



SOCIEDAD VENEZOLANA
DE INFECTOLOGÍA

Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566

CONTENIDO

Editorial	
Marbelys Hernández Pérez	52
Consenso sarampión	
Coordinadores: Francisco José Valery Márquez, Rafael José Navas	
Integrantes: German Angeli, Francisco Arocha, Lady Casanova de Escalona, Gabriela Di Clemente, Diana López, Lourdes Morillo, Marlinka Moya, Ivelisse Natera, Carolyn Redondo, María Viki Zabaleta.....	53
Consenso de VIH: tratamiento antirretroviral en adultos	
Coordinador: Marbelys J Hernández P	
Integrantes: Jennifer Moreno, Rafael Napoléon Guevara P, Mario Comegna, María Graciela López, Elida Dapena, Omar Plata, Miguel Angel Navas	68
Consenso de VIH-2: tratamiento antirretroviral en niños, adolescentes y embarazadas	
Coordinador: Marbelys J Hernández P	
Integrantes: Jennifer Moreno, Rafael Napoléon Guevara P, Mario Comegna, María Graciela López, Elida Dapena, Omar Plata, Miguel Angel Navas, Luigina Siciliano.....	77
Consenso de VIH-3: adherencia al tratamiento antirretroviral y consideraciones en situaciones especiales	
Coordinador: Marbelys J Hernández P	
Integrantes: Jennifer Moreno, Rafael Napoléon Guevara P, Mario Comegna, María Graciela López, Elida Dapena, Omar Plata, Miguel Angel Navas	85
Consenso higiene hospitalaria	
Coordinadores: Manuel Figuera Esparza, Lisbeth Aurenty	
Integrantes: Christopher Beja, Yrene Vasquez, Luis Blanco Dominguez, Mayli Carnevale Teran, María Isabel Santana, Gianmary Miozzi, Aldoaneth Leiva	94
Consenso de difteria	
Coordinador: Elia Sánchez	
Integrantes: María Eugenia Landaeta, Aracelys Valera, Marisol Sandoval, Mario Rivera, Ernesto Alayo, Ana María Santos, Carlos Coraspe, Rafael Wong, Nathaly Brito, Isabel Longa, Yaneli García, Vicky Zabaleta, Lisbeth Aurenty, Thiodely Dordelis, Ramón Peñaloza, Yrene Vásquez.....	101

Editorial

Marbelys Hernández Pérez

Infectólogo Internista

Muchos logros y avances científicos en los últimos tiempos hemos evidenciado en el mundo, paradójicamente en nuestro país tenemos limitaciones para acceder a estos; lo que conlleva a una menor capacidad de atención de excelencia a nuestros pacientes, con escasa información oficial y campañas educativas, convergiendo una situación social y económica sin precedentes que ha generado complejidad, al interactuar varias epidemias a la vez, en un país con variables climáticas que pueden favorecer a algunos vectores, aunado al déficit de algunos servicios públicos, e incluso a situaciones implícitas al descenso en la vacunación de la población susceptible o en riesgo.

Estos entre otros factores, siguen sumando condiciones para una crisis sanitaria que permite la persistencia de infecciones conocidas e incluso, la reaparición de otras ya erradicadas en el pasado, incluso con afectación a países vecinos; es por ello que, se ha hecho necesario que los médicos se mantengan actualizados en la aproximación diagnóstica y terapéutica de dichas patologías con el fin de ayudar como siempre ha sido nuestra misión.

Entendiendo esto, la Sociedad Venezolana de Infectología sigue haciendo un esfuerzo en su compromiso educativo con la finalidad de ofrecer a médicos generales, especialistas y

subespecialistas, revisiones de temas que están a la orden del día en nuestro país.

Es por ello, que en esta edición se presentan varios Consensos de expertos, basados en la literatura, con un enfoque multidisciplinario y de necesario conocimiento de todos los que laboramos en áreas de emergencia y/o hospitalización, con el fin de ofrecer una propuesta consensuada, útil y valiosa para la solución de las mismas.

Mediante el trabajo arduo y desinteresado de un importante equipo de miembros de nuestra Sociedad ponemos a su disposición los Consensos de: Sarampión, Difteria, VIH en adultos, VIH en niños, niñas y adolescentes, Adherencia antirretroviral y TARV en infecciones oportunistas, Profilaxis pre y post exposición, e Higiene Hospitalaria con énfasis al lavado de manos, manejo de desechos sólidos y de Infecciones asociadas al cuidado de salud.

Esperamos que una vez más, nuestro Boletín Venezolano de Infectología contribuya a informar y a aportar soluciones en la evaluación y seguimiento de nuestros pacientes. Confiamos y creemos en que juntos podemos lograr grandes resultados, seguimos trabajando y ofreciendo nuestro aporte, nuestro compromiso es diario pues como venezolanos amamos a este gran país.



SOCIEDAD VENEZOLANA
DE INFECTOLOGÍA

SOCIEDAD VENEZOLANA
DE INFECTOLOGÍA
JUNTA DIRECTIVA 2018-2020

Presidenta

DRA. MARÍA GRACIELA LÓPEZ

Vice-presidente

DR. MANUEL FIGUERA ESPARZA

Secretaria General

DRA. YRENE VÁSQUEZ DE AZOCAR

Tesorera

DRA. PATRICIA VALENZUELA DE CORDERO

Secretario de Actas

DR. MIGUELÁNGEL NAVAS NEXANS

1er Vocal

DRA. YELITZA CASTILLO TOVAR

2do Vocal

DRA. MARBELYS HERNÁNDEZ PÉREZ

3er Vocal

DRA. MAYLÍ CARNEVALE

BOLETÍN VENEZOLANO
DE INFECTOLOGÍA
CONSEJO EDITORIAL

Presidenta

DRA. MARBELYS HERNÁNDEZ PÉREZ

Vicepresidente

DR. FRANCISCO VALERY

DIRECTORA EJECUTIVA: DRA. MARISOL SANDOVAL

COMITÉ EDITORIAL

DR. OMAR PLATA DRA. ELIDA DAPENA

DR. ANTONIO DELGADO DR. EDUARDO GAYOSO

DRA. MARISELA SILVA (COMITÉ ASESOR EXTERNO)

COMISIÓN CIENTÍFICA

DRA. YELITZA CASTILLO- COORDINADORA

DRA. MARÍA CALATRONI

DRA. FATIMA DE ABREU

DRA. LOURDES MORILLO

DR. HÉCTOR VILLARROEL

DRA. JOCAYS CALDERA

DR. BENNY RODRIGUEZ

DRA. MORAIMA HERNÁNDEZ

DRA. ANA SANTOS

DRA. NORMA RUIZ

DRA. YOXIBEL LIMA

DRA. VIKI ZABALETA

DRA. DIANA LÓPEZ (COMITÉ ASESOR DE TRABAJOS

CIENTÍFICOS)

Boletín Venezolano de INFECTOLOGÍA

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Infectología

Depósito legal: pp198603CS319

ISSN: 0798-0566

Bol Venez Infectol Vol. 29 - Nº 2, julio-diciembre 2018

CONTENIDO

Editorial

Marbelys Hernández Pérez 52

Consenso sarampión

Coordinadores: Francisco José Valery Márquez, Rafael José Navas

Integrantes: German Angeli, Francisco Arocha, Lady Casanova de

Escalona, Gabriela Di Clemente, Diana López, Lourdes Morillo,

Marlinka Moya, Ivelisse Natera, Carolyn Redondo, María Viki

Zabaleta..... 53

Consenso de VIH: tratamiento antirretroviral en adultos

Coordinador: Marbelys J Hernández P

Integrantes: Jennifer Moreno, Rafael Napoléon Guevara P, Mario

Comegna, María Graciela López, Elida Dapena, Omar Plata,

Miguel Angel Navas 68

Consenso de VIH-2: tratamiento antirretroviral en niños,

adolescentes y embarazadas

Coordinador: Marbelys J Hernández P

Integrantes: Jennifer Moreno, Rafael Napoléon Guevara P, Mario

Comegna, María Graciela López, Elida Dapena, Omar Plata, Miguel

Angel Navas, Luigina Siciliano..... 77

Consenso de VIH-3: adherencia al tratamiento antirretroviral

y consideraciones en situaciones especiales

Coordinador: Marbelys J Hernández P

Integrantes: Jennifer Moreno, Rafael Napoléon Guevara P, Mario Comegna,

María Graciela López, Elida Dapena, Omar Plata, Miguel Angel Navas 85

Consenso higiene hospitalaria

Coordinadores: Manuel Figuera Esparza, Lisbeth Aurenty

Integrantes: Christopher Beja, Yrene Vasquez, Luis Blanco Dominguez,

Mayli Carnevale Teran, María Isabel Santana, Gianmary Miozzi,

Aldoaneth Leiva 94

Consenso de difteria

Coordinador: Elia Sánchez

Integrantes: María Eugenia Landaeta, Aracelys Valera, Marisol Sandoval,

Mario Rivera, Ernesto Alayo, Ana María Santos, Carlos Coraspe, Rafael

Wong, Nathaly Brito, Isabel Longa, Yaneli García, Vicky Zabaleta, Lisbeth

Aurenty, Thiodely Dordelis, Ramón Peñaloza, Yrene Vásquez..... 101

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: Dra. Marbelys Hernández Pèrez.
 Dirección: Avenida Libertador. Parroquia El Recreo. Torre Maracaibo. Piso 12. Oficina 12-G. Caracas.
 Teléfono: 0212-7614711 Teléfono/Fax: 0212-7631023.
 Correo electrónico: mjhp455@yahoo.com
 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 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>.

Consenso sarampión

Coordinadores: Francisco José Valery Márquez¹, Rafael José Navas²

Integrantes: German Angeli³, Francisco Arocha⁴, Lady Casanova de Escalona⁵, Gabriela Di Clemente⁶, Diana López⁷, Lourdes Morillo⁸, Marlinka Moya⁸, Ivelisse Natera⁹, Carolyn Redondo¹⁰, María Viki Zabaleta¹¹

¹ Adjunto Servicio de Infectología. Hospital Pediátrico "Dr. Elías Toro". ² Pediatra Infectólogo. Adjunto II. Unidad de Infectología. Hospital Central de Maracay. Edo. Aragua. ³ Internista. Hospital Vargas. Caracas. Infectólogo HUC. Hospital Luis Ortega. Porlamar. ⁴ Médico Infectólogo. Hospital Regional de Copiapo. Atacama Chile. Director del Departamento de Medicina de la Universidad de Atacama Chile. ⁵ Pediatra Infectólogo. UC-CMGM. ⁶ Adjunto Servicio Infectología Pediátrica. Hospital Niños "J M de los Ríos" ⁷ Infectólogo Pediatra. ⁸ Adjunto Servicio Infectología Pediátrica. Hospital Niños "J M de los Ríos". ⁹ Infectólogo Pediatra. Profesor Titular de la UCV ¹⁰ Infectólogo de Adultos. HUC. Coordinadora de la Comisión de Inmunizaciones de la SVI. ¹¹ Infectólogo Pediatra. Hospital Miguel Pérez Carreño.

INTRODUCCIÓN

Aun cuando podría parecer una pérdida de tiempo la publicación de un Consenso acerca de una enfermedad que debería estar en el olvido; la cruda realidad de la salud en nuestro país nos ha dado una bofetada en la cara, trayendo de vuelta y con nuevos bríos una enfermedad que bien podría estar confinada a los libros de la historia de la medicina.

Según la Organización Mundial de la Salud OMS en 2015, hubo 134 200 muertes por sarampión en todo el mundo y alrededor de 367 muertes cada día o 15 muertes cada hora ⁽¹⁾. En los últimos años se ha observado la reemergencia del sarampión, especialmente en Europa, Asia y África (Figura 1) ^(2,3).

A raíz de la última gran epidemia de sarampión en el país (35 708 casos / 124 muertes); para el año 1994, Venezuela se encontraba entre los países (OMS/OPS) que tomaron la firme determinación de erradicar dicha enfermedad de las Américas; e implementaron estrategias dirigidas a garantizar una alta inmunidad en la población hasta ese entonces susceptible ⁽³⁾. A partir de ese momento, en Venezuela se presentaron varios brotes epidémicos; siendo el más importante el ocurrido en 2012 con 2 392 casos ⁽⁴⁾.

El Comité Internacional de Expertos (CIE) de Documentación y Verificación de la Eliminación del sarampión, rubéola y síndrome de rubéola congénita en las Américas de la Organización Panamericana



Fuente: Shakoor, S et al, Emerging Health Threats Journal, 2015 (2)

Nota: Las zonas más oscuras indican un gran número de casos (> 1 000 casos) notificados por la OMS en 2013.

de la Salud (OPS) había declarado a Venezuela, territorio libre de sarampión, en diciembre de 2016; luego de haberlo hecho con las Américas en septiembre de 2016 ^(5,6).

Sin embargo, desde finales de agosto del año 2017, comenzó un brote de la infección, con 88 casos sospechosos acumulados y 38 confirmados acumulados hasta el 19 de septiembre de 2017 ⁽⁷⁾. Y lo que se inició el año pasado como un brote epidémico, hoy en día es una gran epidemia que se extiende por todo el territorio nacional; sin que las autoridades sanitarias del país hayan emitido el alerta epidemiológico que les corresponde.

HISTORIA

El sarampión ha sido una de las enfermedades infectocontagiosas más importantes de la historia.

El primer escrito acerca del sarampión es acreditado a Rhazes, un médico persa del siglo X; probablemente influenciado a su vez por El Yahudi, un famoso médico hebreo quien había vivido 300 años antes que él. Rhazes es reconocido como la persona que logró diferenciar el sarampión de la viruela ⁽⁸⁾.

El primer reporte de sarampión en América fue realizado por John Hall, describiendo una epidemia en Boston en 1657 ⁽⁹⁾.

