencia de neumocistosis (6,7 %), semejante a lo señalado en otros estudios (47,48), observándose esta

infección cuando los niveles de linfocitos T CD4+ son < 200 células/ μ L. En contraste a lo descrito por Jamaiah y col., quienes demostraron una elevada prevalencia de esta entidad en un centro asistencial de Malasia (62,7 %)⁽⁴⁹⁾. En la casuística de las micosis del Estado Bolívar, se describió una prevalencia del 0,2 % en pacientes con infección por el VIH, similar a lo descrito en este trabajo⁽⁵⁰⁾.

Se pudo observar que los pacientes infectados con el VIH además de las infecciones fúngicas presentaban otras patologías asociadas, como neumonías bacterianas, tuberculosis y parasitosis intestinales, entre otras; coincidiendo con otras investigaciones^(20-22,36,51-53).

La prevalencia de infecciones fúngicas en los pacientes con infección por el VIH/SIDA en el Complejo Hospitalario Universitario "Ruiz y Páez" fue elevada (35,7 %), siendo la candidiasis, histoplasmosis, paracoccidiodomicosis y criptococosis las micosis más frecuentes.

Correspondencia:

Dra. Julman Cermeño

Avenida 17 de Diciembre. Centro Comercial Country. Local 3. Piso 1. Ciudad Bolívar. Estado Bolívar. 8001. Venezuela. Tel-Fax: +58-85-6543291. Apartado Postal 222. Ciudad Bolívar 8001. Venezuela. E-mail: jcerme30@gmail.com

REFERENCIAS

1. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS*. 2012;26(10):1205-1213.
2. Ramos-e-Silva M, Lima CM, Schechtman RC, Trope BM, Carneiro S. Systemic mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clin Dermatol*. 2012;30(6):616-627.
3. Ramos CG, Goldani LZ. Biopsy of peripheral lymph nodes: a useful tool to diagnose opportunistic diseases in HIV-infected patients. *Trop Doct* 2011; 41(1):26-7.
4. Kaplan J, Hanson D, Dworkin M, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus Associated Opportunistic Infections in the United States in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;30:5-14.
5. Chakrabarti A. Microbiology of systemic fungal infections. *Postgrad Med*. 2005;51(Suppl 1):16-20.
6. Arteaga Hernández E, Capó de Paz V, Pérez Fernández-Terán ML. Opportunistic invasive mycoses in AIDS. An autopsy study of 211 cases. *Rev Iberoam Micol*. 1998;15(1):33-35.
7. Negroni R. Micosis asociada al SIDA. Parte I. *Vitae* 8. 2001. [citado 9 noviembre 2013]. Disponible en: <http://caibo.ucv.ve>.
8. Santamaría JM, Zubero Z. Las micosis en los pacientes infectados por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia. *Rev Iberoam Micol*. 2002;19:5-8.
9. Franco C, Ferrer H, Sánchez L, Oletta J. Infección oportunista en individuos VIH+ hospitalizados. *Hospital*

- Vargas de Caracas 2005-2006. CIMEL 2008;13:39-44.
10. Reviakina V, Panizo M, Dolante M, Maldonado B. Micosis profundas sistémicas: Casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" durante 5 años (1997-2001). *Rev Soc Ven Microbiol.* 2002;22(2):164-168.
 11. Dolante M, Reviakina V, Panizo M, Maldonado B. Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas en pacientes con SIDA (1997-2001). *Rev Soc Ven Microbiol.* 2002;22(1):51-56.
 12. Negroni R. Micosis asociada al SIDA. Parte II. 2002. *Vitae* 9. [citado 9 Noviembre 2012]. Disponible en: <http://caibo.ucv.ve>.
 13. Graybill J, Sobel J, Saag M, Van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and Management of Increased Intracranial Pressure in Patients with AIDS and Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:47-54.
 14. Sandoval de Mora M, Salloum M, Coraspe C, Donmar de Nuccio L. Evaluación clínico-terapéutica de pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Consulta de Infectología. *Bol Venez Infectol.* 2012;23(1):5-12.
 15. Graybill J, Vasquez J, Darouiche R, Morhart R, Greenspan D, Tuazon C, et al. Randomize trial of Itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am J Med.* 1998;104:33-39.
 16. Myoung-don O, Sang W, Hong BK, Ui SK, Nam JK, Hee JC, et al. Spectrum of Opportunistic Infections and Malignancies in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection in South Korea. *Clin Infect Dis.* 1999;29(6):1524-1528.
 17. Sauce D, Elbim C, Appay V. Monitoring cellular immune markers in HIV infection: From activation to exhaustion. *Curr Opin HIVAIDS.* 2013;8(2):125-131.
 18. Hernández D, Márquez G, Hernández A, Hernández F. Prevalencia de infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes venezolanos con SIDA. *Bol Venez Infectol.* 2000; 10 (2): 43-81.
 19. Gomwalk NE, Nimzing L, Mawak JD, Ladep NG, Dapiap SB, Damshak D, et al. Sero-epidemiology of human immunodeficiency virus (HIV) in Plateau State, Nigeria. *J Infect Dev Ctries* 2012; 6(12):860-9.
 20. Ministerio de Sanidad y Desarrollo Social (MSDS). Departamento de Estadísticas Vitales, 2001.
 21. Chimelli L. Co-infection of HIV and tropical infectious agents that affect the nervous system. *Rev Neurol (Paris).* 2012;168(3):270-282.
 22. Harms G, Feldmeier H. The impact of HIV infection on tropical diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2005;19(1):121-135.
 23. Levine S. Diagnosing pulmonary infections in HIV-positive patient's part 1: Epidemiology, etiology, and evaluation. *Infect Med.* 1999;16(10):637-650.
 24. Hajjeh R, Pappas P, Henderson H, Lancaster D, Bamberger D, Skahan K, et al. Multicenter Case-Control Study of Risk Factors for Histoplasmosis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1215-1220.
 25. Wheat J, Chetchotisakd P, Williams B, Connolly P, Shutt K, Hajjeh R. Factors associated with severe manifestations of histoplasmosis in AIDS. *Clin Infect Dis* 2000; 30:877-81.
 26. Mwangosi IE, Tillya J. Oral lesions associated with HIV/AIDS in HIV-seropositive patients attending a counselling and treatment centre in Dar es Salaam. *Int Dent J.* 2012;62(4):197-202.
 27. Patel PK, Erlandsen JE, Kirkpatrick WR, Berg DK, Westbrook SD, Loudon C, et al. The changing epidemiology of oropharyngeal candidiasis in patients with HIV/AIDS in the era of antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat.* 2012;26:2471.
 28. Ramírez C, Castillo Z, Anunzioato M, Carreño A. Artículo de Investigación. Micosis sistémica en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). *Antib e Inf.* 2000;8(4):163-166.
 29. Yanagisawa N, Suganuma A, Takeshita N, Imamura A, Ajisawa A, Negishi M, et al. A case of disseminated candidiasis as an initial presentation of AIDS. *Kansenshogaku Zasshi.* 2007;81(4):459-462.
 30. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38(2):161-189.
 31. Fichtenbaum C, Powderly W. Refractory mucosal candidiasis in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. *Clin Infect Dis.* 1998;26:556-565.
 32. Brilhante RS, Fechine MA, Mesquita JR, Cordeiro RA, Rocha MF, Monteiro, et al. Histoplasmosis in HIV-positive patients in Ceará, Brazil: Clinical-laboratory aspects and in vitro antifungal susceptibility of *Histoplasma capsulatum* isolates. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106(8):484-488.
 33. Chandra H, Chandra S, Sharma A. Histoplasmosis on bone marrow aspirate cytological examination associated with hemophagocytosis and pancytopenia in an AIDS patient. *Korean J Hematol.* 2012;47(1):77-79.
 34. Luther J, Lakey D, Larson R, Kallianjur A, D'Agata E, Cousar, J, et al. Utility of bone marrow biopsy for rapid diagnosis of febrile illnesses in patients with Human Immunodeficiency Virus. *South Med J.* 2000;93(7):692-697.
 35. Goldman M, Johnson P, Sarosi G. Fungal Pneumonia the Endemic Mycoses. *Clin Chest Med.* 1999;20(3):507-519.
 36. Negroni R. Tratamiento actual de las micosis sistémicas endémicas. *Rev Iberoam Micol.* 1996;13:S44-S50.
 37. Wheat J, 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.
 38. Galit A, Fishman J, Boisselle P. Thoracic manifestations of AIDS. *Appl Radiol.* 2003;32(8):11-21.
 39. Sarti EC, de Oliveira SM, dos Santos LF, de Camargo ZP, Paniago AM. Paracoccidioidal infection in HIV patients at an endemic area of paracoccidioidomycosis in Brazil. *Mycopathologia* 2012;173(2-3):145-149.
 40. Tobon AM, Orozco B, Estrada S, Jaramillo E, de Bedout C, Arango M, et al. Paracoccidioidomycosis and AIDS: Report of the first two Colombian cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1998;40(6):377-381.
 41. Cermeño JR, Hernández I, Godoy G, Cabello I, Cermeño JJ, Orellán Y, et al. Casuística de las Micosis en el Hospital Universitario "Ruiz y Páez". Ciudad Bolívar, Venezuela, 2002. *Invest Clín.* 2005;46(1):37-42.
 42. Morejón KM, Machado AA, Martínez R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: A case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(3):359-366.
 43. Benard G, Duarte A. Paracoccidioidomycosis: A Model for evaluation of the Effects of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Natural History of Endemic Tropical Diseases. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1032-1039.
 44. Patel S, Shin GY, Wijewardana I, Vitharana SR, Cormack I, Pakianathan M, et al. The prevalence of cryptococcal

- antigenemia in newly diagnosed HIV patients in a Southwest London cohort. *J Infect.* 2013;66(1):75-79.
45. Gomerep SS, Idoko JA, Ladep NG, Ugoya SO, Obaseki D, Agbaji OA, et al. Frequency of cryptococcal meningitis in HIV-1 infected patients in north central Nigeria. *Niger J Med.* 2010;19(4):395-399.
 46. Dzoyem JP, Kechia FA, Ngaba GP, Lunga PK, Lohoue PJ. Prevalence of cryptococcosis among HIV-infected patients in Yaounde, Cameroon. *Afr Health Sci* 2012;12(2):129-133.
 47. Merheb JC, García J. Infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos: Estudio anatomopatológico de 404 Necropsias. *Antib e Inf.* 1992;1(1):12-17.
 48. Taylor SM, Meshnick SR, Worodria W, Andama A, Cattamanchi A, Davis JL, et al. Low prevalence of *Pneumocystis* pneumonia (PCP) but high prevalence of pneumocystis dihydropteroate synthase (dhps) gene mutations in HIV-infected persons in Uganda. *PLoS One* 2012;7(11): e 49991.
 49. Jamaiah I, Rohela M, Tok EL, Tan CL, Tan WH, Teo WS, et al. *Pneumocystis carinii* (jirovecii) pneumonia (PCP): The most common opportunistic infection observed in HIV/AIDS cases at the University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health.* 2012;43(4):825-831.
 50. Alemán I, Cermeño JR, Hernández I, Cermeño JJ, Cabello I, Godoy G. (2002). Situación de las micosis en el Estado Bolívar. *Casuística Boletín Informativo. Las Micosis en Venezuela.* 2001;36:8-10.
 51. Fenner L, Reid SE, Fox MP, Garone D, Wellington M, Prozesky H, et al. Tuberculosis and the risk of opportunistic infections and cancers in HIV-infected patients starting ART in Southern Africa. *Trop Med Int Health.* 2013;18(2):194-198.
 52. Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology.* 2009;14(4):474-485.
 53. Agholi M, Hatam GR, Motazedian MH. HIV/AIDS-associated opportunistic protozoal diarrhea. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013; 29(1):35-41.