Las epidemias durante los siglos XVII y XVIII incluyeron personas de todas las edades, incluyendo neonatos. La reducción posterior de los intervalos epidémicos es atribuida a una mayor cantidad de embarcaciones más veloces cruzando el Atlántico. No es sino hasta el año 1846, cuando Panum realiza la primera descripción epidemiológica de la enfermedad a causa de una epidemia ocurrida en las Islas Faroe ⁽¹⁰⁾.

El enantema patognomónico de la enfermedad fue descrito detalladamente por Koplik a finales de 1800; sin embargo, algunos consideran que John Quier (Jamaica) y Richard Hazeltine (Maine) lo describieron antes ^(9,11).

Los esfuerzos por obtener una vacuna para la prevención de la enfermedad dieron sus primeros frutos en 1963 con el desarrollo de las primeras vacunas a virus inactivados y virus vivos atenuados ^(12,13).

Antes de la introducción de la vacuna, el sarampión era una enfermedad "obligada" en la niñez, de tal manera que a los 20 años de edad más de 90 % de la población mundial ya la había padecido.

Entre los años 1963 y 1967, el sarampión causó un promedio 589 muertes anuales en Venezuela. Es una de las enfermedades infectocontagiosas que más muertes produjo en el grupo de 1 a 4 años de edad, en esa época.

Entre 2000 y 2015, la vacuna contra el sarampión evitó unos 20,3 millones de muertes, en América, lo que convierte a la vacuna en una de las mejores inversiones en salud pública. Ante los brotes de sarampión en curso, en las Américas, los países deberían redoblar esfuerzos para vacunar a sus poblaciones.

VIRUS DEL SARAMPIÓN

En su estructura molecular tiene una nucleocápside helicoidal que alberga la molécula de ARN viral. La nucleocápside está cubierta por una membrana en la que se inserta la proteína de Fusión (F) que media la unión entre la membrana viral y celular, así como la penetración viral. Por su parte, la Hemaglutinina (H) interacciona con el dominio distal de los receptores CD150 o SLAMF, y CD46, permitiendo la absorción del virus por la célula ⁽¹⁵⁾.

El ser humano constituye el único huésped del virus.

EPIDEMIOLOGÍA

Aun cuando el comportamiento epidemiológico de la enfermedad ha sido siempre el mismo; los avances de la era posmoderna; han permitido conocer con mayor detalle el comportamiento endémico global de la enfermedad. Se sabe que causaba epidemias de grandes proporciones, cada dos o tres años, en países con baja cobertura vacunal.

Estudios de biología molecular y secuenciación han permitido definir ocho linajes del virus salvaje (A a la H) y dentro de ellos reconocer 23 genotipos (A, B1, B2, B3, C1, C2, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, E, F, G1, G2, G3, H1, y H2). La genotipificación, herramienta fundamental de la vigilancia epidemiológica promovida por la OMS, y parte del diagnóstico, permite analizar brotes epidémicos y determinar el origen autóctono o importado de un genotipo en particular ⁽¹⁶⁾. Según cifras de la OMS, en los años 80, el sarampión causaba cerca de 2,6 millones de muertes en el orbe, y luego de intensas campañas de vacunación, en el año 2013 hubo registro de 145 700 muertes por sarampión en todo el mundo, lo que se traduce en 400 muertes por día y 16 por hora.

En los primeros meses de 2018 son 8 los países que han notificado casos confirmados: Antigua y Barbuda (1 caso), Brasil (8 casos), Canadá (3 casos), Estados Unidos de América (11 casos), Guatemala (1 caso), México (1 caso), Perú (1 caso) y Venezuela. Los casos notificados en Antigua y Barbuda y Guatemala corresponden a casos importados desde Reino Unido y Alemania, respectivamente.

En Brasil, actualmente se encuentra en curso un brote de sarampión en el municipio de Boa Vista, estado de Roraima, a causa de un caso de sarampión importado desde Venezuela y confirmado durante la semana epidemiológica (SE) 8 de 2018⁽¹⁷⁾. Hasta el 8 de marzo de 2018 se habían notificado 37 casos sospechosos de Sarampión (30 en el municipio de Boa Vista y 7 en el municipio de Pacaraima). De acuerdo con el análisis de laboratorio realizado por la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz/RJ), el genotipo identificado en 5 casos confirmados es el D8, idéntico al identificado en Venezuela en 2017. Por ello, se realizó una campaña de vacunación selectiva contra sarampión, entre el 10 de marzo y el 10 de abril de 2018, a fin de inmunizar a la población susceptible de 6 meses a 49 años de edad del estado de Roraima e inmigrantes venezolanos⁽¹⁸⁾.

En México, en la SE 7 de 2018 se identificó un caso probable de sarampión importado que corresponde a una mujer de 38 años de edad, residente de Tijuana, Baja California. La persona es un contacto de un caso confirmado de sarampión identificado en un vuelo internacional y sobre el cual fueron alertadas las autoridades de Salud Pública de México. El caso fue confirmado mediante prueba molecular de RT-PCR en tiempo real; el análisis filogenético realizado caracterizó al virus como genotipo B3.

En Perú, en la SE 9 de 2018, el Instituto Nacional de Salud confirmó un caso de sarampión, correspondiente a un varón de 46 años de edad, residente del Distrito de Callao.

Según datos de OPS/OMS, en Venezuela, desde la confirmación del primer caso de sarampión en la SE 26 de 2017 y hasta la SE 19 de 2018 se detectaron 1 495 casos, de los cuales 1 008 fueron confirmados. De ellos, aproximadamente 523 casos corresponden a la Región Capital. El mayor número de casos se registró en la SE 38 de 2017 y la SE 17 de 2018. El 82 % de los casos, inicialmente confirmados, se registraron en el Estado Bolívar; aunque también se notificaron casos en los estados Apure, Anzoátegui, Delta Amacuro, Distrito Capital, Miranda, Monagas, Vargas y Zulia. El municipio Caroní (Estado Bolívar) es el epicentro del brote. La diseminación del virus hacia otras áreas geográficas se explica, entre otros factores, por el elevado movimiento migratorio de la población, generado por la actividad económica formal e informal en torno a la actividad minera y comercial. La mayor tasa de incidencia de casos confirmados se ha observado en los menores de 5 años, seguido del grupo de 6 a 15 años.

En Venezuela; y luego de la gran epidemia del año 1994; ocurrió un brote durante el año 2000 en los Municipios Mara y Maracaibo del Estado Zulia⁽¹⁹⁾. Entre los años 2001 y 2002, ocurrió un nuevo brote de sarampión con 2 507 casos confirmados. Luego, entre los años 2006 y 2007, fueron identificados 110 nuevos casos^(20,21). Desde el año 2002 hasta 2016, solo en dos años, 2009 y 2015, se reportaron casos de sarampión, y se estima que el número de susceptibles acumulados desde entonces está cerca de un millón ciento cincuenta mil niños.

Los casos en Canadá y Estados Unidos son importados o asociados a importación, con excepción de un caso. El rango de edad de los 14 casos, es entre 8 meses y 29 años. Los genotipos identificados son D8, D4 y B3. Con relación a la situación epidemiológica del sarampión en la región europea, en 2017 se cuadruplicó el número de casos notificados con respecto al 2016.

Italia y Rumanía son los países de la UE donde se ha presentado el mayor número de casos. Al 13 de septiembre de 2017, Italia había notificado 4 487 casos, incluidas tres muertes. De estos casos, 297 eran trabajadores de la salud. La mediana de edad es de 27 años; 88 % de los casos no recibieron vacunas, y el 7 % solo recibió una dosis de misma. Llama la atención el número elevado de trabajadores de salud con sarampión, lo cual podría deberse a la baja cobertura vacunal y al uso inadecuado de las precauciones estándar en la atención de estos pacientes⁽²²⁾.

El último brote en Chile se produjo entre 2011 y 2015, en la Región Metropolitana. Se reportaron 10 casos todos importados y se controló en 2 meses, basados en la vacunación dirigida a todos los contactos identificados. No hubo fallecidos.

Países de otros continentes (China, Etiopía, India, Indonesia, la República Democrática Popular Lao, Mongolia, Filipinas, Nigeria, Sri Lanka, Sudan, Tailandia, y Vietnam, entre otros) también notificaron brotes de sarampión entre 2016 y 2017.

Ante las continuas importaciones del virus desde otras regiones del mundo y los brotes en curso en las Américas, la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) insta a todos los Estados Miembros a: 1) Vacunar para mantener coberturas homogéneas del 95 % con la primera y segunda dosis de la vacuna contra sarampión, rubéola y parotiditis, 2) Fortalecer la vigilancia epidemiológica del sarampión para lograr la detección oportuna de todos los casos sospechosos y asegurar que las muestras se reciban en el laboratorio en el plazo de 5 días después de haber sido tomadas

y 3) Establecer mecanismos estandarizados para brindar una respuesta rápida frente a los casos importados de sarampión para evitar el restablecimiento de la transmisión endémica, a través de la activación de los grupos de respuesta rápida entrenados con este fin e implementando protocolos nacionales de respuesta rápida frente a los casos importados.

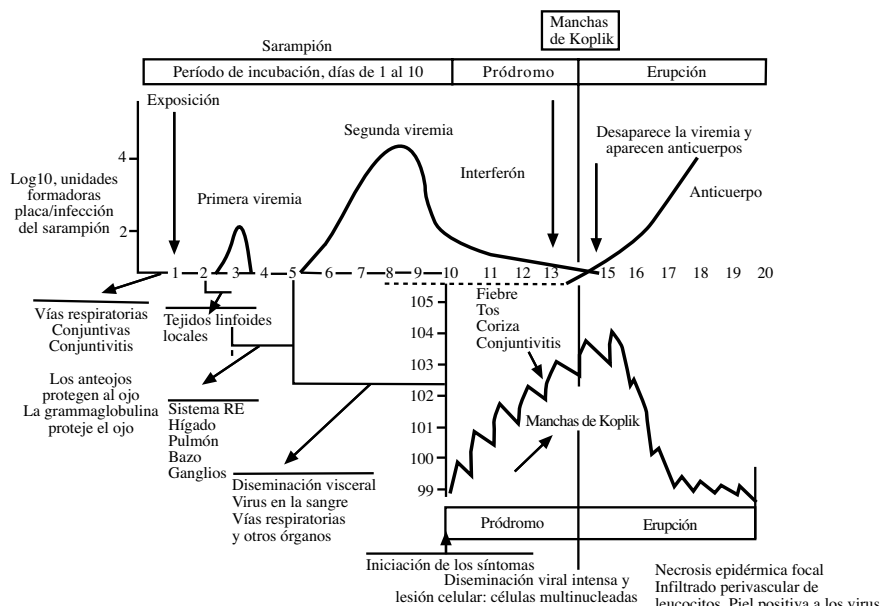
PATOGENIA

El virus del sarampión penetra e invade el epitelio respiratorio. En los leucocitos y en células del sistema retículo endotelial: timo, bazo, hígado, ganglios linfáticos, conjuntivas y pulmones, se produce multiplicación (**primera viremia**). En el aparato respiratorio, se produce invasión de toda la mucosa (**segunda viremia**) ocasionando todos los síntomas respiratorios: tos, coriza, bronquiolitis y neumonitis intersticial. Esto a su vez puede desencadenar una de las complicaciones más comunes: la neumonía bacteriana sobreagregada. Por vía respiratoria (aérea) el virus puede ser transmitido a otros individuos susceptibles. En el estudio histopatológico de piel o mucosas se aprecia áreas de necrosis en las células sincitiales con cuerpo de inclusión intranuclear. La aparición del exantema coincide con la elevación de los anticuerpos específicos tipo IgM e IgG. Durante la infección se activan los linfocitos T CD4 y CD8, pero en la etapa de recuperación se elevan las citocinas inmunosupresoras como la interleucina 4 ⁽²³⁾.

Es muy importante considerar que el concepto clásico que sugiere que el virus infecta las células del aparato respiratorio donde se replica; para afectar luego a los linfonodos regionales, y diseminarse a través de los monocitos durante la fase virémica, está siendo reevaluado con el descubrimiento de los receptores CD150.

La literatura describe tres proteínas virales: F, M y H. De estas proteínas, solo la F; insertada en la membrana que recubre la nucleocápside; induce la fusión viral con la membrana celular, con la posterior transcripción y replicación, que da origen a nuevas partículas virales que germinan fuera de la célula. La Hemaglutinina (H), por su parte, interacciona con el dominio distal de los receptores CD150 o SLAM; que se encuentran en la superficie de los timocitos, macrófagos y células dendríticas, linfocitos T y B; y con los receptores CD46, permitiendo la absorción del virus por la célula ⁽²⁴⁾.

Todo esto motiva hoy en día, nuevos cuestionamientos ya que ni las células epiteliales, ni los monocitos expresan CD150. En el modelo animal y a través de fluorescencia, se ha demostrado que las principales células foco de la replicación viral del sarampión son los linfocitos T y B (con receptores CD150) y que estos son quienes participan en la diseminación virémica en macacos; así entonces, esta gran afectación de linfocitos de memoria, se relacionaría con la inmunosupresión propia de esta enfermedad ⁽²⁵⁾.



Patogenia del Sarampión y reacción del huésped a esta infección. Carrada Bravo, T. Sarampión: Enfermedad milenaria: las nuevas estrategias. Historia natural, diagnóstico y manejo integral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sarampión Típico

El período de incubación dura de 10 a 14 días, y usualmente es más largo en adultos que niños. La fase prodrómica aparece después del período de incubación hasta la aparición del exantema

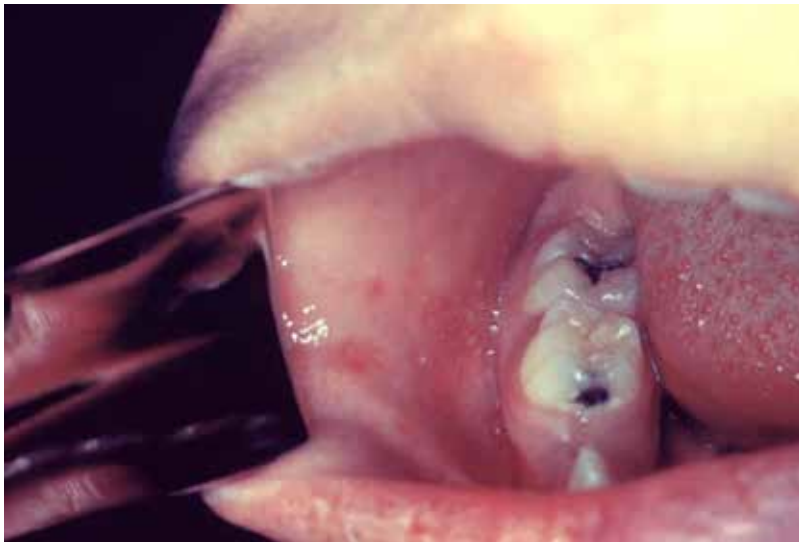
e incluye fiebre usualmente alta de 39-40°C, malestar general, anorexia, coriza, conjuntivitis que se caracteriza por lagrimeo severo y una línea marginal transversal de inyección conjuntival paralela a los párpados inferiores, rinitis, tos, faringitis y traqueítis.



Conjuntivitis con líneas marginales transversales de inyección conjuntival paralela a los párpados inferiores. (Fotos debidamente autorizadas por los representantes de los pacientes para su publicación).

Las lesiones en la mucosa bucal, manchas de Koplik, pueden ser visibles usualmente hacia el final de la fase prodrómica y antes de la aparición del exantema. Se trata de pápulas gris

blanquecinas sobre un fondo rojo localizadas en la mucosa geniana, frente a los molares inferiores, y que también pueden tomar la mucosa interna de los labios ⁽²⁶⁾.



Manchas de Koplick. (Fotos publicadas con autorización de los representantes de los pacientes).



Erupción eritematosa y máculopapular que gradualmente se hace confluyente, aparece primero detrás de las orejas y cara, para luego extenderse de forma centrífuga al tronco. Generalmente respeta la región palmo-plantar. (Fotos debidamente autorizadas por los representantes de los pacientes para su publicación).

Posteriormente comienza la erupción eritematosa y máculopapular que gradualmente se hace confluyente, aparece primero detrás de las orejas y cara, para luego extenderse de forma centrífuga al tronco y extremidades, pudiendo en ocasiones afectar las palmas y plantas ⁽²⁷⁾. Después de llegar al punto máximo se torna color marrón cobrizo, dura de 3 a 5 días y se desvanece de la misma manera que apareció con descamación de la piel (a excepción de palmas y plantas). En el sarampión, que no se ha complicado, comienza la recuperación clínica poco después de la aparición de la erupción.

Sarampión atípico

Los pacientes que han recibido la vacunación, con la aplicación de la vacuna inactiva, a menudo tienen una clínica más leve y menos característica en comparación con aquellos que padecen el sarampión primario típico. Por lo tanto, puede pasar desapercibido o ser erróneamente diagnosticado. En este caso, el período prodrómico suele ser más corto; aproximadamente de 2 días; y puede haber fiebre y cefalea. Generalmente no hay coriza, conjuntivitis ni tos. El exantema inicia en la periferia, suele comprometer palmas, respeta miembros inferiores, puede ser urticariforme,

máculopapular e incluso hemorrágico vesicular. La infección es menos contagiosa que el sarampión primario ⁽²⁸⁾.

Sarampión modificado

Se observa en personas con algún tipo de inmunidad pasiva, generalmente adquirida de manera artificial con la recepción de Inmunoglobulinas. Es una forma leve, los síntomas son variables, y aquellos considerados clásicos, pueden estar ausentes. El período de incubación es más largo, casi siempre 3 semanas de duración. Clínicamente es más benigno que el primario.

Sarampión en pacientes inmunocomprometidos

Pueden no presentar el exantema, pero si desarrollar las complicaciones del sarampión, más comúnmente neumonía, neumonitis por células gigantes y encefalitis crónica.

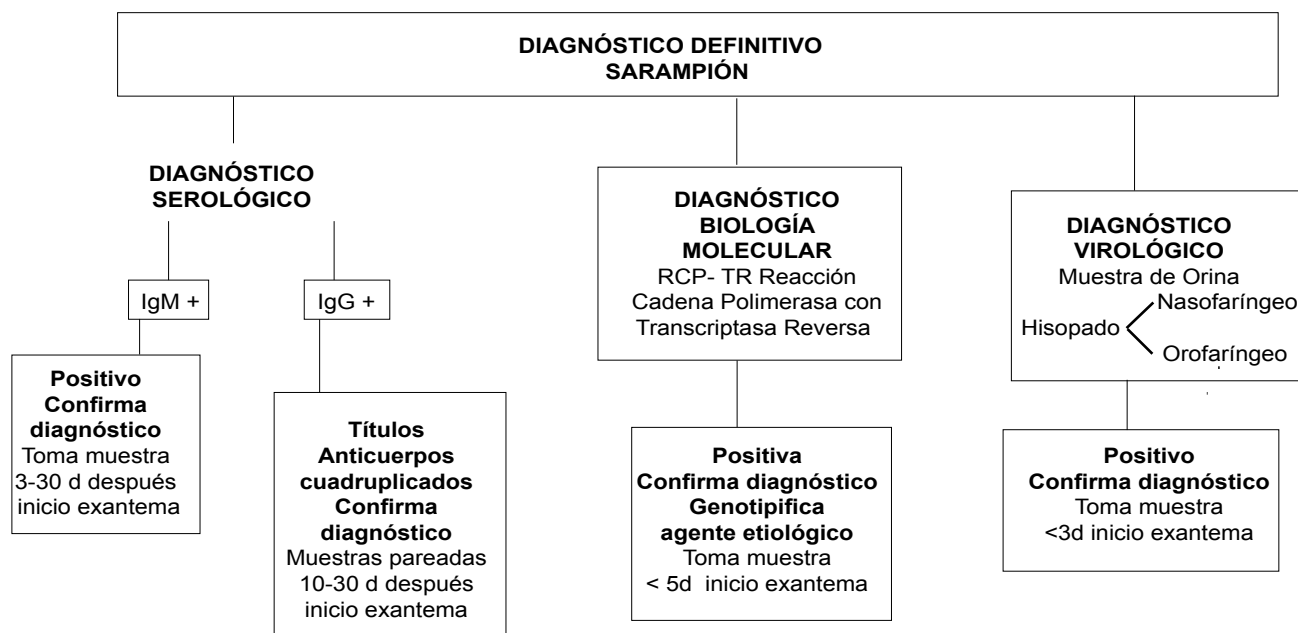
COMPLICACIONES

Las complicaciones que más comúnmente se asocian al sarampión son las del tracto respiratorio; sin embargo, el virus puede afectar severamente otros órganos o sistemas ⁽²⁹⁻³⁴⁾. Algunas de ellas son debidas al propio virus. Otras son ocasionadas por algunos microorganismos que forman parte de la flora habitual del tracto respiratorio y que aprovechan los daños ocasionados por el virus a nivel de la mucosa respiratoria, como puerta de entrada, para luego diseminarse por vía hematógena.

Pueden ser clasificadas de la siguiente manera:

1. Respiratorias
 - Neumonía bacteriana / Neumonía viral / Neumonitis intersticial.
 - Broquiolitis.
 - Otitis media aguda / Mastoiditis.
 - Laringitis / Laringotraqueitis / Laringotraqueobronquitis.
 - Traqueítis bacteriana.
2. Cardíacas
 - Miocarditis / Pericarditis.
3. Neurológicas
 - Meningoencefalitis.
 - Ataxia cerebelosa.
 - Mielitis / Neuritis.
 - Convulsiones / Epilepsia.
 - Hemiplejia / Paraplejia.
 - Retardo mental / Desórdenes mentales transitorios.
 - Sordera.
 - Encefalomielitis aguda diseminada.
 - Panencefalitis esclerosante subaguda
4. Otras
 - Úlcera corneal / Ceguera.
 - Apendicitis / Ileocolitis / Hepatitis / Glomerulonefritis.
 - Púrpura trombocitopénica.
 - Coagulación intravascular diseminada.
 - Síndrome de Stevens-Johnson.
 - Malformaciones congénitas / Abortos.

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO



Las personas que han recibido la vacuna del sarampión entre 8 días y 6 semanas antes de la obtención de la muestra, sin antecedentes de exposición dentro de la comunidad ni de viajes a zonas endémicas, no deberían ser sometidas a estudios serológicos.

Los anticuerpos de tipo IgM e IgG se producen durante la respuesta inmunitaria primaria y se pueden ser detectados en sangre pocos días después de la aparición del exantema. Usando ensayos sensibles como las pruebas inmunoenzimáticas por adsorción (ELISA) de IgM, el 90 % de casos de sarampión son positivos a los 3 días de iniciado el exantema ⁽³⁵⁾. Las concentraciones de anticuerpos IgM alcanzan su punto máximo después de 7 a 10 días para luego disminuir rápidamente. Rara vez son detectables después de 6 a 8 semanas. Las concentraciones de anticuerpos IgG alcanzan su punto máximo cerca de las 4 semanas y persisten mucho tiempo después de la infección. También se producen anticuerpos de tipo IgA sérica e IgA secretora ⁽³⁶⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Considerando los síntomas cardinales del sarampión, este debe ser diferenciado de otras enfermedades ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾ que cursan con:

Fiebre y/o exantema: Rubéola, escarlatina, herpesvirus, infección por Citomegalovirus, infección por virus de Epstein-Barr. Arbovirus: dengue, chikungunya, zika, mayaro. Otras: Estafilococemia, enfermedad de Kawasaki, eritema multiforme, leptospirosis. Misceláneas: Reacción alérgica, síndrome de Gianotti Crosti.

Fiebre y/o síntomas respiratorios: Infecciones por virus influenza, parainfluenza y Adenovirus. Infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*. **Fiebre y/o conjuntivitis:** Fiebre faringoconjuntival por Adenovirus.

A continuación se describen las características diferenciales de las patologías más comunes que se manifiestan con fiebre y exantema.

Cuadro Clínico*		Características del exantema
Sarampión	Pródromos de 4-5 días. Fiebre alta, tos, coriza, conjuntivitis, malestar general. MANCHAS DE KOPLIK.	Aparece en región retroauricular y cara. Luego tronco, extremidades (céfalo-caudal). Eritematoso, morbiliforme, maculopapular. Al aparecer la fiebre alcanza su mayor intensidad, para luego desaparecer. Ocasionalmente afecta palmas ni plantas. Luego, descamación furfurácea fina. Duración 5 días.
Dengue	Pródromos de 4-6 días. Artralgias, mialgias, dolor ocular, cefalea. No hay rinorrea.	Aparece 3-4 días después de la fiebre. Generalizado, maculopapular, petequial. Sin descamación. Puede acompañarse de hiperestesia y prurito.
Escarlatina	Duración: 12 a 14 horas. Fiebre alta, malestar general, cefalea. Puede acompañarse de vómitos.	Aparece en tórax. Raro en cara. Eritematoso, puntiforme y áspero (como lija). Palidez peribucal. Líneas en la zona de flexión. Descamación en láminas (piel de pescado) en palmas y plantas.
Rubéola	Sin prodromos Adenopatías cervicales. Mialgias y cefalea menos intensas que en el dengue.	Aparece 1-2 días después del inicio de los síntomas. Más intenso el segundo día. Desaparece a los 6 días Exantema discreto maculopapular, puntiforme, distribución difusa. Sin descamación.
Exantema Súbito	Duración: 3- 4 días. Fiebre alta e irritabilidad. Puede haber convulsiones.	Aparece en tórax al desaparecer la fiebre. Puede durar solo horas. Semejante a la rubéola.

*En un paciente con sospecha de sarampión debe primar el criterio epidemiológico sobre el clínico

TRATAMIENTO

Generalidades

El curso natural de la enfermedad es la remisión espontánea, por tanto, la terapéutica para el sarampión no complicado está basada en la aplicación de cuidados generales y medidas de soporte:

- Tratamiento sintomático: Antipiréticos, AINES, gotas oftálmicas, antihistamínicos, descongestionantes nasales.
- Hidratación.
- Adecuado apoyo nutricional
- Reposo físico.
- Hospitalización: Asociada a la presencia de complicaciones moderadas o graves.

Tratamiento específico

No se dispone de ningún tratamiento antiviral específico. El virus del sarampión es sensible *in vitro* a la Ribavirina, que se ha administrado por vía endovenosa o en aerosol para el tratamiento de niños inmunocomprometidos gravemente enfermos. Sin embargo, no se ha efectuado ningún estudio controlado, y la Ribavirina no está aprobada por la FDA para el tratamiento del sarampión.

Todos los niños diagnosticados con sarampión deberían recibir dos dosis a base de suplementos de Vitamina A con un intervalo de 24 horas entre ambas. La dosis debería repetirse a las 4 semanas en caso de niños con signos oftalmológicos asociados a hipovitaminosis A. Este tratamiento es eficaz para restaurar los niveles de dicha vitamina, que durante la enfermedad suelen estar por debajo de los límites de la normalidad, incluso en niños bien nutridos. Dicho tratamiento puede ayudar a prevenir las lesiones oculares y la ceguera. Por otra parte, se ha demostrado que los suplementos de Vitamina A logran reducir hasta en un 50 % la mortalidad debida al sarampión.

Las dosis de Vitamina A son las siguientes:
DU de:

- 200 000 UI VO (>1 año).
- 100 000 UI VO (6 meses a 1 año).
- 50 000 UI VO (< 6 meses) ⁽⁴¹⁾.