Pacientes colonizados con *Enterococcus faecalis* VanB, internalizados en el Hospital Universitario "Luis Razetti", Barcelona, Venezuela

Lorena Abadía-Patiño, Annie Tineo

Laboratorio de Resistencia Bacteriana del Dpto. de Biomedicina del IIBCAUDO, Cumaná, Edo. Sucre, Venezuela

RESUMEN

Durante los meses de febrero a julio de 2007, se muestrearon 57 pacientes hospitalizados en los servicios de UCI (Unidad cuidados Intensivos) y HD (Hemodiálisis), en la búsqueda de colonizados para *Enterococcus* resistentes a glucopéptidos. Veintiuno (14 de UCI y 7 de HD) hidrolizaron la esculina y crecieron en presencia de 6 µg/mL de vancomicina. Las principales especies de *Enterococcus* aisladas fueron: *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *E. faecalis*. Las CMI de vancomicina estuvieron en un rango entre 2 y 16 mg/L y la CMI modal de las cepas estudiadas fue 8 mg/L. Hubo una prevalencia de 7 % de *E. faecalis vanB*.

Palabras clave: *Enterococcus*, glucopéptidos, hospital, infecciones.

SUMMARY

During February and July of 2007, 57 inpatients of Intensive Care Unit and Hemodialyze were swabbed searching glycopeptides-resistant *Enterococcus* colonized. Twenty one (14 of ICU and 7 of HD) hydrolyzed sculin and grew on vancomycin 6 µg/ml. Main species were *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* and *E. faecalis*. Vancomycin MICs were between 2 and 16 mg/l and MIC modal was 8 mg/l. Prevalence of *vanB E. faecalis* was 7 %.

Key words: *Enterococcus*, glycopeptides, hospital, infections.

INTRODUCCIÓN

Aunque *Enterococcus* spp. no se considera como patógeno, este se ha convertido en una de las principales causas de infecciones intrahospitalarias más importantes debido a su resistencia intrínseca a muchos antibióticos (bajo nivel de resistencia a betalactámicos y vancomicina,

fluoroquinolonas y aminoglucósidos) y adquirida (alto nivel de resistencia a glucopéptidos y alta carga de aminoglucósidos) ⁽¹⁾. Los humanos son el reservorio más importante de *Enterococcus* spp. a nivel del tracto gastrointestinal. *E. faecalis* se aísla en 80 % de los pacientes hospitalizados y *E. faecium* en 30 %; las otras especies de este género rara vez están implicadas en patologías infecciosas humanas ⁽²⁾. Otros sitios anatómicos, incluyendo heridas y úlceras crónicas por decúbito, actúan como reservorio de *Enterococcus* spp. en pacientes hospitalizados, las mujeres pueden estar colonizadas a nivel vaginal de manera asintomática y 60 % de los hombres hospitalizados son portadores de *Enterococcus* spp. en el área perineal y en el meato urinario ⁽³⁾.

Este microorganismo sobrevive en las superficies del medio ambiente; y se han aislado cepas resistentes del medio que rodea a los pacientes infectados, incluyendo termómetros, tensiómetros, batas, ropa de cama de pacientes, barandas de cama, mesas y piso ⁽⁴⁾. Los trabajadores de la salud también pueden colonizarse con cepas de enterococos resistentes, aislándoseles de las manos o el tracto gastrointestinal ⁽³⁾. La colonización rectal por parte de estos microorganismos se ha encontrado en 100 % de los pacientes con bacteriemia debida a *Enterococcus* spp. vancomicina resistentes (EVR); pueden colonizar la piel de 86 % de los pacientes con bacteriemia por EVR ⁽⁵⁾. La colonización persistente del tracto gastrointestinal es el impacto clínico más común de EVR ⁽³⁾.

Las infecciones enterocócicas fueron consideradas de origen endógeno; se ha demostrado también la transmisión cruzada de cepas dentro de un hospital, así como la transmisión interhospitalaria ⁽²⁾. La resistencia de *Enterococcus* spp. a los glucopéptidos apareció, por vez primera,

en Francia en 1986⁽⁶⁾. En los siguientes años, EVR se convirtió en causa importante de infecciones nosocomiales, especialmente, en Estados Unidos y Europa⁽²⁾. Existen diferencias marcadas entre dichos continentes en cuanto a la aparición de EVR, se ha reportado que en hospitales europeos, se introdujo a través de la colonización de pacientes con EVR endémicos, pero no resultan claras las condiciones bajo las cuales sucedió su introducción en hospitales estadounidenses⁽⁷⁾.

En Venezuela, se han reportado casos en todo el territorio nacional, de pacientes infectados por EVR⁽⁸⁻¹⁰⁾. No obstante, estudios sobre la colonización de los pacientes tanto en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), como hemodiálisis (HD), no se han realizado. El objetivo de este trabajo fue detectar los pacientes que estuviesen colonizados por cepas de EVR, para evitar una infección endógena en los servicios antes descritos y su diseminación entre los pacientes de la misma sala.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Se tomaron en cuenta todos los pacientes hospitalizados en UCI y HD en un período de seis meses a partir de febrero a julio de 2007, en el Hospital Universitario "Luis Razetti", en Barcelona, Estado Anzoátegui (HULR). Los criterios de inclusión fueron: pacientes diabéticos, cancerosos, con insuficiencia renal, trasplantados, con tratamientos antibióticos, independientemente de la edad. En los criterios de exclusión, se contemplaron pacientes provenientes de cualquier otro servicio hospitalario, así como aquellos pacientes que no dieran su consentimiento.

Obtención de muestras

El proyecto fue evaluado por la Comisión de Bioética del HULR, el cual dio el visto bueno para iniciar el trabajo en el hospital. Los pacientes o un testigo, firmaron el consentimiento informado. Se tomaron hisopados rectales en los pacientes de UCI y muestras de heces en los de HD; tres muestras a intervalos semanales. Todas las muestras se tomaron con hisopos estériles colocados en tubos con el medio de transporte Cary-Blair hasta su siembra e identificación⁽¹¹⁾.

Procesamiento de las muestras e identificación de especies

Todas las muestras se sembraron en agar bilis esculina azida (BEA), en presencia y ausencia de 6 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de vancomicina e incubadas de 24-72 h/35 °C, con el objeto de favorecer el crecimiento de

cepas resistentes a glicopéptidos. Las cepas que crecieron en presencia de 6 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ vancomicina, fueron recuperadas y almacenadas a -80 °C en caldo infusión cerebro corazón (BHI) más glicerol al 2 %. Las especies fueron determinadas por PCR múltiple⁽¹²⁾.

Patrón de susceptibilidad a los antibióticos

Los patrones de susceptibilidad de *Enterococcus* spp. a los antibióticos fueron obtenidos mediante la realización de antibiogramas, los cuales se llevaron a cabo por el método de difusión según pruebas estandarizadas⁽¹³⁾. Los antibióticos probados fueron, vancomicina 30 μg ; teicoplanina 30 μg ; ciprofloxacina 5 μg ; estreptomina 300 μg ; gentamicina 120 μg y ampicilina 10 μg . La CMI fue determinada por el método de dilución en agar Muëller-Hinton. Las placas de agar contenían diferentes concentraciones de vancomicina (0,5 a 128 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$). La cepa control negativo fue *E. faecalis* ATCC 29212 y la cepa control positivo fue *E. faecalis* V583⁽¹³⁾.

Caracterización molecular de los genotipos de resistencia a los glicopéptidos

La detección de los diferentes genes de las ligasas de resistencia se llevó a cabo por medio de la PCR múltiple; se colocó en cada tubo 100 ng de ADN, siguiendo la metodología descrita anteriormente⁽¹²⁾, en un volumen final de 50 μl . La cepa control positivo para el gen *vanB* fue *E. faecalis* V583 y para el gen *vanC* fue *E. gallinarum* BM4174.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De un total de 57 pacientes muestreados tanto de UCI como de HD, 21 hidrolizaron la esculina y crecieron en presencia de 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de vancomicina. De las 21 cepas, 14 provenían de pacientes de UCI y 7 de HD. Las principales especies de *Enterococcus* identificadas por PCR en este trabajo fueron: *E. gallinarum* (21 %), *E. casseliflavus* (9 %) y *E. faecalis* (7 %) (Tabla 1). A pesar de haber crecido una gran parte de las cepas en BEA suplementado con vancomicina, en el antibiograma, ninguna de las cepas presentó fenotipo de resistencia a vancomicina. Una sola cepa fue resistente a alto nivel a estreptomina y la mayoría presentó resistencia de alto nivel a ciprofloxacina (Tabla 2).

Como se observó en este estudio, la especie predominante es *E. gallinarum*, razón por la cual, se puede esperar en cualquier momento que aparezcan cepas como las de Italia⁽¹⁴⁾, causando brotes en el hospital Luis Razetti.

PACIENTES COLONIZADOS CON *ENTEROCOCCUS FAECALIS* VANB

Tabla 1. Principales especies aisladas, sus fenotipos y genotipos de resistencia y el nivel de resistencia a los glicopéptidos, según el origen del paciente en el Hospital Universitario "Luis Razetti" en Barcelona, Estado Anzoátegui.

Código	Servicio	Fenotipo	Genotipo	Especie	CMI (mg/L)
2C4	HD	VanC	vanC1	<i>E. gallinarum</i>	8
2C5	HD	VanC	vanC1	<i>E. gallinarum</i>	4
2C6	HD	VanC	vanC2	<i>E. casseliflavus</i>	8
2C7	HD	VanC	vanC2	<i>E. casseliflavus</i>	8
2C8	HD	VanC	vanC2	<i>E. casseliflavus</i>	8
2D2	HD	VanC	vanC2	<i>E. casseliflavus</i>	8
2D3	UCI	VanC	vanC1	<i>E. gallinarum</i>	8
2D4	UCI	VanC	vanC1	<i>E. gallinarum</i>	8
2D5	HD	VanC	vanC1	<i>E. gallinarum</i>	2
2D8	UCI	VanC	vanC1	<i>E. gallinarum</i>	8
2G8	UCI	VanC	vanC2	<i>E. casseliflavus</i>	8
2G9	UCI	VanB	vanB	<i>E. faecalis</i>	8
2H1	UCI	VanB	vanB	<i>E. faecalis</i>	16
2H2	UCI	VanC	vanC1	<i>E. gallinarum</i>	16
2H3	UCI	VanC	vanC1	<i>E. gallinarum</i>	4
2H4	UCI	VanC	vanC1	<i>E. gallinarum</i>	8
2H7	UCI	VanC	vanB	<i>E. faecalis</i>	8
2H8	UCI	VanB	vanB	<i>E. faecalis</i>	8
2H9	UCI	VanC	vanC1	<i>E. gallinarum</i>	8
2H10	UCI	VanC	vanC1	<i>E. gallinarum</i>	16
2I1	UCI	VanC	vanC1	<i>E. gallinarum</i>	16

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria. HD: Hemodiálisis. UCI: Unidad de cuidados intensivos

Tabla 2. Antibiotipos de 21 cepas de *Enterococcus* spp. aisladas de muestras provenientes de pacientes de hemodiálisis y unidad de cuidados intensivos del hospital universitario "Luis Razetti" en Barcelona, Estado Anzoátegui.