El sarampión puede ser grave en todos los grupos de edad. Sin embargo; los niños menores de 5 años, adultos mayores de 20 años, mujeres embarazadas y pacientes inmunosuprimidos son quienes tienen mayor probabilidad de sufrir complicaciones inherentes al virus ⁽²⁴⁾.

Algunos estudios sugieren el tratamiento de adultos con neumonitis severa y fallo respiratorio asociados al virus del sarampión con altas dosis de Vitamina A y Ribavirina endovenosa ⁽⁴²⁾.

Tratamiento de las complicaciones bacterianas

Las complicaciones más comunes por sobreinfección bacteriana, son las respiratorias, entre ellas la otitis media aguda y la neumonía, siendo el microorganismo más frecuentemente involucrado el *Streptococcus pneumoniae* ⁽²⁴⁾.

Los esquemas de tratamiento dependerán de la edad del paciente, los probables patógenos involucrados y la posibilidad de resistencia bacteriana ⁽⁴³⁾.

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de pacientes pediátricos que no poseen factores de riesgo para infecciones por *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina, son las siguientes:

1. Tratamiento Ambulatorio:

- Amoxicilina/Clavulánico: 80-120 mg/kg/día VO TID (Dosis máxima 4 g/día). En caso de otitis media aguda puede utilizarse BID. (Edad < 5a o pacientes no inmunizados contra *Haemophilus influenzae* tipo b).
- Amoxicilina: 80-120 mg/kg/día VO TID. (Dosis máxima 4 g/día). En caso de otitis media aguda puede utilizarse BID. (Edad > 5a).

2. Hospitalización:

- Ampicilina/Sulbactam: 100-200 mg/kg/día VEV QID (Dosis máxima 12 g/día). (Edad 3m-5a).
- Ceftriaxona: 50-75 mg/kg/día VEV OD (Dosis máxima 4 g/día) o Cefotaxima 100-200 mg/kg/día VEV QID (Dosis máxima 12 g/día) (Edad 3m-5a).
- Penicilina: 100 000-200 000 Ud/kg/día VEV c/4h (Dosis máxima 24 000 000 Ud/día). (Edad >5a).

En caso de factores de riesgo para *Streptococcus pneumoniae* resistente a Penicilina en pacientes pediátricos, las opciones terapéuticas son:

- Cefotaxima: 100-200 mg/kg/día VEV QID o TID (Dosis máxima 12 g/día). (Edad >3 m).
- Ceftriaxona: 50-75 mg/kg/día VEV BID u OD (Dosis máxima 4 g/día). (Edad > 3 m).
- Levofloxacina 10 mg/kg/día VEV OD (Dosis máxima 500 mg/día) (Edad >5a).

Con relación a los adultos, la terapéutica pudiese ser la siguiente ⁽⁴⁴⁾:

1. Ambulatoria

- Adultos previamente sanos: Azitromicina 500 mg VO OD.
- Adultos con comorbilidades:
 - * Levofloxacina 750 mg VO OD.
 - * Amoxicilina 500 mg VO TID + Azitromicina 500 mg VO OD.

2. Hospitalización

- Levofloxacina 750 mg VEV OD.
- Ceftriaxona 1 gr VEV OD + Claritromicina 500 mg VEV BID.

3. Hospitalización UCI

- Ceftriaxona 1 gr VEV OD + Claritromicina 500 mg VEV BID.
- Ceftriaxona 1 gr VEV OD + Levofloxacin 750 mg VEV OD.

PREVENCIÓN

La manera más efectiva de prevenir el sarampión e interrumpir la transmisión es la vacunación masiva para lograr coberturas vacunales (mayor o igual de 95 %), con dos dosis.

En Venezuela las coberturas vacunales con la primera dosis alcanzan 78 %-92 % y con la segunda dosis no llegan a 50% con el consecuente incremento de la población susceptible y el riesgo de brotes epidémicos y epidemias. La población infantil representa el grupo más vulnerable ⁽⁴⁵⁾.

Para lograr **erradicar** el sarampión se debe lograr primero la **eliminación** del virus por área geográfica, lo que a su vez dependerá de la cobertura vacunal alcanzada en esa zona, del acúmulo de casos susceptibles inevitables por falla primaria de la vacuna (eficacia de la vacuna de 90 %-95 %); falla secundaria (existencia de anticuerpos maternos, pérdidas de anticuerpos en el tiempo...) y de la reintroducción del virus desde otras áreas geográficas.

Para ello, la OMS ha propuesto las siguientes campañas de vacunación con el objetivo de eliminar y luego erradicar el sarampión:

Campaña masiva de vacunación o de “puesta al día”

El objetivo de esta campaña es la interrupción rápida de la transmisión por reducción de la circulación del virus salvaje.

¿Cuándo se debe realizar?

Por lo general, se realiza una sola vez.

¿A quiénes se debe vacunar?

En Venezuela se cumplió en el año 1994 vacunando a todos los niños entre 9 meses y 14 años logrando una cobertura del 98 %. En el año 2002, se vacunó a los menores de 34 años de edad.

Campaña de seguimiento

El objetivo es mantener la interrupción de la transmisión del virus en una zona geográfica al vacunar el acúmulo inevitable de casos susceptibles por falla primaria o secundaria. Este acúmulo de casos susceptibles inevitables no debe superar a los nacidos vivos registrados de un país.

¿Cuándo se debe realizar?

Cada 3 o 4 años. En ese período se iguala la acumulación de casos susceptibles “inevitables” y

la cohorte de nacidos vivos registrados en un país.

¿A quiénes se debe vacunar?

Todo niño o niña de 1 a 4 años 11 meses y 29 días de edad, aunque ya estén vacunados o hayan tenido la enfermedad.

En Venezuela se realizaron campañas de seguimiento en el año 1998 y en el año 2001.

Campaña rutinaria de vacunación

El objetivo es mantener en el tiempo la interrupción de la transmisión del virus.

¿Cuándo se debe realizar?

En forma continua

¿A quiénes se debe vacunar?

A todos los niños de 12 meses a 23 años de edad, teniendo como meta inmunizar el 95 % de cada cohorte de recién nacidos VIVOS REGISTRADOS POR AÑO.

Campaña de bloqueo

El objetivo es controlar los brotes.

¿Cuándo se debe realizar?

Ante un aumento en el número de casos.

¿A quiénes se debe vacunar?

A los contactos susceptibles (no vacunados o con una sola dosis de antisarampionosa).

Ante un brote de sarampión, debe iniciarse las medidas para controlar la transmisión, recordando que enfermarán hasta un 90 % de las personas susceptibles que se expongan al virus. Estas medidas incluyen: el aislamiento respiratorio de las personas enfermas; las medidas de aislamiento respiratorio a todo contacto susceptible desde el día 5 al día 21 de la exposición; la administración de la vacuna o de la inmunoglobulina como medidas postexposición en la prevención o la modificación del curso de la enfermedad.

Otras definiciones

Alerta: Un caso de esta enfermedad se considera alerta en Salud Pública.

Brote: En fase de eliminación del sarampión, a efectos de investigación e intervención, la aparición de un caso sospechoso se considera brote. A efectos de notificación se requieren dos o más casos.

Vigilancia del sarampión

Todo paciente de cualquier edad con fiebre y exantema o caso sospechado por un trabajador de la salud, debe ser sometido a aislamiento.

El caso sospechoso debe ser evaluado por personal médico entrenado.

Objetivos de la Vigilancia Epidemiológica

- Detectar, investigar, caracterizar y controlar

todos los casos aislados y los brotes del sarampión.

- Conocer la incidencia de la enfermedad y la circulación del virus.
- Monitorizar los progresos hacia la eliminación mediante indicadores sencillos y adecuados que permitan identificar si hay transmisión en el territorio ⁽⁴⁶⁾.

Acciones relacionadas con la vigilancia

1. Capacitación del personal de salud.
2. Intensificación de la vigilancia epidemiológica.
3. Comunicación de riesgo.
4. Investigación de casos sospechosos que deberá llevarse a cabo en las 48 horas que siguen a la aparición de la erupción cutánea.
5. Registro detallado y cronológico de los síntomas, toma de muestras, aplicación de vacunas, resultados de laboratorio y clasificación de los casos.
6. Notificación semanal de datos.
7. Retroalimentación oportuna a todos los participantes en el sistema de vigilancia.
8. Vigilancia mensual, mediante indicadores, del sistema de notificación.
9. Cooperación de la comunidad médica privada.
10. Fortalecimiento de la red de laboratorios. Toma de muestra de sangre u orina (hasta 14 días posterior al exantema) y/o hisopado nasofaríngeo (hasta 7 días pos-exantema).
11. Intensificación de planes de Vacunación de BLOQUEO.
12. Vacunación al personal de salud que no tenga tarjetas que acrediten la misma o que no tengan pruebas serológicas que indiquen sero-protección ^(47,48).

Definición de casos y brotes de sarampión

1. Caso sospechoso: Persona con fiebre y exantema máculopapular acompañado por uno o más de las siguientes manifestaciones: tos, coriza y conjuntivitis.
2. Caso confirmado: Caso sospechoso confirmado por laboratorio (pruebas inmunoenzimáticas disponibles (EIA) para detectar la presencia de anticuerpos IgM específicos y/o aislamiento del virus) o vinculado epidemiológicamente a otro caso confirmado por laboratorio.
3. Caso confirmado clínicamente: Caso sospechoso que no se ha investigado completamente (fallecimiento, sin seguimiento, sin análisis de laboratorio).

Según la fuente de infección los casos confirmados se deben clasificar en una de estas tres categorías (mutuamente excluyentes):

1. Caso importado: caso confirmado (pruebas

epidemiológicas y virológicas) expuesto al virus fuera del Continente Americano durante los 7 a 21 días anteriores al inicio del exantema.

2. Caso relacionado con importación: caso confirmado (pruebas epidemiológicas o virológicas) expuesto localmente al virus y que forma parte de una cadena de transmisión iniciada por un caso importado.
3. Caso con fuente de infección desconocida: Caso confirmado sin documentación de la fuente de infección.
4. Caso descartado: Caso sospechoso, objeto de investigación completa y oportuna, con pruebas serológicas negativas ⁽⁴¹⁾.

Brote finalizado: Cuando no aparezcan nuevos casos durante un tiempo superior a dos períodos máximos de incubación de la enfermedad desde el último caso ⁽⁴⁹⁾.

Medidas de control de un brote

Deben ser puestas en práctica una vez identificado el brote (sin esperar la confirmación serológica).

1. Identificación del caso índice, incluso por laboratorio.
2. Medidas de aislamiento
3. Toma de muestras.
4. Registro de ficha de vacunación.
5. Búsqueda, identificación y notificación de nuevos casos.
6. Monitoreo rápido de cobertura vacunal.
7. Informe inmediato a autoridades sanitarias.
8. Notificación oportuna al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
9. Vacunación de BLOQUEO.

Al confirmar el brote no es necesario estudios serológicos de todos los casos, siempre que hayan tenido contacto con un caso confirmado en el período infectante.

1. Vacunación de susceptibles (Aquellos que no se hayan vacunado por contraindicación o por ideología deben ser excluidos del territorio epidémico, desde el inicio del brote hasta 3 semanas después del último caso).

Informe acerca del brote

1. Definición del territorio epidémico.
2. Difusión témporo-espacial de los casos.
3. Identificación del caso índice y fuente de infección.
4. Información acerca de los resultados de laboratorio (incluida la identificación de los genotipos del virus circulante).
5. Información de las medidas establecidas para el control del brote.

Medidas de prevención de la reintroducción del virus

1. Altas coberturas vacunales.
2. Alta sensibilidad del Sistema de Vigilancia (tasa de notificación de al menos 2 casos sospechosos/100 000 habitantes) ⁽⁵⁰⁾.
3. Inmunización de susceptibles.
4. Medidas de profilaxis pos exposición ^(51,52).
 - a. Huéspedes inmunocompetentes no susceptibles de inmunización:
 - i. Lactantes de 0-5 meses IGIM: 0,5 mL/kg/p (< 6 días pos exposición) (Máx 15 cm³)
 - ii. Adolescentes embarazadas
 - b. Niños con inmunosupresión severa o cualquier otra condición donde la vacuna este contraindicada. Colocar IGIV: 400 mg/kg/p EV, STAT (preferible al uso de IGIM).
 - c. Huéspedes inmunocompetentes susceptibles de inmunización:
 - i. Lactantes de 6-11 meses Vacunación (primeras 72 horas pos exposición) o IGIM 0,5 cm³ kg/p (después de 72 horas y < 6 días pos exposición (Máx: 15 cm³).
 - ii. Lactante > 12 meses: Vacunación (primeras 72 horas pos exposición o IGIM: 0,5 mL/kg/p (después de 72 horas y < de 6 días pos exposición (Máx 15 cm³) (sino han recibido al menos una dosis de la vacuna a los > 12 meses).

Medidas de control ante un brote de sarampión en guarderías

1. Inmunización de contactos
 - Mayores de 12 meses
 - * Vacunados: Observar.
 - * No Vacunados: Triple viral (SRP). [1^a dosis al contacto (3 primeros días) y 2^a dosis (12 m)].
2. Exclusión de la guardería, de casos detectados, hasta 4 días pos exantema.
3. Evaluar y vacunar a trabajadores susceptibles.

Medidas de control ante un brote de sarampión en el ámbito escolar

1. Inmunización de contactos.
2. Revisar situación vacunal de todos los niños.
 - Vacunar a todo niño con esquema incompleto o no cumplido (3 primeros días).
3. Exclusión del ámbito escolar, de casos detectados, hasta 4 días después del exantema.
4. Evaluar y vacunar a trabajadores susceptibles.

Medidas de control ante un brote de sarampión en viajes internacionales

1. Administración temprana (primera y o segunda dosis de la vacuna SPR) en niños que viven o viajan a zonas donde hay brotes de sarampión o en niños que viajan fuera de Estados Unidos ⁽⁵³⁾.
 - Niños 6-11 meses: Si recibieron la vacuna antes de los 12 meses, colocar dos dosis adicionales (intervalo de 28 días), a partir de los 12 – 15 meses.
 - Niños ≥ 12 meses colocar dos dosis (intervalo de 28 días).
2. No está indicada Inmunoglobulina.
3. Vacunar a todo el personal sanitario de todos los centros en el área del brote sin evidencias de haber sufrido la enfermedad o que no hayan podido demostrar que están vacunados. (Si hubo exposición en las primeras 72 horas).
4. Aislamiento de los contactos entre el día 5 y 21 de la exposición ⁽⁵⁴⁾.

INMUNIZACIÓN ACTIVA/PASIVA

Características de la vacuna contra el virus del sarampión

1. La vacuna está compuesta por virus vivos atenuados derivada de la cepa Edmonston, la cual, para hacerla menos reactógena, sufrió varios pasajes por diferentes sustratos celulares que incluyó cultivos de fibroblastos de embrión de pollo a células diploides humanas.
2. Actualmente existen varias cepas vacunales como la Edmonston-Zagreb, Moraten, Schwarz, las cuales se presentan como vacuna monovalente, bivalente, trivalente o tetravalente, según estén mezcladas con las cepas del virus de la rubéola (Wistar RA 27/3), con cepas del virus de la parotiditis (Urabe, RIT4385) o con cepas del virus de la varicela (OKA).
3. Todas las presentaciones de la vacuna tienen igual capacidad inmunógena con un 95 % de seroconversión con la primera dosis y un 100 % posterior a la segunda dosis.
4. Su eficacia es 87 % en los vacunados a los 9 meses, 95 % en vacunados a los 12 meses y de 98 % en los vacunados a los 15 meses ⁽⁵⁵⁾.
5. En Venezuela, se dispone de la presentación bivalente con sarampión-rubéola y la presentación combinada sarampión-rubéola-parotiditis.
6. La vacuna es liofilizada y una vez reconstituida pierde actividad rápidamente, por lo que debe administrarse al prepararla.
7. Se administra vía subcutánea, pudiendo ser aplicada simultáneamente con otras vacunas,

es decir, el mismo día, en sitios anatómicos diferentes y no mezcladas en la misma inyectora.

8. Por ser un producto a virus atenuados es capaz de provocar una disminución temporal de la inmunidad humoral, celular y de complemento por lo que debe esperarse al menos 30 días después de su administración para aplicar cualquier otro producto biológico
9. Los derivados sanguíneos (sangre total, concentrado globular, plasma fresco) y los productos biológicos que contengan anticuerpos (inmunoglobulinas), pueden inhibir la respuesta inmune a la vacuna contra el virus del sarampión y de la rubéola por tres o más meses.

La inmunidad puede adquirirse de manera activa; mediante la aplicación de vacunas o por exposición al virus salvaje; o de manera pasiva, por la transferencia de anticuerpos maternos o mediante la administración de inmunoglobulinas ⁽⁵⁶⁻⁶⁰⁾.

Inmunización activa

Por enfermedad o vacunación

1. Por enfermedad se producen anticuerpos protectores de por vida.
2. Por vacunación, los anticuerpos inducidos por la vacuna pueden ser efectivos durante toda la vida o pueden disminuir en el tiempo; sin embargo, la exposición al virus salvaje resulta en una rápida respuesta de anticuerpos anamnésicos sin viremia.

Indicaciones de la vacuna: Está incluida en el esquema de vacunación rutinario del niño, adolescente y adulto.

- Cualquier persona inmunocompetente, mayor de 12 meses de edad que no esté inmune a los componentes de la vacuna (No estar vacunados, no haber podido documentar la vacunación o no haber padecido la enfermedad) requiere dos dosis, una a los 12 meses de edad y la segunda dosis a los 4-6 años. La dosis es de 0,5 mL vía subcutánea.
- No obstante, en situaciones de brotes, viajes inminentes a zonas endémicas de sarampión o ante la necesidad de hacer "catch up", la segunda dosis puede administrarse a las 4 semanas de la primera para las presentaciones monovalente, bivalente o trivalente; para la tetravalente, la segunda dosis se recomienda en un intervalo mínimo de 90 días.
- Debe aplicarse a partir de los 6 meses de edad ante situaciones de brote o epidemias, pero esta dosis no contaría para su esquema.
- Está contraindicada en embarazadas e

inmunocomprometidos.

Inmunización pasiva

Es adquirida por transferencia de anticuerpos maternos o por la administración de inmunoglobulinas.

1. Por transferencia de anticuerpos maternos, la duración de la protección es dependiente de varios factores maternos, entre ellos, el antecedente de sarampión en la madre o el antecedente de vacunación materna. La persistencia de los anticuerpos maternos es más duradera en los niños nacidos de madres con antecedentes de haber sufrido la infección que en los niños nacidos de una madre vacunada, esto se ha relacionado con la producción de títulos más bajos de anticuerpos por la vacuna que por la infección natural.
2. La Inmunoglobulina ofrecerá protección, al menos, por tres meses.

Se recomienda la administración como medida pos exposición o como modificador del curso de la infección natural.

Debe administrarse dentro de los 6 días de la exposición en:

- Menores de 12 meses de edad.
- Personas severamente inmunocomprometidas independientemente del estado de vacunación.
- Mujeres embarazadas sin evidencia de inmunidad contra el sarampión.
- Personas sin evidencia de inmunidad que tuvieran un contacto intenso, prolongado y cercano, como en el hogar o entorno de guardería.

Dosis y vía de administración de la inmunoglobulina:

- 0,5 mL/kg vía intramuscular (dosis máxima de 15 mL).
- 400 mg/kg vía endovenosa.

Aun cuando, en los menores de 12 meses, la tasa de seroconversión posterior a la vacunación puede estar limitada por la presencia de anticuerpos maternos, se recomienda en este grupo de edad la vacuna sobre la inmunoglobulina, siempre y cuando la vacuna pueda administrarse dentro de las 72 horas de la exposición, pues con la inmunoglobulina al ofrecer inmunidad temporal, pudiera ocurrir la pérdida de la protección durante la duración del brote.

Inmunización del personal de salud

Debe enfatizarse que se trata de un grupo que se encuentra en riesgo continuo a la exposición con enfermedades contagiosas; que tiene un riesgo incrementado de adquirir enfermedades inmunoprevenibles y de adquirirlas. Pueden

diseminarla y contribuir a la expansión de los brotes. Por todo ello, ACIP recomienda ofrecer las dos dosis de la vacuna a todo personal sin evidencia de inmunidad contra el virus de sarampión, incluyendo a aquellos nacidos antes de 1957.

Todo personal de salud, no inmune, que sea contacto de un caso sospechoso debe ser separado de sus actividades con pacientes entre el día 5 y 21 de la exposición, independientemente de que reciban vacuna o inmunoglobulina.

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud. Sarampión. Nota descriptiva. Julio de 2017. Consultada el 03/09/2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/es/>
- Shakoor S, Mir F, Zaidi AKM and Zafar A. Hospital preparedness in community measles outbreaks—challenges and recommendations for low-resource settings. *Emerging Health Threats Journal*, (2015). 8,10. <http://doi.org/10.3402/ehj.v8.24173>
- Carvajal A, Oletta JF, Rísquez A y Red Defendamos la Epidemiología Nacional. Sarampión: una enfermedad reemergente en Venezuela. Septiembre 2017. Consultada el 14/04/2018. Disponible en: <http://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/443>
- Organización Mundial de la Salud-IVB. Database. Consultado el 03/09/2017 Disponible en: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries
- Organización Panamericana de la Salud. Venezuela. Venezuela recibe certificado por la eliminación de sarampión, rubeola y síndrome de rubeola congénita. 16 de diciembre, 2016. Consultado el 24/04/2018. Disponible en: http://www.paho.org/ven/index.php?option=com_content&view=article&id=274:venezuela-recibe-certificado-por-la-eliminacion-de-sarampion-rubeola-y-sindrome-de-rubeola-congenita&Itemid=215
- Organización Panamericana de la Salud. Eliminación del sarampión de las Américas. 55. Consejo Directivo. Septiembre de 2016. Consultado el 24/04/2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12526%3Ameasles-elimination-in-the-americas&catid=6648%3Afactsheets&Itemid=40721&lang=es
- Oletta López JF, Carvajal AC, Walter C, Orihuela AR, Pulido P, Godoy O y col. Sociedad Venezolana de Salud Pública. Red Defendamos la Epidemiología Nacional Cuarta Alerta sobre sarampión. Se expande y aumenta rápidamente la epidemia de sarampión. Datos del 1 de julio hasta el 19 de septiembre de 2017. 23 de Septiembre de 2017.
- Black FL. En: Evans AS, editor. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. 3ª edición. New York: Plenum Medical; 1989.p.451-469.
- Caufield E. Early measles epidemics in America. *Yale J. Biol Med*. 1943;15:531-536.
- Panum PL. Observations made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846. *Med Classics*. 1939;3:829-866.
- Bern J. Koplik spots for the record: An illustrated historical case note. *Clin Ped*. 1972;11:161-163.
- Cherry JD, Feigin RD, Lobes LA Jr et al. Urban measles in the vaccine era: A clinical, epidemiologic and serologic study. *J Pediatr*. 1972;81:217-230.
- Katz SL. Measles: Its complications, treatment and prophylaxis. *Med Clin North Am*. 1962;46:1163-1175.
- World Health Organization [internet] [Actualizado 11 Mar 2013; consultado 27 abr 2018] Disponible en: <http://www.who.int/biologicals/vaccines/measles/en/>
- CDC: The pink Book: Courses Textbook. 13ª edición. 2015. US. [Actualizado 24 jul 2015; citado 27 abr 2018] disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/meas.html>
- Rota PA, Brown K, Mankertz A, Santibáñez S, Shulga S, Muller C, et al. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology *J Infect Dis*. 2011;204:S514-23.
- Organización Panamericana de la Salud. Eliminación del sarampión de las Américas. 55. Consejo Directivo. Septiembre de 2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12526%3Ameasles-elimination-in-the-americas&catid=6648%3Afactsheets&Itemid=40721&lang=es
- Boletín Semanal de Sarampión/Rubéola: Organización Panamericana de la Salud. OPS/OMS. Vol.24, n.º7, febrero de 2018. Disponible en: <http://bit.ly/2HeaPZt>
- Hernández J.R. Lucha contra el sarampión en Venezuela. Revisión histórica. INHRR [Internet]. 2006 Dic [citado 2017 Sep 03] ; 37(2): 55-61. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772006000200009&lng=es
- Organización Panamericana de la Salud. Boletín Informativo PAI. Programa Ampliado de Inmunización en las Américas, Año XXIV (1); 2002.
- World Health Organization, Regional Office for Europe. Press Release: Europe observes a 4-fold increase in measles cases in 2017 compared to previous year. Copenhagen. 19 febrero 2018. Disponible en inglés en: <http://bit.ly/2ETCTnd>
- Conferencia Sanitaria Panamericana, 69.a Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas. Plan de acción para la sostenibilidad de la eliminación del sarampión, la rubéola y el síndrome de rubéola congénito en las Américas 2018-2023. CSP29/8, Washington, D.C. EUA, del 25 al 29 de septiembre del 2017. Disponible en: <http://bit.ly/2Fvz7h9>
- Carrada Bravo T. Sarampión: Enfermedad milenaria: las nuevas estrategias. Historia natural, diagnóstico y manejo integral. *Rev Mex Patol Clin*. 2005;52(1):40-52.
- Delpiano L, Astroza L, Toro J. Sarampión: la enfermedad, epidemiología, historia y los programas de vacunación en Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2015;32(4):417-429.
- De Witte L, de Vries RD, van der Vlist M, Yuksel S, Litjens M, de Swart RL, Geijtenbeek TB. DC-SIGN and CD150 have distinct roles in transmission of measles virus from dendritic cells to T-lymphocytes. *PLoS Pathog*. 2008;4:210 doi: 10.1371/journal.ppat.1000049.
- Steichen O, Dautheville S. Koplik spots in early measles. *Can Med Assoc J* 2009;180:583.
- Battegay R, Itin C, Itin P. Dermatological Signs and Symptoms of Measles. *Dermatology* 2012;224:1-4.
- Goodson JL, Seward JF. Measles 50 years after use of measles vaccine. *Infect Dis Clin N Am*. 2015;29:725-743.
- Forni AL, Schluger NW, Roberts RB. Severe measles pneumonitis in adults: Evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. *Clin Infect Dis*. 1994;19:454-462.