N° de cepas	VAN	TEC	STR	AMP	GEN	CIP
3	I	S	S	S	S	I
1	I	S	R	S	S	S
1	I	S	S	S	S	R
1	I	S	S	S	S	I
7	S	S	S	S	S	R
5	S	S	S	S	S	I
2	S	S	S	S	S	S
1	S	S	S	S	S	R

S: Sensible. R: Resistente. I: Intermedio. VAN: Vancomicina. TEC: Teicoplanina. STR: Estreptomina. Amp: Ampicilina. GEN: Gentamicina. CIP: Ciprofloxacina.

Este porcentaje de colonización de los pacientes de UCI, debe generar la aplicación de medidas estrictas de control de infecciones, para evitar que se diseminen los determinantes de resistencia a otras bacterias, que se transporten en las manos del personal de salud estas bacterias, que se restrinja el uso de vancomicina, cefalosporinas de tercera generación en estos pacientes ⁽¹⁵⁾.

Las CMI de vancomicina estuvieron en un rango entre 2 y 16 mg/L y la CMI modal de las cepas estudiadas fue 8 mg/L. Tres cepas sensibles a vancomicina (CMI 2-4 mg/L) y

18 con susceptibilidad intermedia (CMI 6-16 mg/L). El genotipo con mayor prevalencia en los servicios de HD y UCI del HULR fue *vanC*₁. Hubo una prevalencia de 7 % de *E. faecalis vanB* (Tabla 1). La detección de la Resistencia a los glucopéptidos por métodos fenotípicos no es confiable; se debe confirmar por biología molecular que no existen operones de resistencia a glucopéptidos, ya que existen cepas con bajo nivel de expresión en el antibiograma, pero los tratamientos con glucopéptidos fracasan, sobre todo con vancomicina, que es el antibiótico más utilizado de esta familia. Esto ha sido demostrado en la literatura internacional, como es el caso de cepas de *E. faecium*, que crecieron en el cribado en agar BEA 6 µg.mL⁻¹, CMI ≤ 4 µg.mL⁻¹ y genotipo *vanB* ⁽¹⁶⁾, como lo observado en este trabajo con cepas de *E. faecalis*.

Se ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, la transferencia de este operón, a especies del género *Enterococcus*, con lo cual aumenta la probabilidad de brotes masivos de bacterias capaces de resistir el tratamiento con vancomicina ⁽¹⁷⁾. Tener una colonización intestinal con cepas *vanB* es una bomba de tiempo, ya que la mayoría de las cepas son enterococos móviles y se ha evidenciado la transferencia de los elementos genéticos móviles a estas especies. En el año 2005, en Italia, se reportaron aislamientos de cepas de *E. gallinarum* a partir de muestras de carne de ganado destinadas al consumo humano, con

CMI de 1 a 64 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; en dicho estudio se aisló una cepa de *E. gallinarum*, *vanB*, además de su operón intrínseco *vanC₁* (14).

Este es el primer estudio realizado en Venezuela con el objeto de detectar portadores de cepas de *Enterococcus* con operones de resistencia a glucopéptidos. Durante el estudio no se registró ningún caso de infección por *Enterococcus* en los pacientes colonizados muestreados. Sin embargo, se han reportado en diferentes hospitales a nivel nacional, fallecimientos de pacientes de UCI a causa de infecciones por cepas de *E. faecium* VanB con resistencia a vancomicina (8-10). Dichos estudios no refieren haber determinado si los pacientes estaban colonizados por estas bacterias, ni el origen de la infección. Las bacterias fueron aisladas de secreciones traqueobronquiales, puntas de catéter, secreciones abdominales, heridas y otros líquidos, con 7 % de prevalencia de EVR (8), siendo la misma tasa de prevalencia encontrada en este estudio pero en portadores.

Conclusiones

En el Hospital Universitario "Luis Razetti", en Barcelona, Estado Anzoátegui, existe una prevalencia de 7 % de portadores de EVR en los pacientes en terapia intensiva y hemodiálisis. Los pacientes están colonizados principalmente por *E. gallinarum*. Razón por la cual se debe implementar un programa de control de antibióticos, para evitar la diseminación del determinante de resistencia *vanB* hacia otras bacterias patógenas en diferentes servicios.

Agradecimientos

Al consejo de Investigación de la Universidad de Oriente (CI-2-040400-1254/05), así como a la Dirección de Planificación de la Universidad de Oriente (POA 2.4), por el financiamiento al Proyecto Estudio epidemiológico de cepas de *Enterococcus* resistentes a los glucopéptidos, aislados en pacientes hospitalizados en los cinco hospitales de referencia de la región nor-oriental.

REFERENCIAS

- Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, Shinabarger D, Millichap J, Peterson LR, et al. Resistance to linezolid: Characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001;45(7):2154-2156.
- Murray B. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3:46-65.
- Acosta-Gnass S. *Enterococcus*. Grupo Asesor en Control de Infecciones y Epidemiología (CODEINEP). 2005.
- Malani P, Thal L. Molecular analysis of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* from Michigan hospitals during a 10 year period. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:841-843.
- Elting L, Rubenstein E, Rolston k, Bodey G. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: Observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis.* 1997;25(2):247-259.
- Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med.* 1998;319:151-161.
- Casadewall B, Courvalin P. Characterization of the *vanD* glycopeptides resistance gene cluster from *Enterococcus faecium* BM4339. *J Bacteriol.* 1999;181:3644-3648.
- Mejías F, Montilla N, Payares D, Ojeda X, Paraquemo M. Resistencia bacteriana a los antibióticos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital "Dr. Domingo Luciani" Laboratorio de Bacteriología. Enero-Julio 2001. *Bol Venezol Infectol.* 2003;14(1):20.
- Pineda M, Perozo-Mena A, Lleras A, Bonilla X, Méndez A, González M, Villalobos H. Primer reporte de *Enterococcus* resistente a vancomicina en el Estado Zulia. Centro de referencia Bacteriológica. Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Jornadas Nacionales de Infectología "Homenaje al posgrado de Infectología pediátrica. Hospital JM de los Ríos". Abstract BA-16. *Bol Venezol Infectol.* 2007;18(2):54.
- Ruiz N, Velásquez de Azocar Y, Gayoso E, Moy F, Spadola E, Guzmán M, et al. *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, reporte del primer caso en el hospital militar "Dr. Carlos Arvelo" y revisión de la literatura. *Bol Venezol Infectol.* 2007;18(2):54.
- Drews S, Johnson G, Gharabaghi F, Roscoe M, Matlow A, Tellier R, et al. A 24-Hour Screening Protocols for Identification of Vancomycin Resistant *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol.* 2006;44:1578-1580.
- Depardieu F, Périchon B, Courvalin P. Detection of the *van* alphabet and identification of enterococci and staphylococci at the species level by multiplex PCR. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5857-5860.
- CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 17ª edición. 2007;27(1). Approved standard M2-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania.
- Mamma C, Di Noto A, Costa A, Nastasi A. VanB-VanC1 *Enterococcus gallinarum*, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(9):1491-1492.
- Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, Quirk S, Holt S, Carson L, et al. Control of vancomycin resistant *Enterococcus* in health care facilities in a region. *N Engl J Med.* 2001;344:1427-1433.
- Grabsch EA, Chua k, Xie S, Byrne J, Ballard SA, Ward PB, et al. Improved detection of *vanB2*-containing *Enterococcus faecium* with vancomycin susceptibility by Etest using Oxgall supplementation. *J Clin Microbiol.* 2008;46(6):1961-1964.
- Launay A, Ballard SA, Johnson PDR, Grayson ML, Lambert T. Transfer of vancomycin resistance transposon Tn1549 from *Clostridium symbiosum* to *Enterococcus* spp. in the gut of gnotobiotic mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(3):1054-1062.

Transmisión vertical de VIH en pacientes de la consulta de infectología. Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” enero 2008- julio 2015. Puerto Cabello, Carabobo

Crilexis A Linares Flores¹, Nancy Méndez Domínguez²

Fundación Instituto Carabobeño para la Salud Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara”
Departamento de Medicina Interna

RESUMEN

Introducción: La pandemia de infección por VIH representa el mayor reto médico de las últimas décadas, tendencias actuales de transmisión heterosexual, con creciente número en mujeres y por ende en niños por transmisión vertical hace necesaria las medidas de profilaxis para evitar dicha transmisión. **Objetivo:** Determinar la incidencia de transmisión vertical de VIH en pacientes que acudieron a la consulta de infectología. Enero 2008- Julio 2015. **Materiales y Métodos:** Investigación descriptiva, diseño documental, correlacional, retrospectivo, transversal. **Población y Muestra:** 23 pacientes con un total de 27 embarazos. **Resultados:** Las edades más frecuentes se encontraron entre 15-20 años (37 %), las primigestas representaron 55,6 %, el diagnóstico de infección por VIH se realizó en el 51,9 % durante el embarazo, los linfocitos TCD4 se encontraron entre 201-499 cels/mm³ (37 %), la carga viral <100 copias ARN/mm³ (44,4 %). El estadio según CDC A representó 81,5 %, el tratamiento antirretroviral se cumplió de forma regular en 85,2 %, la profilaxis para prevenir transmisión vertical se cumplió en 88,9 %. El 74,1 % de los nacidos fueron obtenidos por cesárea, el 100 % de los nacidos por cesárea y cuyas madres cumplieron tratamiento resultaron negativos para VIH, el 33 % de los nacidos por parto vaginal resultaron infectados, no se administró lactancia materna al 88,9 %, la incidencia de mortalidad neonatal y mortinato fue de 3,7 % y la incidencia de transmisión vertical fue 8 %. **Conclusión:** La solicitud de ELISA para VIH en control prenatal debe realizarse de forma rutinaria, implementándose cesárea electiva, omisión de lactancia materna y tratamiento antirretroviral prenatal, a la culminación del embarazo y

al recién nacido para la reducción la transmisión vertical.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana, transmisión vertical, terapia antirretroviral

SUMMARY

Introduction: HIV pandemic has represented the greatest medical challenge in decades, current trends in heterosexual transmission, with increasing numbers in women and children thus vertical transmission prophylactic measures are necessary to avoid such transmission. **Objective:** To determine the incidence of vertical transmission of HIV in patients who attended the consultation of infectious diseases. January 2008-July 2015. **Materials and Methods:** Descriptive, documentary, correlational retrospective cross-sectional design. **Population and sample:** 23 patients with a total of 27 pregnancies. **Results:** The most common ages were 15-20 years 37 %, primigravid accounted for 55.6 %. Diagnosis of HIV infection was performed in 51.9 % during pregnancy, the CD4 lymphocytes were founded between 201-499 cels/ mm³ in 37 %, viral load <100 copies RNA / mm³ in 44.4 %, CDC clinical stage A represented 81.5 %, antiretroviral therapy regularly was fulfilled in 85.2 %, prophylaxis to prevent vertical transmission was fulfilled in 88.9 %. Children were born by caesarean in 74.1 %, and 100 % of those born by caesarean section and whose mothers complied treatment were negative for HIV, 33 %, but those born vaginally were infected. Breastfeeding was not administered to 88.9 %, the incidence of stillbirth and neonatal mortality was 3.7 % and the rate of vertical transmission was 8 %, **Conclusion:** Application of ELISA for HIV in antenatal care should be done routinely,

¹Egresada Universidad de Carabobo como Médico Cirujano. Médico Internista egresada de la Fundación Instituto Carabobeño para la Salud (INSALUD). Actualmente residente de 1er año Posgrado de Infectología de la Universidad de Carabobo, sede Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera.