30. Dunn RA. Subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10:68-72.
31. Finkel HE. Measles myocarditis. *Am Heart J*. 1964;67:679-683.
32. Ford-Jones EL, Macgregor D, Richardson S, et al. Acute childhood encephalitis and meningoencephalitis: Diagnosis and management. *Paediatr Child Health*. 1998;3:33-40.
33. Florman AL, Agatston HJ. Keratoconjunctivitis as a diagnostic aid in measles. *JAMA*. 1962;179:568-570.
34. Gremillion DH, Crawford GE. Measles pneumonia in young adults: An analysis of 106 cases. *Am J Med*. 1981;71:539-542.
35. Chantler J, Wolinsky JS, Tingle A. Rubella Virus. En: Knipe DM, Howley PM, editores. *Fields Virology*. 4ª edición. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2001.p.963-990.
36. Moss WJ, Griffin DE. Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4(12):900-908.
37. D'incay S, Lebowitz D, Toutous-Trellu L, Eperon G, Huttner B. Fever and rash in the adult patient. *Rev Med Suisse*. 2017;13(558):798-807.
38. Gurion R, Sabella C, Zeft A. Fever and rash in children: Important diagnostic considerations. *Minerva Pediatr*. 2013;65(6):575-585.
39. Suter C, Buergi U, Eigenmann K, Franzen D. Severe acute measles pneumonitis: virus isolation in bronchoalveolar lavage fluid. *BMJ Case Rep*. 2015; 2015: bcr2015210826.
40. Jin Han Kang. Febrile Illness with Skin Rashes. *Infect Chemother*. 2015;47(3):155-166.
41. Organización Mundial de la Salud. Sarampión. Nota descriptiva. Julio de 2017. Consultado el 3-9-2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/es/>
42. Ortac E, Tanriover MD, Ocal S, Ozisik L, Inkaya C, Topeli A. Severe measles pneumonia in adults with respiratory failure: Role of ribavirin and high-dose vitamin A. *Clin Respir J*. 2016;10(5):673-675.
43. SVPP. Manual de Antibióticos en Pediatría. 2ª edición. Caracas: Editorial Médica Panamericana; 201. p.103-106.
44. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell DG, Dean NC et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*. 2007 44:S27-72.
45. Katz SL, Hinman AR. Summary and conclusions measles elimination meeting, 16-17 March 2000. *J Infect Dis*. 2004;189(Suppl 1):S43.
46. Protocolo de Vigilancia y Alerta del Sarampión. SVEA. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Actualizado en Diciembre del 2014 Revisado el 28-4-2018 Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/cs salud/galerías/documentos/p_4_p_1-pvigilancia_de_la_salud/sarampion_2014.pdf
47. Actualización epidemiológica de Sarampión OPS-OMS 9-3-2018. Revisado en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task_docman&task
48. Definición de casos de sarampión. Adaptado del Boletín epidemiológico Vol. 20, N° 3 pp.10Sept 1999. <http://www.paho.org/hq/index.php?option=comcontent&view=article&id=729%3Ameasles-case-definition&catid=1637%3Ameasles&Itemid=8448&lang=es>.
49. MPPS Dirección de Vigilancia epidemiológica, Área 1, Epidemiología, Vigilancia epidemiológica. Definiciones epidemiológicas de casos. VRSC. Versión 2.0/Feb.2012.
50. REC Argentina N° 2040, 13-4-18. Revisado el 22-4-18. Disponible en: <http://www.reporteepidemiologicodecordoba.com>
51. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: Summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1.
52. American Academy of Pediatrics. Measles. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30ª edición. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015.p.535.
53. Low N, Bavdekar A, Jeyaseelan L, et al. A randomized, controlled trial of an aerosolized vaccine against measles. *N Engl J Med*. 2015;372:1519.
54. CDC. Measles. For Health care professionals. Consultado el 29-04-18 Disponible en: <http://www.cdc.gov/measles/hcp/index.htm>
55. UpToDate. Measles, Mumps and Rubella immunization in infants, children and adolescents. www.uptodate.com©2017 UptoDate®.
56. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62:1-34.
57. Arciuolo RJ, Jablonski RR, Zucker JR, Rosen JB. Effectiveness of Measles Vaccination and Immune Globulin Post-Exposure Prophylaxis in an Outbreak Setting-New York City, 2013. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1843-1847.
58. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>
59. Waaijenborg S, Hahné SJM, Mollema L, Smits G, Berbers G, van der Klis F, et al. Waning of Maternal Antibodies Against Measles, Mumps, Rubella and Varicella in Communities With Contrasting Vaccination Coverage. *J Infect Dis*. 2013;208(1):10-6.
60. Redondo MC, Rísquez A, Figuera M, Blanco E, González Mata A, Echezuría L, López MG. Consenso de Inmunizaciones del Adulto. Diciembre 2017 SVI, SVPP, SVSP enlace: www.svinfectologia.org: Todo sobre Inmunizaciones-Consenso.

Consenso de VIH: tratamiento antirretroviral en adultos

Coordinador: Marbelys J Hernández P¹

Integrantes: Jennifer Moreno², Rafael Napoléon Guevara P³, Mario Comegna⁴, María Graciela López⁵, Elida Dapena⁶, Omar Plata⁷, Miguel Angel Navas⁵

¹Hospital "Dr. Felipe Guevara Rojas" y Centro Médico Venezuela, El Tigre, Anzoátegui. ²Hospital Universitario "Dr Angel Larralde" y Centro Médico Guerra Méndez, Valencia, Carabobo. ³Hospital Universitario de Caracas, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto y Clínica la Floresta, Caracas. ⁴Hospital Vargas de Caracas, Servicio de Infectología y Clínica Ávila, Caracas. ⁵Hospital "J.M de Los Ríos" y Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas. ⁶Centro Regional de Inmunología, Hospital Central, Barquisimeto, Lara. ⁷Hospital "Dr Luis Razzetti", Barcelona, Anzoátegui.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), es un problema de salud pública global.

Los conocimientos de la estructura molecular, la etiopatogenia y el tratamiento de la infección por el VIH han evolucionado marcadamente en los últimos años, la terapia antirretroviral (TARV) ha modificado la historia natural de la infección, logrando inhibir la replicación viral, evitando la progresión de la enfermedad y favoreciendo la restitución del estado inmunológico de las personas que viven con el VIH (PVV) con la consecuente reducción de la morbimortalidad y de la transmisión de la infección.

En el mismo sentido, con el pasar de los años se han logrado grandes avances en el ámbito farmacológico, realizándose combinaciones estratégicas de diferentes pautas, algunas en coformulaciones, con simplificaciones en la dosificación, disminución de eventos adversos (EA), lo cual ha repercutido en un aumento de la tolerancia y adherencia del tratamiento, mejorando de forma considerable la calidad de vida de los pacientes afectados.

La utilización de la TARV ha implicado una connotación en el grado de complejidad en los últimos años, por el constante y dinámico avance en la investigación farmacológica, a la variedad de familias de fármacos disponibles, eficacia, toxicidad, interacciones medicamentosas, aparición de resistencias, tropismo y al adecuado manejo en diversas situaciones especiales, comorbilidades y coinfecciones; por lo tanto, resulta necesario la

actualización de pautas y recomendaciones, que sirvan de guías orientativas al clínico especialista en el área.

TARV DE INICIO EN ADULTOS

¿Cuándo iniciar?

El tratamiento antirretroviral (TARV) debe ser iniciado lo más temprano posible, independientemente del conteo de linfocitos TCD4 (LTCD4) y carga viral plasmática (CVP).

Los estudios STAR y temprano avalan esta conducta, incluso la OMS recomienda iniciar el TARV el mismo día o el día después de que se ha establecido el diagnóstico de la infección por el VIH.

El TARV ha demostrado ser uno de los métodos más eficaces para disminuir la transmisión sexual de la infección por el VIH, como quedó demostrado en el estudio HPTN 052, además de disminuir sustancialmente la transmisión vertical (TV).

Existen algunas consideraciones especiales en las que el TARV podría diferirse; para evitar la aparición del síndrome de reconstitución inmunológica (SIRI); como son las neuroinfecciones por *Cryptococcus neoformans* y *Mycobacterium tuberculosis*.

Al momento de indicar el TARV, debe de resaltarse los beneficios del mismo, reforzar y enfatizar la importancia del apego al tratamiento e identificar causas que podrían impedir el cumplimiento adecuado del mismo para tratar de subsanarlas, o referir a los servicios y/o especialistas que contribuyan en mejorar el cumplimiento del mismo.

¿Con que tratar?

En la actualidad existen un número importante de drogas antirretrovirales (ARVs) disponibles, de las cuales muchas están en desuso en estos momentos; adicionalmente se utilizan otras como reforzadoras para mejorar el perfil farmacológico de algunos ARVs.

A continuación se encontrará una lista de los medicamentos que más comúnmente se utilizan en el tratamiento de la infección por el VIH, y se señalarán los disponibles y aprobados para su uso en Venezuela y cuáles no, con las siguientes abreviaturas: Disponible (D), No Disponible (ND).

Inhibidores del Transcriptasa Reversa Nucleosidos (ITRN)

Zidovudina (ZDV) (D), Lamivudina (3TC) (D), Abacavir (ABC) (D), Tenofovir (TDF) (D).

Tenofovir alafenamida (TAF) (ND), emtricitabina (FTC) (D).

Inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa (ITRNN):

Efavirenz (EFV) (D), Nevirapina (NVP) (D), Rilpivirina (RPV) (D), Etravirina (D)

Inhibidores de proteasa (IP):

Atazanavir/ritonavir (ATV) (D), Lopinavir/ritonavir (LPV/r) (D), Darunavir (DRV) (D pero solo la presentación de 600 mg).

Inhibidores de integrasa (INI)

Raltegravir (RAL) (D), Elvitegravir (EVC) (ND), Dolutegravir (DLV o DTG) (ND), Bictegravir (BIC) (ND)

Inhibidores de la entrada:

Maraviroc (MVC) (ND).

Reforzadores:

Ritonavir (r) (D), Cobicistat (c) (ND).

El TARV debe de ser potente, conveniente y con el mínimo de EAs posibles. Este se basa en la **combinación de tres medicamentos**, preferiblemente dos análogos nucleósidos más un tercer agente, que podría ser un INI o ITRNN o IP/r, en estos momentos en la mayoría de las guías de tratamiento de diferentes países u organizaciones científicas se prefiere a los INI como las drogas preferidas combinadas con 2 ITRN para el tratamiento inicial de las PVV.

Tratamiento preferido:**Con INI:**

DTG más ABC-3TC o TAF-FTC o TDF-FTC.

BCV más TAF-FTC.

RAL más TAF-FTC o TDF-FTC.

EVC/c más TAF-FTC o TDF-FTC.

En aquellas situaciones en que se considere utilizar una droga diferente a los INI y se prefiera utilizar las combinaciones que contengan un ITRNN o un IP/r, se preferirá las siguientes:

Con ITRNN:

EFV más TDF-FTC.

RPV más TAF-FTC o TDF-FTC. (Solo en pacientes con menos de 100 000 de CVP y que no tengan menos de 200 LTCD4)

Con IP:

DRV/c o DRV/r (la presentación de 800 mg para administrar una vez al día) más TAF-FTC o TDF-FTC.

SEGUIMIENTO DE LABORATORIO**CD4 y CV**

- Realizar CD4 basal (nuevos diagnósticos).
- Seguimiento con CVP cada 6 meses (personas en TARV).
- Suspender seguimiento con CD4 en personas en TARV con CVP suprimida.
- Realizar CD4 solo si hubiera indicación (ej. falla virológica o clínica)

Otras pruebas (ITS, coinfecciones, Infecciones oportunistas)

Tamizaje: Virus de Hepatitis B y C, Sífilis, serología para hongos

Diagnóstico: Ag *Histoplasma*, Ag *Cryptococcus*

Tuberculosis (TB): descartar en caso de tos, fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, considerando solicitar GeneXpert, Radiografía PA de tórax (Ver Coinfección TB/VIH en la Norma Oficial Venezolana del Programa Nacional Integrado de Control de la TB, MPPS 2016).

A continuación se realizan las siguientes recomendaciones adaptadas al contexto nacional, según la disponibilidad de ARVs aprobadas o por aprobarse en Venezuela y la posibilidad de realizar estudios de laboratorio ya que en el país no se dispone de la posibilidad de realizar la determinación de HLA-B5701, la cual es una prueba recomendada internacionalmente para evaluar la posibilidad que algunos individuos presenten una reacción de hipersensibilidad al Abacavir.

Tabla 1. TARV Adultos

Contexto	TARV adultos – nuevos inicios		
	población	Esquema preferente	Esquema (s) alternativos
Primera línea	<ul style="list-style-type: none"> • hombres • mujeres (no en edad fértil, o usan contracepción de forma consistente o no quieren quedar embarazadas) 	TDF/3TC/DTG (CDF)	ABC/3TC+DTG* o TDF/FTC+ATV/r (o LPV/r)
	<ul style="list-style-type: none"> • mujeres (en edad fértil o no usan contracepción de forma consistente) 	TDF/FTC/EFV	
	<ul style="list-style-type: none"> • mujeres embarazadas 	TDF/FTC+ATV/r o TDF/FTC/LPV/r	ABC/3TC+ATV/r o LPV/r

*aproximadamente 2 % personas con contraindicación a TDF.
Nota: Uso de DTG en personas con TB: DTG 50 mg bid.

Otras opciones pueden ser:

RAL más TDF-FTC o ABC-3TC *RPV más TDF-3TC (únicamente en pacientes con menos de 100 mil copias de CVP o CD4 más de 200 Cel/mm³ ****ATV/r más ABC-3TC (solo en pacientes con menos de 100 mil copias de CVP).

REINICIO DEL TARV DESPUÉS DE INTERRUPCIONES PROLONGADAS

En vista de que se han presentado situaciones de desabastecimiento prolongado o interrupciones no programadas de ARVs en el país, se han diseñado y discutido dichas recomendaciones

en conjunto con representantes de el Programa Conjunto de las Naciones Unidas para el VIH/Sida (ONUSIDA), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Programa Nacional de SIDA/ITS (PNSIDA) del Ministerio del poder popular para la salud (MPPS) y Grupo SIDA de la Sociedad Venezolana de Infectología (SVI).

Tabla 2. Reinicio de TARV

Reinicio TARV (adultos)

Contexto	población	Esquema preferente	Esquema (s) alternativos
re-inicios después de interrupción de primera línea con INNTR (EFV o NVP)* o IP y segunda línea con IP	<ul style="list-style-type: none"> • hombres • mujeres (en edad no fértil o usan contracepción de forma consistente o no quieren quedar embarazadas) 	TDF/3TC/DTG (CDF)	ABC/3TC+DTG** o TDF/FTC+ATV/r (o LPV/r)
	<ul style="list-style-type: none"> • mujeres (en edad fértil o no usan contracepción de forma consistente) • mujeres embarazadas 	TDF/FTC+ATV/r o TDF/FTC+LPV/r	ABC/3TC+ATV/r o LPV/r

*riesgo potencial de resistencia a INNTR (Recomendaciones OMS, 2017)

**aproximadamente 2 % personas con contraindicación a TDF

Nota: Uso de DTG en personas con TB: DTG 50 mg bid.