²Médico Cirujano Egresada de la Universidad Lisandro Alvarado. Médico Infectólogo egresada de la Universidad Central de Venezuela

elective caesarean implemented, breastfeeding omission and instauration of antiretroviral treatment at the prenatal stage, at termination of pregnancy and to the newborn to reduce vertical transmission.

Key words: Human Immunodeficiency Virus, Vertical Transmission, Antiretroviral Therapy.

INTRODUCCIÓN

La pandemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha representado el mayor reto médico durante las últimas décadas ⁽¹⁾; según datos de la Organización Mundial de la Salud en el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre la situación de epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (ONUSIDA) en el año 2014, 36,9 millones de personas vivían con el VIH en el mundo, representando la mayor población el África Subsahariana con 25,8 millones. Ubicada después de Asia, Europa Occidental y Central y América del Norte; se encuentra América Latina reportando 11,7 millones de personas que viven con VIH ⁽²⁾ encontrándose los mayores números de casos en los países más poblados: Argentina, Brasil y Colombia ⁽³⁾.

Según datos de Ministerio del Poder Popular para la Salud Venezolano (MPPS) hasta Diciembre 2013 se habían notificado 135 332 casos de VIH/SIDA ⁽⁴⁾. Se estima que en Venezuela hay 101 871 personas que viven con el VIH ⁽⁵⁾ con una prevalencia en adultos entre 15-49 años de 0,6 % ^(1,4,5,6). En cuanto a la distribución por género más de la mitad (60 %) de los casos de África Subsahariana estaba representado por mujeres ⁽²⁾, tendencias las cuales se han mantenido desde reportes de años previos, donde en 2007 un cincuenta por ciento (16,5 millones de 33 millones) correspondía a mujeres ^(3,7).

Nuestra epidemiología en mujeres oscila entre 24 %-46 % predominando el sexo masculino con 54 %-76 % ⁽⁴⁾, observándose una modificación en la tendencia de transmisión de la enfermedad a parejas heterosexuales ⁽⁸⁾, con la consiguiente infección en las embarazadas y por ende de los niños debido a la transmisión vertical del virus.

Desde el agosto del año 2000 el MPPS a través de la resolución 292 en Gaceta Oficial, señala con carácter de obligatoriedad ofrecer la prueba de VIH a toda embarazada previa información, consejería y autorización, asegurando la orientación necesaria y preservando la confidencialidad de los datos de identificación, así como de los resultados ⁽⁹⁾. El objetivo principal es el diagnóstico precoz de Infección por VIH/SIDA en la embarazada con la finalidad de ofrecer diferentes intervenciones

terapéuticas como la administración de profilaxis o tratamiento anti-retroviral, cesárea programada y la eliminación de la lactancia materna que en combinación disminuyen a menos del 2 % la posibilidad de transmisión materno-fetal ⁽⁹⁻¹³⁾.

Según el reporte mundial de ONUSIDA del año 2013, en Venezuela durante el 2012, 690 embarazadas infectadas con VIH recibieron tratamiento antirretroviral (TARV) para prevenir la transmisión materno- infantil y el porcentaje de nacidos vivos de mujeres VIH positivas que recibieron una prueba virológica del VIH en el transcurso de los 2 meses desde el parto fue del 26 %, por debajo de países como Argentina, Colombia, Ecuador y Uruguay ⁽¹⁴⁾. Aunque la enfermedad se limitaba en sus primeros momentos a Norteamérica, Europa Occidental y zonas del África Subsahariana, la infección por el VIH está extendida por todo el mundo y sigue creciendo de forma heterogénea ^(15,16).

Para el 2014 un total de 36,9 millones de personas vivían con VIH en el mundo ⁽²⁾ prevaleciendo África como continente con mayor población infectada ^(17,18) Asia y El Pacífico siguen orden decreciente con 5 millones, produciéndose 340 000 infecciones nuevas para el año 2014 ⁽²⁾. Por otra parte Europa Oriental y Asia Central reportaron 1,5 millones de infectados ^(2,14) Norte América alcanzó una cifra de 1,3 millones de personas para el año 2012 ⁽¹⁴⁾ y en conjunto con Europa Occidental y Central se alcanzaron 2,4 millones de casos en 2014 ⁽²⁾.

Mientras, en América Latina se estima 1.7 millones de personas ⁽²⁾, produciéndose aproximadamente 94 000 nuevas infecciones por VIH. Sin embargo, esta tasa descendió un 3 % en el período de 2005 a 2013 gracias a la implementación del tratamiento antirretroviral ⁽¹⁹⁾. Hasta diciembre 2013 se habían notificado 135 332 casos en Venezuela.

En cuanto a la distribución por género más de la mitad (60 %) de los casos de África subsahariana en 2014 estaba representado por mujeres ⁽²⁾, tendencias las cuales se han mantenido desde reportes de años previos, donde en 2007 un cincuenta por ciento (16,5 millones de 33 millones) correspondía a mujeres ^(3,7). En muchas áreas del mundo, incluyendo Suazilandia, Sudáfrica y Zimbabue, la prevalencia en las mujeres sigue siendo mayor que en los hombres ⁽²⁰⁾, y con el rápido aumento del número de mujeres infectadas por el VIH, se empezó a entender el potencial de la transmisión heterosexual de la infección por VIH en Estados Unidos ^(8,21).

En el continente americano predomina la transmisión entre varones en las principales

ciudades, con unos niveles de infección del VIH que varían entre el 10 % y el 25 % (México, Chile, Ecuador, Perú y varios países de Centroamérica) ⁽²²⁻²⁴⁾. En otros países (Argentina y Brasil), el consumo de drogas endovenosas es responsable de la mitad de las infecciones, pero en la mayoría de los países se ha atribuido un incremento gradual de los casos a la transmisión heterosexual, con el incremento correspondiente de la proporción de infecciones que tienen lugar en las mujeres ⁽²⁵⁾. En Venezuela del total que representa 135 332 personas que viven con VIH según el MPPS 32 001 son mujeres (23,65 %) ⁽⁴⁾.

En este mismo orden de ideas, se puede inducir una relación entre el incremento de transmisión heterosexual con la consecuente infección por VIH en embarazadas, dado que al ir aumentando el número de mujeres en edad reproductiva infectadas por el VIH, si no se interviene de manera eficaz aumentará también la cifra de niños que contraerá el VIH por transmisión perinatal ^(13,15,21,25,27).

Antes del uso de la medicación antirretroviral, los cálculos sobre la frecuencia de la transmisión perinatal oscilaban entre un mínimo del 13 % en Europa y un máximo del 60 % en África, con frecuencias de entre el 14 % y el 33 % en Estados Unidos ⁽²⁶⁻²⁸⁾. Posteriormente la profilaxis ampliada con nevirapina o con la combinación de nevirapina y zidovudina durante las primeras 14 semanas de vida redujo significativamente la infección posnatal por VIH en los lactantes de 9 meses de edad desde el 5,2 % al 10,6 % ⁽²⁹⁾.

Según el reporte mundial de ONUSIDA del año 2013, en Venezuela durante el 2012, 690 embarazadas infectadas con VIH recibieron tratamiento antirretroviral (TARV) para prevenir la transmisión materno- infantil. Solo el 26 % de nacidos vivos de mujeres VIH positivo recibieron una prueba virológica del VIH en el transcurso de los 2 meses desde el parto, por debajo de países como Argentina, Colombia, Ecuador y Uruguay ⁽¹⁴⁾ lo que significa que no hubo prevención de la transmisión del virus de madre a hijo o hija ^(14,19).

El porcentaje de embarazadas seropositivas que reciben medicamentos antirretrovirales para reducir el riesgo de la transmisión materno infantil en Venezuela según el MPPS es de 27,55 % con un estimado de transmisión materno infantil del VIH de 21,88 % ⁽⁴⁾. Según cifras presentadas por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) en el año 2012 nacieron 600 niñas y niños con VIH en Venezuela, los cuales se habrían podido evitar ⁽³⁰⁾.

Con una proyección según ONUSIDA en el año 2013 donde se estima que Venezuela tendría

aproximadamente entre 172 000 y 224 000 personas con VIH para el 2015 ⁽¹⁹⁾, aunado a la tendencia al aumento en mujeres de la enfermedad y tomado en cuenta que las edades más frecuentes oscilan entre 15- 25 años para las nuevas infecciones ^(1,14,20), las cuales se consideran en edad fértil, se hace necesaria la prevención de la transmisión vertical de dicho virus, para disminuir todas las complicaciones neonatales y del desarrollo del producto de la concepción que conciernen la adquisición del VIH en un organismo con un sistema inmunológico inmaduro, incapaz de enfrentarse a todos los agentes externos los cuales para este nuevo ser corresponderían a agentes patógenos en el contexto de la nueva vida fuera del seno uterino materno.

En una revisión del grupo Cochrane VIH/ SIDA publicada en 2007, dieciocho ⁽¹⁸⁾ estudios clínicos con más de 14 000 participantes en 16 países fueron candidatos para ser incluidos ⁽³¹⁾, en dicha revisión realizada en el período 1991-2006 la mediana de las muestras de los estudios clínicos fue de 795 participantes, y varió entre 50 y 1 797 participantes, los cuales fueron divididos en varias secciones para su análisis.

La primera sección consideró los estudios clínicos de terapia antirretroviral versus placebo en poblaciones que amamantan (tres: DITRAME ⁽³²⁾, RETRO-CI ⁽³³⁾; PETRA ⁽³⁴⁾) y en poblaciones que no amamantan (tres: PACTG 076 ⁽³⁵⁾; Limpongsanurak 2001 ⁽³⁶⁾; Thai-CDC ⁽³⁷⁾). Estos estudios clínicos demostraron la eficacia del tratamiento largo con zidovudina al reducir transmisión vertical en un 66 % ⁽³¹⁾, y diversos niveles de eficacia con tratamientos más cortos con zidovudina únicamente o con zidovudina y lamivudina.

Estudios clínicos de tratamientos antirretrovirales cortos han demostrado una eficacia variable en la prevención de la transmisión ⁽³¹⁾. El estudio PACTG 076 marcó un precedente tomándose como referencia para la administración de TARV con zidovudina para prevenir la transmisión vertical por VIH ^(31,35,38), pudiendo reducir el riesgo de infección perinatal en un 67,5 % ^(39,40).

Nevirapina, administrada en dosis única a la madre y al neonato (HIVNET 012 ⁽⁴¹⁾), redujo la transmisión en un 40 % en comparación con un tratamiento muy corto con zidovudina, y el efecto se mantuvo durante 18 meses ⁽⁴¹⁾. La rama más larga de zidovudina/lamivudina del estudio PETRA (PETRA "A") tuvo una eficacia del 63 % comparado con placebo a las seis semanas, aunque esta eficacia relativa no se mantuvo a los 18 meses en este estudio ⁽³⁴⁾. Los investigadores destacaron en la revisión que este es uno de los tratamientos más efectivos ⁽³¹⁻⁴⁰⁾.

El tratamiento corto con zidovudina y la administración de una dosis única de nevirapina son terapias efectivas para reducir la transmisión vertical del VIH. La implementación de esta intervención requeriría la disponibilidad de servicios de atención prenatal y su utilización con suficiente antelación para identificar a las madres VIH positivas ^(9,10,25,31,34-40).

Otra publicación donde se incluye la lactancia materna como factor de transmisión vertical del VIH incluyó seis estudios aleatorizados y un estudio de cohortes donde se revisaron datos completos para 8 717 lactantes expuestos al VIH, y todos los participantes eran de países de ingresos bajos y medianos ⁽¹¹⁾. Se utilizaron diferentes tratamientos de duración variable. Se encontró que la profilaxis antirretroviral prolongada disminuye el riesgo de transmisión a través de la leche materna: la tasa de transmisión del VIH en lactantes que recibieron 14 semanas de nevirapina profiláctica fue del 5,2 % y en aquellos que recibieron 14 semanas de profilaxis doble de zidovudina y nevirapina fue de 6,4 %. Estas tasas de transmisión fueron significativamente más bajas que la tasa de transmisión de 10,6 % en aquellos que recibieron la profilaxis estándar de una dosis única de nevirapina y una semana de zidovudina ⁽⁴²⁻⁴⁶⁾.

Read JS y Newell ML, a través de una revisión de 3 378 embarazadas en 14 países de Europa y América del Norte demostró la eficacia de la cesárea para la prevención de la transmisión vertical del VIH 1. La tasa de transmisión vertical mostró diferencias significativas según el grupo de modalidad de parto, (cesárea 3,5 %; parto vaginal: 10,2 %). Con intervalo de confianza del 95 % ⁽¹²⁾.

La efectividad de cesárea antes del trabajo de parto y de ruptura de membranas se demostró en un metanálisis con datos de 4 525 pacientes individuales de datos europeos y norteamericanos y confirmó los resultados de estudios observacionales que sugerían que la cesárea electiva antes del trabajo de parto y de la rotura de membranas tanto entre las mujeres que no recibían ningún ARV durante el embarazo como entre las que recibían profilaxis con zidovudina estaba asociada con un menor riesgo de transmisión vertical del VIH 1 ⁽⁴⁷⁾.

Yugcha, Lisbeth en 2013 evaluó 27 pacientes embarazadas con VIH en Guayaquil-Ecuador, obteniendo que la edad comprendida entre 26-29 años resultó la más frecuente. En el 44,4 % la culminación del embarazo fue por cesárea y la tasa de riesgo de transmisión vertical de VIH se describió en 14 % ⁽⁴⁸⁾.

En Venezuela, en el Hospital Universitario

de Caracas, Ana Carvajal y col. determinaron la eficacia de la profilaxis antirretroviral en 80 pacientes embarazadas con VIH entre los años 1999 y 2004, donde los resultados mostraron que la mayoría de las pacientes se encontraban en las edades de 20-29 años edad: 52 (63 %). El diagnóstico de infección por VIH 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 527,6 células/ mm³ y el de la carga viral fue de 150,24 copias por mm³. En 91,5 % (75/82) de los casos se indicó profilaxis antirretroviral en la etapa prenatal, culminación del embarazo y en el recién nacido, 12,5 % casos no lo recibieron ⁽⁴⁹⁾.

Más recientemente Dapena Elida y col. en el Estado Lara en los años 1991- 2010 estudiaron 261 historias de niños entre 0 y 15 años y sus madres expuestas al virus del VIH, de los cuales 64,8 % resultó negativo para HIV, solo 21 % resultó positivo, y en 14,1 % no fue definido el diagnóstico, el rango de edades se determinó entre 11-15 años. De los hijos de madres seropositivas para VIH que cumplieron el protocolo completo de prevención de transmisión vertical, el 100 % resultó negativo (n:113), mientras que el 61,1 % (n:23) de los niños cuya madre no recibieron ninguna fase del protocolo de prevención resultaron positivos para VIH. Solo 8 % (n:2) de los niños que recibieron protocolo incompleto se infectaron. Al relacionar la modalidad de parto y el estatus serológico de la muestra estudiada se observa que el 61,1 % (n:77) de los niños que nacieron por parto vaginal tuvo diagnóstico positivo para VIH, mientras que el 95 % (n:141) de los que nacieron por cesárea tuvo diagnóstico negativo para VIH ⁽⁵⁰⁾.

En cuanto a los fármacos antirretrovirales Capozzi Claudia y col. en una revisión del Hospital Universitario de Caracas en 2005-2010, encontraron una tasa general de transmisión por VIH de 5,6 % (n:18), con ascenso en la tasa desde 1,4 % en las diagnosticadas durante el período pre-concepcional y hasta 50 % en el posnatal. Concluyeron que el tratamiento antirretroviral materno, zidovudina periparto, cesárea electiva, zidovudina neonatal y omisión de leche materna fueron factores protectores estadísticamente significativos para la prevención de la transmisión vertical de VIH. El acumulado de factores de protección resulta en menor tasa de infección con el cumplimiento del al menos dos (2) de ellos (P <0,05) ⁽⁵¹⁾.

Es necesario determinar del número de pacientes que viven con VIH, que acuden a la consulta de infectología del Hospital Dr. Adolfo

Prince Lara en Puerto Cabello Estado Carabobo, desde enero 2008 hasta julio 2015. Además necesitamos definir cuál es la incidencia de transmisión vertical, con la finalidad de conocer nuestra epidemiología, y establecer una referencia para futuras investigaciones. Por todo ello, se plantea lo siguiente:

Objetivo General: Determinar la incidencia de transmisión vertical en pacientes que acudieron a la Consulta de Infectología del Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara” Puerto Cabello, Estado Carabobo enero 2008- julio 2015.

Objetivos Específicos

1. Identificar las características epidemiológicas de la población en estudio según la edad y paridad.
2. Determinar el momento de diagnóstico de infección por VIH.
3. Describir la relación entre Contaje de Linfocitos TCD4 y Transmisión Vertical de VIH.
4. Describir la relación entre Determinación de Carga Viral y Transmisión Vertical de VIH.
5. Identificar la relación entre la categoría según los centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC) y transmisión vertical de VIH.
6. Describir la relación entre la administración de tratamiento antirretroviral y transmisión vertical de VIH.
7. Determinar la relación según el modo de culminación del embarazo y transmisión vertical de VIH.
8. Describir la relación entre la administración de lactancia materna y Transmisión vertical de VIH.
9. Identificar la incidencia de mortalidad neonatal en la población en estudio.

MÉTODOS

Universo de 46 pacientes femeninas con infección por VIH en edad fértil, con 27 embarazos evaluados en la consulta de infectología del Hospital Dr. Adolfo Prince Lara, período comprendido entre enero 2008 - julio 2015. Investigación de nivel descriptivo; diseño documental, correlacional, de metodología retrospectiva, transversal. La información se recolectó utilizando la técnica de revisión documental, mediante revisión de historias médicas, almacenadas en el departamento de Historias Médicas y estadística vital, mediante ficha de recolección de datos plasmado en cuadros y gráficos, conteniendo la distribución de variables según frecuencia y porcentajes.

RESULTADOS

En los 27 embarazos estudiados la edad más frecuente fue entre 15-20 años 37 % (n:10), seguido por 21-25 años 26 % (n:07), tercer lugar 31-35 años 22,2 % (n:06); en menor porcentaje 26-30 años y 36-40 años 11,1 % (n:03) y 3,7 % (n:01) respectivamente.

Tabla 1

Edad	f	F
15- 20 años	10	37 %
21-25 años	07	26 %
26-30 años	03	11,1 %
31-35 años	06	22,2 %
36-40 años	01	3,7 %
Total	27	100 %

Las primigestas representaron la mayoría 55,6 % (n:15), seguido pacientes II G 33,3 % (n:09) y III G ó más 11,1 % (n:03).

Tabla 2

Nº Gestas	f	F
I	15	55,6 %
II	09	33,3 %
III o más	03	11,1 %
Total	27	100 %

El diagnóstico de infección por VIH 51,9 % (n:14) ocurrió en el embarazo, 44,4 % (n:12) pre-concepcional y 3,7 % (n:01) en puerperio. Del 51,9 % (n:14) que ocurrió durante el embarazo, 42,9 % (n:06) se diagnosticó en el II trimestre, 35,7 % (n:05) I trimestre y 21,4 % (n:03) III trimestre.

Tabla 3

Momento de Diagnóstico	F	F
Pre-concepcional	12	44,4 %
Durante el embarazo	I 5	35,7 %
	II 6	42,9 %
	III 3	21,4 %
Puerperio	01	3,7 %
Total	27	100 %

Contaje de linfocitos TCD4 reportó 201-499 cels/mm³ 37 % (n:10), >500 cels/mm³ 33,3 % (n:09); <200 cels/mm³ 11,1 % (n:03), se desconoció dicho contaje en 18,6 % de los casos (n: 05).

Tabla 4

Contaje de linfocitos TCD4	f	F
> 500/mm ³	09	33,3 %
201- 499/mm ³	10	37 %
<200/mm ³	03	11,1 %
Desconocido	05	18,6 %
Total	27	100 %

Según la carga viral 44,4 % (n:12) poseía < 100 copias ARN viral, se desconocía dicho valor 25,9 % (n:07); 14,8 % (n: 04) tenía entre 101- 1 000 copias, en menor frecuencia entre 1 001- 10 000 copias 7,5 % (n:02) y solo 3,7 % (n:01) fueron indetectables o tenían > 10 000 copias de ARN viral.