Se hacen además las siguientes consideraciones en estos PVVs:

- Para reinicio de esquemas de 3era línea/rescate, de ser posible mantener los mismos esquemas.
- En personas que reinician el TARV realizar CVP no antes de la 12ª semana y hasta la 24ª semana después de reiniciado el tratamiento y tomar muestra para CD4 (apenas esté disponible).
- En personas que no han interrumpido el TARV realizar su CVP y CD4 (apenas esté disponible).

Prioridad para CVP: en TARV sin resultados de carga viral en los últimos 6 meses, embarazadas, reinicios de TARV entre 12 y 24 semanas después de reiniciado.

Realizar CD4 a todas las personas en TARV apenas esté disponible para actualizar su estado inmunológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. Randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment: week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 75:211-8.
2. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;72:58-64.
3. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir con emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489). double-blind, multicentre, phase 3, randomized controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2063-2072.
4. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009; 61:2230-2240.
5. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis.* 2011;204:1191-1201.
6. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med.* 2011;154:445-456.

CAMBIO DEL TARV EN PACIENTES CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA

Existen muchos motivos para cambiar un TARV eficaz: intolerancia, toxicidad, nuevas comorbilidades, interacciones farmacológicas, disminución del número de tabletas o dosis diarias, requerimientos dietéticos, embarazo y costo del

propio TARV. **El cambio puede ser proactivo** cuando se realiza preventivamente pues hay evidencias sólidas que demuestran que puede presentarse un efecto adverso irre recuperable o grave de mantenerse ese ARV, como por ejemplo, la lipoatrofia causada por los ITRN timidínicos o **reactivo** cuando el esquema actual ha dejado de ser el ideal para el paciente debido a alguno de los motivos reseñados.

Muchos estudios demuestran que el cambio por otro esquema más sencillo que siga manteniendo dicha supresión, mejora la calidad de vida, facilita la adherencia y minimiza las restricciones dietéticas; manteniendo siempre la premisa de reducir el riesgo de FV.

Consideramos que la **CVP está suprimida cuando es menor de 50 copias RNA/mL** y está confirmada. La mayoría de los ensayos clínicos de cambio de TARV han incluido PVV que habían mantenido este nivel de supresión virológica durante al menos 6 meses, por lo que sus resultados son aplicables preferiblemente a pacientes con un tiempo similar de indetectabilidad. Como norma general, cuanto más prolongado sea el período de dicha supresión, es menos probable que el cambio de TARV se asocie a FV.

El objetivo al cambiar el tratamiento es mantener la supresión virológica y optimizar el TARV de acuerdo a las características y la preferencia del PVV, teniendo en cuenta que el nuevo esquema debe incluir combinaciones recomendadas para el paciente *naïve* y en algunos casos seleccionados, los esquemas alternativos serán apropiados.

Consideraciones sobre la gradación de la evidencia

Se considera que existen datos suficientes para hacer una recomendación fuerte para:

- Cambio reactivo de EFV en pacientes con efectos adversos del SNC.
- Cambio reactivo de IP potenciado con ritonavir si existe diarrea que interfiere con la calidad de vida del paciente.
- Cambio reactivo de TDF en pacientes con disminución de la Filtración glomerular (FG) o disfunción tubular. No hay datos para precisar un umbral de FG o parámetros de tubulopatía a partir del cual el cambio sea obligado. Recomendamos emplear el juicio clínico teniendo en cuenta la función renal/tubular antes del inicio de TDF, edad y existencia de otros factores que puedan empeorar la función renal.
- Cambio reactivo de TDF en pacientes con osteopenia, osteoporosis u osteomalacia. Es preciso descartar múltiples causas

secundarias, por ejemplo, hipovitaminosis D, antes de atribuir la disminución de la densidad mineral ósea, exclusivamente a TDF.

Actualmente los esquemas ARVs son más sencillos, sin embargo hay pacientes que tienen muchos años con tratamientos de múltiples comprimidos bien tolerados y con CV suprimida, a los que se les pudiera cambiar a esquemas de una tableta única, simplemente con el objetivo de simplificación.

Aunque hay evidencia preliminar de que el TARV con una tableta única podría aumentar la adherencia y disminuir las hospitalizaciones, dependerá del criterio clínico la toma de ésta decisión en dichos casos.

Cambio entre ARVS de la misma clase

De ITRN: Los más convenientes son la sustitución de AZT o ABC a TDF o TAF preferiblemente, o en casos seleccionados, de TDF a ABC. Actualmente se ha demostrado que el cambio de ABC/3TC a TDF/FTC produce disminuciones de CT, C-LDL y TG, sobre todo en aquellas PVVs que presentan concentraciones plasmáticas de lípidos elevadas, sin cambios en el cociente CT/C-HDL, sin embargo, no garantiza una reducción del riesgo cardiovascular (RCV) que se ha asociado (aún controversial) al uso de ABC.

No puede hacerse una recomendación en el momento actual, para realizar un cambio de ABC/3TC a TAF/FTC buscando un beneficio en el perfil lipídico, función renal o densidad mineral ósea, ya que se ha demostrado que el cambio es virológicamente seguro, pero sin beneficios adicionales.

El TDF se ha asociado con una disminución de la densidad mineral ósea (DMO), independiente de la presencia o no de otros factores de riesgo de osteoporosis, que es mayor que con el ABC, por lo que el cambio de TDF a ABC es una opción en pacientes con osteopenia u osteoporosis asociada al uso de TDF. A su vez, puede sugerirse el cambio de TDF/FTC a TAF/FTC pues es seguro virológicamente y se asocia a mejoría de la DMO y de los parámetros de la función renal.

De ITRNN: En pacientes con EAs del SNC causados por TDF/FTC/EFV el cambio a TDF/FTC/RPV es una de las opciones que puede mejorar los síntomas neuropsicológicos asociados al EFV. No hay datos para recomendar un cambio proactivo en pacientes sin síntomas del SNC, ni tampoco los hay en relación a este cambio frente al cambio por otros ARVs que tampoco causen síntomas del SNC.

El cambio de TDF/FTC/RPV o TDF/FTC/EFV a TAF/FTC/RPV es seguro virológicamente. Este cambio se asocia a mejoría de la DMO y de los parámetros de la función renal.

El cambio a TDF/FTC/EFV es una opción en pacientes que reciben EFV separado a 2 ITRN, en los que se desea disminuir el número de tabletas diarias.

De IPs: Pueden hacerse simplificaciones de un IP a otro IP, o a un mismo IP, pero con menor número de dosis de dos veces al día a una vez al día, como en el caso de LPV/r o DRV/r según la población a considerar y solo en primeros esquemas de TARV.

En pacientes que reciben tratamiento con ATV/r o DRV/r el cambio a ATV/c o DRV/c es una opción de simplificación que reduce el número de tabletas. Los resultados de los ensayos de los estudios de bioequivalencia hacen recomendable el uso indistinto de ATV/c o DRV/c como parte de esquemas triples.

El cambio de TDF/FTC/IP potenciado a TAF/FTC/DRV/c es seguro virológicamente y se asocia a mejoría de la DMO y de los parámetros de la función tubular. Es una opción si se quiere disminuir el número de tabletas y/o evitar los efectos adversos del TDF.

Cambio de ARVs de distinta clase

De ITRNN o IP/r a INI: Cambio de EFV a RAL: El cambio de EFV a RAL es una opción en pacientes con efectos adversos del SNC causados por EFV. No hay datos para recomendar un cambio proactivo en pacientes sin síntomas del SNC. Esta también es una opción en pacientes con dislipidemia causada por EFV.

El cambio de dos ITRN más un IP potenciado a TDF/FTC/RPV coformulados es una opción en pacientes con deseos de disminuir el número de tabletas diarias, alteraciones GI o dislipidemia.

El cambio a dos ITRN activos más RAL es una opción para pacientes con dislipidemia que reciben TARV con dos ITRN más un IP potenciado. Este cambio se asocia en una mejoría de los niveles de CT, C-LDL, cociente CT/C-HDL y TG.

Cambio de 2 ITRN + IP potenciado a 2 ITRN + DTG

Se ha demostrado que el cambio de 2 ITRN más un IP potenciado (fundamentalmente ATV/r o DRV/r) a 2 ITRN más DTG es seguro virológicamente en ausencia de FV previos, con mejoría significativa del perfil lipídico.

Cambio a TAF/FTC/COBI/EVG desde pautas que contienen TDF

El cambio de TDF/FTC/COBI/EVG, TDF/FTC/EFV o TDF/FTC-ATV/r a TAF/FTC/COBI/EVG es virológicamente seguro en pacientes cuyo VIH conserva sensibilidad a todos los componentes del esquema. Este cambio se asocia a mejoría de la DMO y de los parámetros de la función renal. Este cambio es factible incluso en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Cambio a ABC/3TC/DTG desde pautas que contienen 2 ITRN e IP, ITNN o INI

El cambio a ABC/3TC/DTG desde pautas que contienen 2 ITRN+IP (o ITNN o INI) es seguro virológicamente. Este cambio es una opción para los pacientes que quieran simplificar su TARV actual y que sean HLA-B*5701 negativos.

Aunque existen ensayos clínicos aleatorizados y abiertos que han demostrado que el cambio a **esquemas de menos de 3 ARVs** no es inferior a la triple terapia, **en este consenso no se recomiendan.**

Seguimiento posterior a un cambio de TARV en pacientes con CV suprimida

Tras el cambio de un TARV el médico debe evaluar en un plazo de 3-6 semanas el mantenimiento de la supresión virológica y las determinaciones de laboratorio pertinentes que dependerán del motivo del cambio (perfil lipídico, función renal, etc.). Una vez demostrada la continuación de la supresión virológica el paciente puede volver a la rutina de visitas cada 4 o 6 meses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One* 2012;7:e31591.
2. Moyle GJ, Orkin C, Fisher M, et al. A randomized comparative trial of continued abacavir/lamivudine plus efavirenz or replacement with efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in hypercholesterolemic HIV-1 infected individuals. *PLoS One* 2015;10:e0116297.
3. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1637-1645.
4. Behrens G, Maserati R, Rieger A, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: Effect on lipid profiles. *Antivir Ther*. 2012;17:1011-1020.
5. Winston A, Post FA, de Jesus E, Podzamczar D, et al. Phase 3 randomized controlled trial of switching to emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF) from

abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in virologically suppressed adults: week 48 results. EACS 2017, Milan. Oral abstract PS8/4.

6. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis*. 2011;203:1791-1801.
7. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir/emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010;51:963-972.
8. Negrodo E, Domingo P, Perez-Alvarez N, et al. Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: Two-centre randomized pilot study (OsteoTDF study). *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:3368-3371.
9. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *The lancet HIV* 2016;3:e158-65.
10. Mills AM, Cohen C, DeJesus E, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials*. 2013;14:216-223.
11. Nelson M, Winston A, Waters L, et al. Multicentre open-label study of switching from Atripla to Eviplera for possible efavirenz associated CNS toxicity. 53rd ICAAC, September 10-13, 2013, Denver. Abstract H-672b.
12. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: A randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *The lancet HIV* 2017;4:e195-e204.
13. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: A randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *The lancet HIV*. 2017;4:e205-e13.
14. DeJesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:163-174.
15. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis* 2013;208:32-39.
16. Orkin C, Molina JM, Negrodo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, noninferiority trial. *The lancet HIV* 2017;10.

FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Se considera fracaso al TARV, cuando la respuesta al tratamiento es deficiente, a pesar de un adecuado cumplimiento (>95 %) y no tener razones clínicas o por interacción farmacológica con los ARV. Los tipos de fallas: Falla Viroológica (FV), falla inmunológica (FI) o falla clínica (FC).

Falla virológica (FV): cuando la CV está por encima del nivel detectable (20, 50 o 200 copias RNA/ml), después de las 24 semanas (6 meses) del inicio del TARV. Si la CV basal es muy elevada puede ser necesario más de 24 semanas para alcanzar niveles indetectables (CV <20, 50 o 200 de copias RNA/mL) respectivamente.

Repuntes virológicos transitorios aislados (“blips” o “saltos”): se definen como episodios intermitentes de viremia detectable precedidos y seguidos de viremia indetectable. Los “blips” aislados no tienen repercusión clínica. Sin embargo, los “blips” frecuentes o cifras de CV entre 500 y 1 000 copias RNA/mL se han asociado a mayor riesgo de FV y aparición de mutaciones de Resistencia.

Falla inmunológica (FI): incapacidad de obtener un CD4 > 200 cel/mm³, a pesar de mantener la CV indetectable. No se recomienda modificar el TARV, salvo que algunos de los medicamentos puedan estar causando linfopenia, ej. ZDV, o la combinación TDF+DDI (muy improbable que se utilice esta combinación en la actualidad). Siempre considerar la relación porcentual del conteo de linfocitos CD4 y CD8 antes de hacer éste diagnóstico.

Falla clínica (FC): presencia de una enfermedad relacionada con SIDA luego de 3 meses de iniciado tratamiento, excluyendo las alteraciones relacionadas al SIFI. Tanto en la FI y en la FC, si los niveles CV son indetectables no se debe cambiar tratamiento.

Incidencias y factores determinantes del FV

No hay datos disponibles en la actualidad, muchos de los cambios están relacionados a la irregularidad en el suministro de las drogas ARVs.

Factores determinantes

- **Dependientes del paciente:** mala adherencia o desapego al TARV, mala absorción intestinal.
- **Dependiente del fármaco:** esquemas y/o dosis inadecuadas o interacción farmacológica.
- **Dependiente del sistema sanitario:** suministros inadecuados y no actualizados de los ARV.

- **Dependientes del virus:** con la preexistencia mutaciones de resistencia (MR) transmitida o adquirida.