Tabla 5

Carga viral	f	F
Indetectable	01	3,7 %
< 100 copias ARN viral	12	44,4 %
101- 1 000 copias ARN viral	04	14,8 %
1.001-10 000 copias ARN viral	02	7,5 %
> 10 000 copias ARN viral	01	3,7 %
Desconocido	07	25,9 %
Total	27	100 %

El estadio clínico más frecuente fue A 88,8 % (n:24), representando A2 51,1 % (n:13), el estadio C 11,1 % (n:03) con C3 100 % (n: 03), sin diagnóstico de categoría B.

El tratamiento antirretroviral se cumplió de forma regular etapa prenatal, culminación del embarazo y en el recién nacido 85,2 % (n:23), 11,1 % (n:03) no lo cumplió y 3,7 % (n:01) lo cumplió de forma irregular. En cuanto a la profilaxis para prevenir la transmisión vertical de VIH se indicó en etapa prenatal, culminación del embarazo y en el recién nacido. De ellos, 88,9 % (n:24) lo recibió de forma completa, 7,4 % (n:02) no lo recibió y 3,7 % (n: 01) lo recibió de manera irregular. Del 88,9 % (n:24) que recibió protocolo completo 100 % (n:24) resultado negativo para VIH.

Cuadro 6

Categoría CDC	F	F		
A	A1	09	40,9 %	
	A2	13	45,5 %	
	A3	0	0 %	88,8 %
B		0	0 %	0 %
C	C1	0	0 %	
	C2	0	0 %	
	C3	03	03	100 %
Total		27	100 %	

Del 11,1 % (n:03) que no cumplió tratamiento antirretroviral 66,7 % (n:02) resultaron positivos por PCRADN para VIH. El 33,3 % restante (n:01) culminó en mortinato por lo que se desconoce transmisión vertical.

Tabla 7

Tratamiento	f	F	
Tratamiento crónico	Regular	23	85,2 %
	Irregular	01	3,7 %
	No cumplido	03	11,1 %
	Total	27	100 %
Profilaxis para transmisión vertical de VIH	Cumplida	24	88,9 %
	Incompleta	01	3,7 %
	No cumplida	02	7,4 %
	Total	27	100 %

De acuerdo al modo de culminación del embarazo, al 74,1 % (n:20) se le realizó cesárea segmentaria, 22,2 % (n:06) se obtuvieron por parto vaginal y 3,7 % (n:01) aún persiste embarazada. Del 22,2 % (n:06) que culminó en parto vaginal, un 33,3 % (n:2) resultó positivo para VIH y un 66,7 % (n:04) negativo.

Tabla 8

Modo de culminación de embarazo	f	F
Parto vaginal	06	22,2 %
Cesárea segmentaria	20	74,1 %
Aún en embarazo	01	3,7 %
Total	27	100 %

El 88,9 % (n:24) no administró lactancia materna, se desconoce lo que sucedió con 7,4 % (n:02) de los casos; con relación a lactancia. Todos los casos en que se desconocía que sucedió con la lactancia materna resultaron positivos para VIH.

Tabla 9

Lactancia materna	f	F
Si	0	0 %
No	24	88,9 %
Aún en embarazo	01	3,7 %
Desconocido	02	7,4 %
Total	27	100 %

De los 27 embarazos se obtuvo un 92,6 % (n:25) de recién nacidos vivos aparentemente sanos; un 3,7 % (n:01) fue un mortinato y otro 3,7 % (n:01) fue una muerte neonatal.

Tabla 10

Mortalidad neonatal	f	F
Nacidos aparentemente sanos	25	92,6 %
Mortinato	01	3,7 %
Muerte neonatal	01	3,7 %
Total	27	100 %

Del total de 25, 92 % (n:23) arrojó sin infección y 08 % (n:2) terminaron siendo positivos para VIH.

Tabla 11

		f	F
Nacidos aparentemente sanos	Infectados por VIH	02	8 %
	Sin infección por VIH	23	92 %
	Total	25	100 %

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos mostraron que el grupo etario más frecuente se encontró entre 15-20 años, por debajo de las edades de investigaciones publicadas por Yugcha ⁽⁴⁸⁾, Carvajal y col. ⁽⁴⁹⁾, donde dichas edades oscilaron entre 20-29 años. Según el momento de diagnóstico de VIH concordó con Carvajal y col. ⁽⁴⁹⁾ donde 62 % ocurrió durante el embarazo.

El conteo de linfocitos TCD4 fue menor en el caso de la investigación entre 201-499 cels/mm³ que los reportados por Carvajal y col. ⁽⁴⁹⁾ 527,6 células. Asimismo la carga viral resultó por debajo de los valores publicados por Carvajal y col. ⁽³⁾, 150 copias/mm³; En cuanto al cumplimiento del tratamiento antirretroviral las cifras obtenidas mostraron el 100 % de los hijos de madres infectadas por VIH que cumplieron tratamiento profiláctico resultaron negativos, y las que no resultaron infectados, valores similares a los obtenidos por Dapena y col. ⁽⁵⁰⁾.

Dapena y col. ⁽⁵⁰⁾, Read y Newell ⁽¹²⁾ relacionan el modo de culminación del embarazo concordando que los que nacieron por parto vaginal 61,1 % resultaron positivos para VIH, mientras que los que lo hicieron por cesárea tuvieron diagnóstico negativo ⁽⁵⁰⁾, la transmisión vertical: cesárea 3,5 % y parto vaginal 10,2 % ⁽¹²⁾. La tasa de transmisión vertical de este estudio se encontró en 8 %, por debajo de cifras de Yugcha ⁽⁴⁸⁾ 14 %, Dapena y col. ⁽⁵⁰⁾ 21 %, y por encima de Capozzi y col. 5,6 % (incluyendo la lactancia materna como factor de riesgo, por lo que no se amamantó) y el grupo Cochrane VIH/SIDA ⁽⁴²⁻⁴⁶⁾ entre 5,2 %-6,4 % (grupos donde hubo exposición a la lactancia materna).

CONCLUSIONES

1. La edad más frecuente de embarazo en las pacientes infectadas por VIH se encontró entre 15-20 años.
2. Las primigestas representaron la mayoría de los casos.
3. El diagnóstico de infección por VIH se realizó durante el embarazo en más de la mitad de las pacientes.
4. El conteo de linfocitos TCD4 predominó entre 201-499 cels/mm³
5. La carga viral < 100 copias ARN/mm³ fue la más frecuente.
6. El estadio según la categoría CDC A resultó predominante.
7. La mayoría de las pacientes cumplió tratamiento antirretroviral de forma regular.
8. En la mayoría de los casos se cumplió

- la profilaxis en sus tres fases (prenatal, culminación del embarazo y en el recién nacido).
9. Todos los productos obtenidos de embarazos en los que no se cumplió profilaxis antirretroviral resultaron infectados.
 10. La tercera parte de los nacidos por parto vaginal resultaron infectados.
 11. Los nacidos por cesárea segmentaria resultaron negativos para infección por VIH.
 12. Todos los recién nacidos que no recibieron lactancia materna resultaron negativos para VIH.
 13. La incidencia de muerte neonatal y mortinato fue 3,7 %.
 14. La incidencia de transmisión vertical fue 8 %.

RECOMENDACIONES

1. Implementar programas de salud reproductiva en adolescentes donde se explique la importancia de prevención de infección por VIH.
 2. Solicitar a toda paciente en control prenatal, la prueba de ELISA para VIH en cada trimestre del embarazo.
 3. Iniciar tratamiento antirretroviral e indicar profilaxis prenatal, culminando el embarazo y al recién nacido para prevenir transmisión vertical de VIH.
 4. Omitir la lactancia materna y el parto vaginal en pacientes VIH.
 5. Hacer énfasis en el cumplimiento del control prenatal.
 6. Mantener la línea de investigación para lograr estadísticas con mayor número de pacientes.
4. Informe nacional de avances en la implementación de la declaración de compromisos sobre VIH/SIDA y la política sobre VIH/SIDA. (2013). MPPS Caracas- Venezuela.
 5. Estimaciones del Programa Spectrum. ONUSIDA. Marzo 2014.
 6. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre la situación de epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. ONUSIDA. (2014) Reporte sobre epidemia VIH/SIDA Venezuela 2014. <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/venezuela/>.
 7. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre la situación de epidemia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. ONUSIDA (2010) Informe de la Situación de la Epidemia de SIDA. Ginebra.
 8. Neal JJ, Fleming PL, Green TA, et al. Trends in heterosexually acquired AIDS in the United States, 1988 through 1995. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;14:465-474.
 9. Asamblea Nacional de la República Bolivariana de Venezuela. Ley Orgánica de Salud 1994. Gaceta Oficial N° 37.009 resolución 292. Agosto 2000.
 10. Hogg RS, Heath KV, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA.* 1998;279:450-454.
 11. Mnyani CN. Intervenciones para prevenir la transmisión vertical postnatal tardía del VIH: Comentario de la BSR (última revisión: 1 de septiembre de 2009). La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
 12. Read JS, Newell ML. Eficacia y seguridad del nacimiento por cesárea para la prevención de la transmisión vertical del VIH-1. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2005, Número 4.
 13. Ehrnst A, Lindgren S, Dictor M, et al. HIV in pregnant women and their offspring: Evidence for late transmission. *Lancet.* 1991;338:203-207.
 14. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre la situación de epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. ONUSIDA (2013) Informe Mundial de la Situación de la Epidemia de SIDA. Ginebra.
 15. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002;360:1347-1360.
 16. UNAIDS. 2006 Report on the Global AIDS Epidemic: A UNAIDS 10th Anniversary Special Edition. Geneva: 2006.
 17. Macro International. Demographic and health surveys. <<http://www.orcmacro.com/Survey/Demographic/dhs.aspx>>; accessed September 20, 2008.
 18. EuroHIV, Nardone A, Alix J. HIV infection in Europe. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Institut de veille sanitaire.* 2007;46-47.
 19. Organización Mundial de la Salud. ONUSIDA. Informe de la Situación de la Epidemia de SIDA. Ginebra 2013.
 20. Hader SL, Smith DK, Moore JS, et al. HIV infection in women in the United States: Status at the millennium. *JAMA.* 2001;285:1186-1192.
 21. Mandell G, et al. Enfermedades Infecciosas, principios y práctica. 7ª edición. 2012. Barcelona – España.
 22. Centers for Disease Control and Prevention. Subpopulation estimates from HIV Incidence Surveillance System—United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:985-989.
 23. Chin J, Sato PA, Mann JM. Projections of HIV infections and AIDS cases to the year 2000. *Bull World Health*

Correspondencia

Dra. Linares, Crilexis. C.I: 19.001.113, Dirección: Conj. Residencial Brisas del Lago, II etapa, Calle Palma Real, Casa 046, Ciudad Alianza, sector Aguasal. Guacara- Carabobo. Teléfono: 0412-0310075. Correo: crilexis_linares@hotmail.com.

REFERENCIAS

1. Palella F, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338:853-860.
2. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre la situación de epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. ONUSIDA (2014) Informe de la Situación de la Epidemia de SIDA. Ginebra.
3. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update: July 2008. Available at: <http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/JC1511_GR08_ExecutiveSummary_en.pdf>_Accessed November 16, 2008.

- Organ. 1990;68:1-11.
24. Samuel MC, Hessel N, Shiboski S, et al. Factors associated with human immunodeficiency virus seroconversion in homosexual men in three San Francisco cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993;6:303.
 25. 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. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>.
 26. European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet.* 1992;339:1007-1012.
 27. Mofenson LM. Mother-child HIV-1 transmission: Timing and determinants. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:759-784.
 28. Msllati P, Newell M-J, Davis F. Rates of mother to child transmission of HIV-1 Africa, America and Europ. Results for 13 perinatal study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology.* 1995;8:506-510.
 29. Kumwenda NI, Hoover DR, Mofenson LM, et al. Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N Engl J Med.* 2008;359:119-129.
 30. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. UNICEF (2012). http://www.unicef.org/venezuela/spanish/Protocolo_Atencion_Obstetrica.pdf
 31. McIntyre J. Terapia antirretroviral para reducir el riesgo de transmisión vertical de la infección por VIH: Comentario de la BSR (última revisión: 22 de agosto de 2007). La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
 32. Dabis F, Elenga N, et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in west Africa. *AIDS. DITRAME Study.* 2001;15:771-779.
 33. Bhoopat L, Khunamornpong S, et al. Effectiveness of short-term and long-term zidovudine prophylaxis on detection of HIV-1 subtype E in human placenta and vertical transmission. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome.* 2005;40(5):545-550.
 34. The Petra Study Team, Efficacy of three short- course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa and Uganda. *Lancet.* 2002;359:1178-1186.
 35. Connor E, Sperling R, Gelber R, et. al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med.* 1994;331:1173-1180.
 36. Limpongsanurak S, Thaitumyanon P, et al. Short course zidovudine maternal treatment in HIV-1 vertical transmission. *J Medical Association of Thailand.* 2001;84 Suppl 1:S338-45.
 37. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock Pam, et al. Short course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand. *Lancet.* 1999;353:773-780.
 38. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/ SIDA (ONUSIDA). Actualización técnica. Colección Prácticas Óptimas de ONUSIDA. Noviembre 1997.
 39. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med.* 1996;335:1621-1629.
 40. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43:1-20.
 41. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet.* 2003;362(9387):859-868.
 42. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource- limited settings: Towards universal access. Geneva: World Health Organization; 2006.
 43. Coustodis A, Pillay K, Kuhn L, et al. Methods of feeding and transmission of HIV from mother to children by 15 months of age. *Durban, South Africa AIDS.* 2001;15:379-387.
 44. Horrath T, Madi BC, Lupa IM, et al. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV. *Cochrane database of systemic reviews.* 2009. Issue 10 art. CD006734.
 45. Gray G, Saloojee H. Breast- feeding, antiretroviral prophylaxis and HIV. *N Engl J Med.* 2008;359(2):189-191.
 46. Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral prophylaxis during pregnancy and breast-feeding compared to short ARV prophylaxis to prevent mother to child transmission of HIV. 2009 Cap Town, South Africa.
 47. The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1. *AIDS.* 2001;15:357-68.
 48. Yugcha Lisbeth (2013): Incidencia del virus de inmunodeficiencia humana en embarazadas. Hospital Dra. Matilde Hidalgo de Procel. Septiembre 2012- Febrero 2013. Guayaquil- Ecuador.
 49. Carvajal A, et al. Profilaxis antirretroviral en 80 embarazadas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana. Caracas- Venezuela. *Bol Venez Infectol.* 2008;19(1):18-29.
 50. Dapena E, et al. Prevención de la transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana. Centro Regional de Inmunología 1991-2010. Edo Lara- Venezuela. *Bol Venez Infectol.* 2013;24(1):12-17.
 51. Capozzi C, et al. Prevención de transmisión vertical VIH: antirretrovirales y otros factores protectores. Caracas- Venezuela. *Bol Venez Infectol.* 2014;25(2):147-156.

Utilidad de la proteína C reactiva para identificar los recién nacidos con riesgo de infección

Ana M. Santos*, Mario Gómez**

RESUMEN

Desde hace años, numerosos estudios han buscado parámetros que puedan ser útiles en el diagnóstico precoz de las infecciones neonatales. Se conoce la utilidad que presenta la Proteína C Reactiva (PCR) en las infecciones neonatales; sin embargo, su elevación no se produce hasta pasadas 12 a 24 horas de iniciarse la infección. La utilidad de la Proteína C Reactiva se encuentra en la realización de determinaciones seriadas, ya que sus concentraciones séricas se incrementan a partir de las 12-24 horas de iniciarse la infección. **Objetivo:** Determinar la utilidad de la Proteína C Reactiva para identificar los recién nacidos con riesgo de infección. **Metodología:** La población de estudio fue de 80 neonatos que tuviesen más de 24 horas de haber sido ingresados, con factores de riesgo para infección y/o con factores de riesgo para sufrimiento fetal agudo. Se utilizó un kit comercial de medición de Proteína C Reactiva de forma semicuantitativa. **Resultados:** Los recién nacidos estudiados presentaron una media de edad gestacional de $38 \pm 3,4$ semanas, con peso promedio de $2\,760 \pm 867$ g. Aquellos con antecedentes de parto vaginal, o con antecedente materno de preeclampsia y/o infección urinaria presentaron mayor tendencia a elevación de los niveles de Proteína C Reactiva. **Conclusión:** La Proteína C Reactiva presenta una sensibilidad y especificidad baja para identificar pacientes con riesgo de infección; debido a diversos estados de estrés neonatal que pueden ocasionarse elevaciones de la misma.

Palabras clave: Neonato, Proteína C Reactiva, infección, estrés.

SUMMARY

For years, numerous studies have sought parameters that may be useful in early diagnosis of neonatal infection. Utility of C-Reactive Protein in neonatal infections is known; however, its elevation does not occur until after 12 to 24 hours of initiation of the infection. Utility of C-Reactive Protein lies in the realization of its serial determinations because increase of serum concentrations begins 12 to 24 hours after infection. **Objective:** To determine the usefulness of C-Reactive Protein to identify babies at risk of infection. **Methodology:** The study population was 80 newborns who were in the hospital for more than 24 hours with risk factors for infection and acute fetal distress. A commercial kit for measuring semiquantitative C-Reactive Protein was used. **Results:** The newborns studied had a mean gestational age of 38 ± 3.4 weeks, with an average weight of $2\,760 \pm 867$ grams. Those with a history of vaginal delivery, maternal history of preeclampsia and / or urinary tract infection showed a greater tendency to have elevated C-Reactive Protein levels. **Conclusion:** C-Reactive Protein has a low sensitivity and specificity for identifying patients at risk of infection; due to different states of neonatal stress can produce increased levels of it.

Key words: Newborn, C-Reactive Protein, infection, stress

INTRODUCCIÓN

La OMS calcula que en todo el mundo del 30 % a 40 % de las muertes neonatales tienen relación con las infecciones. Se estima además que en los primeros 28 días de vida, entre 5 y 10 de cada 1 000 recién nacidos vivos contraen una infección y la incidencia entre los pacientes internados en unidades de terapia intensiva neonatal es de 18 % a 30 %⁽¹⁾. Su incidencia varía entre regiones del mundo; en India y países vecinos se ha comunicado incidencia entre 1 a 16 en mil nacidos vivos, mientras que en Norteamérica su reporte varía entre 1 a 8 por cada mil. La letalidad también fluctúa según la población estudiada, reportándose valores que van desde menos del 5 % al 70 %^(1,2). La sepsis neonatal

*Infectólogo Pediatra. Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar – Estado Bolívar.

**Médico Residente de Postgrado de Puericultura y Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario Ruiz y Páez. Ciudad Bolívar – Estado Bolívar.

presenta una incidencia de 1-10 casos por cada 1 000 nacidos vivos y una alta mortalidad. En los recién nacidos de muy bajo peso la incidencia de sepsis es mucho mayor: hasta un 3 % en sepsis precoz y un 9 % en sepsis tardía. Debido que el pronóstico va a depender en gran medida de una terapia antimicrobiana adecuada, es necesario disponer de indicadores sensibles y específicos en las primeras etapas de la enfermedad ⁽²⁾.

El estudio de laboratorio ideal debería tener una sensibilidad elevada y la máxima precisión predictiva negativa posible, para demostrar su utilidad como prueba clínica. El método utilizado para evaluar la eficacia de algunos estudios es comparar la sensibilidad y especificidad del estudio a utilizar con alguno ya aceptado como patrón de referencia confirmatorio del desorden, enfermedad o anormalidad. En la sepsis neonatal, los términos usados para describir la precisión y relatividad de una prueba deben ser definidos por su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo ⁽³⁾.

La prueba de oro para el diagnóstico de bacteriemia cuando se sospecha de sepsis neonatal es el hemocultivo positivo; pero es un patrón de referencia poco confiable porque requiere tiempo y aún más importante presenta una baja sensibilidad según el método de cultivo. Algunos estudios han demostrado que el uso de antibióticos intraparto ha mermado los resultados de los hemocultivos en pacientes infectados en un 80 % de los casos. Igualmente los hemocultivos en pacientes con neumonía congénita resultan negativos hasta en un 50 % de los pacientes ⁽⁴⁾. Desde hace años, numerosos estudios han buscado parámetros que puedan ser útiles en el diagnóstico precoz de estas infecciones. Algunos marcadores clásicos ya conocidos son la relación entre neutrófilos inmaduros y totales o inmaduros/segmentados. También se conoce la alta especificidad que presenta la Proteína C Reactiva (PCR) en las infecciones neonatales; sin embargo, su elevación no se produce hasta pasadas 12 a 24 horas de iniciarse la infección. La utilidad de la PCR radica en la realización de determinaciones seriadas, ya que sus concentraciones séricas se incrementan a partir de las 12-24 horas de haberse iniciado la infección ⁽⁵⁾.

Los niveles de PCR como marcador único no deberían ser usados para el diagnóstico de infección neonatal, debido a que su baja especificidad, lo que la hace una determinación insuficiente para decidir sobre el uso de antibióticos. Sin embargo, se ha observado su utilidad para determinar la efectividad de los mismos cuando se realizan mediciones seriadas.

Por otro lado existe evidencia de que algunas situaciones del entorno perinatal pueden afectar los valores normales de leucocitos, principalmente el valor absoluto de neutrófilos y los niveles de Proteína C Reactiva del neonato. Otros procesos como la hipertensión materna, hipoxia perinatal, hemorragia intraventricular, trabajo de parto mayor de 18 horas y períodos expulsivos prolongados también pueden ocasionar alteraciones ^(3,6,7).

METODOLOGÍA

Esta investigación es descriptiva y no experimental. Se tomó un muestreo intencional de 80 neonatos que cumplieran con los criterios de permanecer más de 24 horas hospitalizados, sin importar la edad gestacional ni peso al nacimiento, y con antecedentes maternos y/o neonatales de infección y/o sufrimiento fetal agudo. Se descartaron los pacientes con malformaciones congénitas mayores, hijos de madres con de infección por *Treponema* y/o virus de inmunodeficiencia humana.

Se obtuvo una muestra de 2 mL sangre de una vía periférica, la cual se centrifugó a 2 400 rpm para obtener el suero, el cual se procesó inmediatamente. De no poder ser procesado el mismo día, se dejó en refrigeración entre -2 a -8 °C por un máximo de 72 horas. Las muestras se procesaron en kit comercial de PCR a base de látex, con una suspensión de polímeros recubiertos con PCR antihumano de origen caprino, con una sensibilidad de 0,8 mg/dL. Se utilizó el método semicuantitativo con diluciones del suero del paciente 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, usando 50 µL de la dilución con 50 µL del reactivo, hasta no presentar aglutinación de la muestra.

RESULTADOS

La Tabla 1 presenta las características generales de la población de estudio. En relación a nivel de la PCR, 41 (51,25 %) fueron de sexo masculino y 39 (48,75 %) de sexo femenino, sin mostrar diferencias significativas entre los niveles de PCR según sexo. Con relación a la edad de gestación 51 (63,75 %) fueron pacientes a término, 29 (36,25 %) pacientes pre-término; divididos en 22 (27,5 %) entre 30 y 36 semanas de gestación y 7 (8,75 %) menores de 30 semanas de gestación; con una media de 38 semanas \pm 3,4 semanas. En cuanto al peso, 51 (83,75 %) pacientes presentaron un peso al nacer mayor de 2 500 g y 29 (36,25 %) un peso menor de 2 500 g, con una media de 2 760 g \pm 867 g. Al relacionar estas variables con los niveles de PCR

Tabla 1. Características generales de los recién nacidos

Características	N	%	M	Niveles de PCR		P
				<0,8 mg/dL	>0,8 mg/dL	
Sexo						
a.- Masculino	41	51,25		20	21	-0,01
b.- Femenino	39	48,75		19	20	
Edad gestacional						
a.- <30 semanas	7	8,75		3	4	0,13
b.- 30-36 s	22	27,50	38 ±3,42	15	7	
c.- >37 s	51	63,75		21	30	
Peso al nacer						
a.- <2 500 g	29	36,25	2 760 ±867,06	16	13	0,09
b.- >2 500 g	51	63,75		23	28	

obtenidos, se evidencia una mayor relación con la edad gestacional ($P=0,13$), seguido del peso al nacimiento ($P=0,09$); mientras que los niveles de PCR no se relacionan con el sexo del paciente ($P=-0,01$).

Tabla 2. Factores de riesgo de sufrimiento fetal asociados a niveles de PCR

Factor de riesgo	N	%	Niveles de PCR		P
			<0,8 mg/dL	>0,8 mg/dL	
Tensión arterial materna					
a.- Normal	44	55,00	19	25	0,123
b.- Pre-eclampsia	36	45,00	19	17	
Tipo de parto					
a.- Vaginal	39	48,75	16	23	0,151
b.- Cesárea	41	51,25	25	16	
Líquido Amniótico					
a.- Sin meconio	50	62,50	23	27	-0,071
b.- Con Meconio	30	37,50	16	14	
Dificultad respiratoria					
a.- Ausente	27	33,75	12	15	-0,061
b.- Presente	53	66,25	27	26	

La Tabla 2 representa los factores de riesgo asociados a sufrimiento fetal y su relación con los niveles de PCR evidenciando; que de los 36

(45 %) recién nacidos cuyas madres presentaban antecedentes con pre-eclampsia, 17 presentaron valores de PCR por encima de 0,8 mg/dL; mostrando una relación entre ambos ($P=0,123$). Según la forma de nacimiento, de los 39 (48,75 %) nacidos por parto vaginal, 23 de ellos presentaron niveles de PCR mayores de 0,8 mg/dL; y de los 41 (51,25 %) nacidos por cesárea, solo 16 presentaron niveles de PCR mayores a 0,8 mg/dL; evidenciando una relación entre ambos factores ($P=0,151$). De acuerdo a las características del líquido amniótico al momento del nacimiento, 50 (62,5 %) no presentaba meconio, de estos 27 presentaban una PCR mayor de 0,8 mg/dL; y 30 (37,50 %) si lo presentó, con 14 pacientes presentando niveles de PCR por encima de 0,8 mg/dL; encontrándose una relación entre ambos factores de ($P=-0,071$). Al evaluar la dificultad respiratoria inmediatamente al nacer, de los 53 (66,25 %) pacientes que la presentaron solamente 26 presentaron valores de PCR por encima de 0,8 mg/dL, lo cual no muestra una relación directa ($P=-0,061$).

Tabla 3. Factores de riesgo de infección asociados a niveles de PCR

Factor de riesgo	N	%	Niveles de PCR		P
			<0,8 mg/dL	>0,8 mg/dL	
Infección urinaria					
a.- No presenta	52	57,50	31	21	0,285
b.- Infección activa	18	30,00	4	14	
c.- Infección tratada	10	12,50	3	7	
Ruptura de membranas					
a.- No presenta	41	51,25	20	21	0,038
b.- Menor de 18 horas	23	28,75	10	13	
c.- Más de 18 horas	16	20,00	7	9	

Al evaluar los factores de riesgo asociados a posible infección neonatal con los niveles de PCR representados en la Tabla 3 se observó; que los 18 (30 %) recién nacidos con antecedentes de madres con infección urinaria activa y de los 10 (12,50 %) de madres con infección urinaria tratada, 14 y 7 respectivamente mostraron valores de PCR por encima de 0,8 mg/dL; mostrando una gran relación entre ambos ($P=0,285$). En cuanto a la ruptura de membranas, 23 (28,75 %) fueron menos de 18 horas y 16 (20 %) mayores de 18 horas, de estos 13 y 9 respectivamente presentaron niveles de PCR mayor de 0,8 mg/dL, evidenciando una baja relación entre ambos factores ($P=0,038$).

DISCUSIÓN

Resultados similares a los de nuestro estudio se encontraron en un estudio realizado en Roma en 2011, donde se evaluaron los niveles de Proteína C Reactiva tanto en neonatos a término como en pre-término y se demostró que la edad gestacional tiene un efecto significativo y positivo en los valores de la Proteína C Reactiva independientemente del sexo y el tiempo en el cual se haya realizado la toma de la muestra. Igualmente los niveles de PCR se incrementaron con el peso sin importar la edad gestacional del paciente. Las concentraciones de PCR fueron mayores para los recién nacidos obtenidos por parto vaginal, en relación con los obtenidos por cesáreas, y fue mucho mayor en los partos distócicos vaginales en relación con las cesáreas electivas. De igual forma, evidenciaron que ciertas condiciones influyen en los valores de la PCR en recién nacidos sanos; como son el bajo puntaje de Apgar, con los cuales se encontró una asociación significativa con la respuesta PCR ⁽⁸⁾.

Diversos estudios han recopilado información en relación al rol de la PCR en diagnóstico de sepsis neonatal. Uno de estos estudios reportó que existen situaciones no infecciosas estudiadas por las cuales se pueden presentar elevaciones de la PCR como son el sufrimiento fetal agudo, la asfisia perinatal y la aspiración meconial entre otros ⁽⁹⁾. Se realizó un estudio en Portugal en 2011, donde se compararon los niveles de PCR en sangre de cordón umbilical entre los recién nacidos de madres sin antecedentes de pre-eclampsia y las que tenían diagnóstico de pre-eclampsia; evidenciándose que los niveles de PCR estaban significativamente más elevados en el grupo de neonatos producto de madres con antecedentes de pre-eclampsia ⁽¹⁰⁾.

Otro estudio fue realizado en Portugal en 2012, donde se estudiaron recién nacidos con diferentes riesgo de infección (colonización por *Streptococcus* del grupo B sin tratamiento, RPM mayor a 18 horas, madre febril, corioamnionitis, ITU reciente). En dicho estudio, los pacientes fueron divididos en 4 grupos (sépticos, con sospecha de sepsis, sin sepsis pero tratados y sin sepsis y sin tratamiento), evidenciándose que los niveles de PCR varían de acuerdo a cada grupo, siendo más elevados en los grupos con mayor riesgo de infección. Igualmente se observó que el tiempo de RPM tiene un efecto significativo en las concentraciones de PCR cuando se ajusta por tiempo de la toma de muestra; obteniéndose que la media de la concentración de PCR se incrementó en un 0,4 % por cada hora de ruptura de membranas ^(8,11).

CONCLUSIÓN

La Proteína C Reactiva sigue siendo uno de los métodos más utilizados para el diagnóstico de sepsis neonatal debido a su rapidez y fácil realización, así como su bajo costo; sin embargo, este método presenta una baja sensibilidad (alrededor del 65 %) para el diagnóstico de posibles neonatos con sepsis, y una especificidad aún más baja (56 %) para su utilidad sobre el mismo diagnóstico, debido a que diversos procesos que involucran estados de estrés neonatal pueden también conllevar a la presencia de otros estados pro-inflamatorios que tienen a producir elevaciones de la PCR.

REFERENCIAS

1. Thing J, Poutou E, Valenzuela C, Urgellés G, Ramirez G. Factores de Riesgo de la sepsis neonatal. *Medisan*. 2006;(10):4.
2. SCCM. Sobreviviendo a la sepsis. Mayo 2013. Disponible en: http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/9_papers/abr2013/paper_review_sepsis2013_may2013.pdf
3. Tappero E, Johnson P. Laboratory evaluation of neonatal sepsis. *Newb Infant Rev*. 2010;4(10):209-215.
4. Thermiany A, Retayasa W, Kardana M, Lila I. Diagnostic accuracy of septic markers for neonatal sepsis. *Pediatr Indones*. 2008;48(5):299-305.
5. Pierrakos C, Vincent J. Sepsis biomarkers: A review. *Critical Care*. 2010;R15(14):1-18.
6. Mejía H, Navia P. Leucocitos, neutrófilos e índice I:T en recién nacidos sanos en la altura. *Cuader Hosp Clin*. 2003:13-19.
7. Emmerson A. C reactive protein and newborn infant. *Arch Dis Child Educ Pract*. 2011;96(3):e1.
8. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn J, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Act*. 2011;(412):1053-1059.
9. Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. An Update on the Use of C-Reactive Protein in Early-Onset Neonatal Sepsis: Current Insights and New Tasks. *Neonatology*. 2012;102:25-36.
10. Catarino C, Santos-Silva A, Belo L, Rocha-Pereira P, Rocha S, Patricio B, et al. Inflammatory disturbances in preeclampsia: Relationship between maternal and umbilical cord blood. *Jour Preg*. 2010:1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/684384>
11. Ejarque-Albuquerque M, Oliveira G, Santos T, Rebelo D, Moniz C, Rodrigues T. Targeting Asymptomatic Term and Late Preterm Newborns at Risk for Early Sepsis: C Reactive Protein 20 mg/L Threshold. *Open Ped Med J*. 2012;(6):38-40.