Objetivos del TARV posterior a la FV

Conseguir de nuevo la supresión viral de manera sostenida a niveles indetectables, instaurando un TARV con tres o al menos dos ARV activos, incluyendo preferentemente al menos un fármaco de nueva familia. No debe haber retrasos en el tratamiento para evitar acúmulos de MR, elevación de la CV y el deterioro inmunológico.

Estrategias para el éxito de los TARV de rescate

Facilitar la adherencia y tolerabilidad: el TARV con posologías cómodas, bien toleradas, escasa toxicidad, teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente y las interacciones medicamentosas, identificar e intentar corregir las posibles causas del desapego a la medicación.

Test Resistencia: en un segundo esquema por FV considerar estudios de resistencia con el fin de optimizar el nuevo tratamiento. Se debe tener en cuenta los resultados de test previos. La ausencia de MR durante FV sugiere desapego o mala adherencia al TARV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guidelines for the Prevention and treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. AIDSinfo. March 2018.
2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, Second Edition: recommendations for public health approach. World Health Organization; 2016.
3. Documento de consenso de GeSIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana; enero 2018, panel de experto Gesida y PNS, España.
4. Vandenhende MA, Perrier A, Bonnet F, et al. Risk of virological failure in HIV-1-infected patients experiencing low-level viraemia under active antiretroviral therapy (ANRS C03 cohort study). *Antivir Ther* 2015;20:655-60.
5. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:803-805.
6. Grennan JT, Loutfy MR, Su D, et al. Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: A recurrent events analysis. *J Infect Dis* 2012;205:1230-8.
7. Guía de Tratamiento Antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA en Venezuela; Programa Nacional de SIDA/ITS; quinta edición 2014-2016.
8. Programa regional de VIH/SIDA del Distrito Capital. informe PVIH-DC DSDC septiembre 2016.

ESCENARIOS CLÍNICOS DE FRACASO VIROLÓGICO

Fracaso virológico con viremias bajas CVP de 50-200 copias RNA/mL: la probabilidad de realizar el genotipo y de amplificar el ARN viral, es baja aunque pueden existir formas para aumentar la sensibilidad. No existe un consenso respecto al tratamiento óptimo de los pacientes con CV en este rango. Si el genotipo no muestra mutaciones de resistencia, se recomienda administrar un TARV con alta barrera genética e insistir en la adherencia. En estos casos especialmente en los pacientes pre tratados es recomendable mantener un seguimiento frecuente.

CVP: 200-1000 copias RNA/mL: se asocia a un mayor riesgo de FV y de selección de mutaciones de resistencia. Por lo tanto, la persistencia de CVP de bajo nivel debe considerarse una FV y es preciso realizar un estudio genotípico y elaborar un esquema de rescate, además de evaluar los problemas de adherencia, toxicidad y riesgo de interacciones con otros medicamentos.

En ambas situaciones, no se recomienda la intensificación terapéutica con un solo ARV activo.

Fracaso virológico precoz

Es el fracaso de la terapia de primera línea. La selección de mutaciones de resistencia y las pautas de segunda línea difieren dependiendo de la pauta de inicio utilizada:

Fracaso virológico a 2 ITRN + ITRNN: las mutaciones seleccionadas con mayor frecuencia tras una falla con EFV o NVP son: K103N, L100I o Y181C. Las variantes virales con K103N aislada mantienen la sensibilidad a RPV y ETR. El FV con RPV selecciona preferentemente las mutaciones E138K y Y181C, que confieren resistencia cruzada a todos los ITRNN. El fracaso virológico a ITRNN puede acompañarse de mutaciones a ITRN, especialmente M184V y, con menor frecuencia, K65R.

Fracaso virológico a 2 ITRN + IP/r: la probabilidad de seleccionar mutaciones de resistencia a IP es muy baja. Los IP potenciados protegen además a los ITRN, observándose sólo muy rara vez la selección de MR, sobre todo M184V.

Fracaso virológico a 2 ITRN + IN: la falla a RAL o EVG seleccionan resistencias cruzadas entre ambos fármacos: T66K, E92Q, Q148H/K/R y N155H, y con frecuencia se acompañan de resistencia para ITRN, la frecuencia es baja, pero la mitad de los sujetos las pueden seleccionar. Los ensayos clínicos en pacientes *naive* han demostrado que DTG es un INI de alta barrera genética. En estos ensayos no se detectan MR

en el gen de la integrasa ni en la transcriptasa inversa tras un FV a una pauta inicial con **DTG + 2 ITRN**.

Fracaso virológico avanzado

En este escenario, la mayoría de los PVVs han fracasado a varias líneas de TARV y presentan mutaciones de resistencia a dos o más familias.

Respecto a los IPs: en este escenario **DRV/r fue superior al resto de los IPs** sugiriéndose que debería ser incluido en la mayoría de las pautas de rescate.

En PVVs con experiencia a ITRN, ITRNN e IP, pero *naive* a LOP/r y a DRV/r, el uso de **DRV/r a 600/100 dos veces al día fue superior a LOP/r**.

El estudio TRIO, abierto y no comparativo, evaluó la eficacia y seguridad de **DRV/r/ETR/RAL**, y el 94 % de los pacientes alcanzó una CVP < 50 copias RNA/mL en la semana 24 de tratamiento, combinación recomendada en estos casos.

Respecto a los ITRN: En el caso de FV avanzado, la adición de un ITRN inactivo o parcialmente activo a la pauta con 3ARVs puede hacerse. Si son activos aumenta la eficacia, su interrupción podría disminuir la toxicidad a largo plazo.

Respecto a los INI: EVG se comparó con RAL, ambos con IP/r + 1ARV activo) en pacientes con CVP >1 000 copias RNA/ml y experiencia o resistencia ≥ 2 familias de ARVs. EVG resultó no inferior a RAL en la semana 48.

DTG 50 mg diarios resultó superior a RAL, en pacientes *naive* a INI, con CVP >1 000 copias RNA/mL y resistencia a ≥ 2 familias de ARVs (estudio SAILING). La selección de resistencias fue asimismo significativamente menor con DTG.

Fracaso virológico en pacientes sin opciones terapéuticas

En estos casos, debe derivarse al paciente a un centro especializado con experiencia y acceso a nuevos fármacos y mantener un esquema que aunque no sea supresor, tenga poca toxicidad y no seleccione nuevas mutaciones de resistencia.

Se recomienda el uso de pautas con solo ITRN que incluyan 3TC o FTC con ZDV. No debe interrumpirse el TARV ya que el descenso de CD4 es mayor que si se continúa administrando un TARV no supresor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lepik KJ, Harrigan PR, Yip B, et al. Emergent drug resistance with integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *AIDS* 2017;31:1425-3
2. Laprise C, de Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia

- in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1489-96.
3. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: A randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2007;370:49-58.
 4. ImazA, delSaz SV, Ribas MA, et al. Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir: A safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:382-386.
 5. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: Week 48 results from the random. 2013;382:700-8.

Consenso de VIH-2: tratamiento antirretroviral en niños, adolescentes y embarazadas

Coordinador: Marbelys J Hernández P¹

Integrantes: Jennifer Moreno², Rafael Napoléon Guevara P³, Mario Comegna⁴, María Graciela López⁵, Elida Dapena⁶, Omar Plata⁷, Miguel Angel Navas⁵, Luigina Siciliano⁵

¹Hospital "Dr. Felipe Guevara Rojas" y Centro Médico Venezuela, El Tigre, Anzoátegui. ²Hospital Universitario "Dr. Angel Larralde" y Centro Médico Guerra Méndez, Valencia, Carabobo. ³Hospital Universitario de Caracas, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto y Clínica La Floresta, Caracas. ⁴Hospital Vargas de Caracas, Servicio de Infectología y Clínica Avila, Caracas. ⁵Hospital "J.M de Los Ríos" y Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas. ⁶Centro Regional de Inmunología, Hospital Central, Barquisimeto, Lara. ⁷Hospital "Dr. Luis Razzetti", Barcelona, Anzoátegui.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Se recomienda el inicio de TARV a todo niño o adolescente con infección por el VIH. El estudio START realizado en adultos demuestra evidencias definitivas sobre los beneficios del inicio de TARV en pacientes asintomáticos con conteo de linfocitos T CD4 > 500 cel/mm³.

En niños, el estudio CHER demuestra la disminución significativa de la mortalidad en el inicio de TARV en niños menores de 1 año de edad independientemente de su CVP y su conteo de linfocitos T CD4; por su parte se dispone de pocos trabajos en otros grupos de edad en pediatría.

Sin embargo, las consideraciones de inicio del TARV en etapas tempranas de la infección conlleva las siguientes ventajas:

- Limita o retrasa el deterioro del sistema inmunológico, preservando la función inmune y previniendo la progresión clínica.
- La supresión de la replicación viral puede limitar la inflamación persistente que conlleva la infección, evitando el daño renal, cardiovascular y cáncer, también evidenciado en niños.
- La supresión viral temprana limita la aparición de quasiespecies potencialmente más virulentas y la presencia de resistencia antirretroviral.

Para el inicio del tratamiento deben considerarse:

- La presencia de un cuidador responsable y entrenado para la administración de los medicamentos.
- Presencia o no de comorbilidades (por ejemplo, Tuberculosis, Hepatitis B, nefropatías) a fin de ajustar las drogas a usar.
- Tolerancia de formulaciones en jarabe o tabletas según la edad.
- En adolescentes, conocimiento de la infección y razones por las que debe tomarlo a diario.

El inicio del TARV en forma temprana en el curso de la infección por VIH, incluyendo la infección primaria en el neonato, es fundamental. El control de la replicación viral en niños infectados perinatalmente puede ser lento, especialmente en los dos primeros años de la vida, donde se observan niveles de CVP elevados. El inicio del TARV durante este período, preserva la función inmune, disminuye la replicación viral y la emergencia de resistencia, mejorando la respuesta clínica del niño.

El TARV debe iniciarse en las primeras dos semanas del diagnóstico, es decir, de manera urgente en los siguientes casos:

- Lactantes menores de 1 año
- Pacientes en categoría clínica B o C
- Presencia de linfocitos CD4 < 500 células/mm³ en niños de 1 a 6 años.

- Presencia de linfocitos CD4 <200 células/mm³ en mayores de 6 años.

Esquemas ARVs recomendados

La indicación de un esquema TARV inicial **óptimo en niños y adolescentes**, define su evolución a futuro en relación con la supresión de la replicación viral, en evitar o restaurar la función inmunológica y clínicamente en impedir

la repercusión del VIH en el sistema neurológico, en preservar el desarrollo de los lactantes y en evitar la transmisión del virus en adolescentes.

Estos factores condicionan que el tratamiento de inicio en la edad pediátrica debe estar ajustado a la edad, ofreciendo disponibilidad de los mejores esquemas según la evidencia.

Tabla 1. TARV en niños

Edad	Esquema Preferido
Recién nacidos < 14 días	2 ITRN Zidovudina+lamivudina + 1 ITRNN Nevirapina
Entre 14 días y < 3 años	2 ITRN Abacavir †+lamivudina + 1 Inhibidor de proteasa/r Zidovudina+lamivudina + Lopinavir/ritonavir*
Entre 2 años y < 3 años	2 ITRN Abacavir †+lamivudina + 1 Inhibidor de Integrasa o 1 IP Zidovudina+lamivudina + Raltegravir*o Lopinavir/ritonavir
≥3 años y < 6 años	2 ITRN Abacavir+lamivudina + 1 Inhibidor de Proteasa/r Zidovudina+lamivudina + Atazanavir/ritonavir o Darunavir/ritonavir
	2 ITRN Abacavir+lamivudina + 1 Inhibidor de Integrasa Zidovudina+lamivudina + Raltegravir
	2 ITRN Abacavir+lamivudina + 1 ITRNN Zidovudina+lamivudina + Efavirenz
≥6 años y <12 años	2 ITRN Abacavir+lamivudina + 1 Inhibidor de Proteasa/r Zidovudina+lamivudina + Atazanavir/ritonavir
	2 ITRN Abacavir †+lamivudina + 1 Inhibidor de Integrasa Zidovudina+lamivudina + Dolutegravir
≥12 años y Tanner 1 o 2 ‡ (o sin caracteres de maduración sexual)	2 ITRN Abacavir/3TC o FTC + 1 Inhibidor de Integrasa Tenofovir/FTC o 3TC + Dolutegravir + Elvitegravir/COBI
	2 ITRN Abacavir/3TC o FTC + 1 Inhibidor de proteasa/r Tenofovir/FTC o 3TC + Atazanavir/ritonavir + Darunavir/ritonavir
	2 ITRN Tenofovir/FTC o 3TC + 1 ITRNN Abacavir/3TC o FTC + EFV

† Abacavir puede indicarse a partir de los 3 meses

* LPV/r no debe ser administrado a neonatos antes de una edad de fecha de última menstruación de 42 semanas y/o una edad postnatal de por lo menos 14 días. La nevirapina no se coloca como tratamiento de inicio dado inferioridad en respuesta virológica en comparación con LPV/RTV.

REINICIO DE TARV EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

En vista de que se han presentado situaciones de desabastecimiento prolongado o interrupciones no programadas de ARVs en el país, se han diseñado y discutido dichas recomendaciones en conjunto con representantes del Programa Conjunto de las Naciones Unidas para el VIH/Sida

(ONUSIDA), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Programa Nacional de SIDA/ITS (PNSIDA) del Ministerio del poder popular para la salud (MPPS) y Grupo SIDA de la Sociedad Venezolana de Infectología (SVI).

Se presentan en la siguiente tabla, los esquemas de ARVs sugeridos:

Tabla 2. Inicio y reinicio TARV (niños)

Contexto	Población	Esquema preferente	Esquema (s) alternativos
re-inicio después de interrupción de primera línea con LPV/r o INNTR	<6 años o menor de 39 kg	ABC/3TC+RAL ABC/3TC+LPV/r	ABC(o AZT)3TC+EFV*
	Mayores de 6 años o 40 kg o más	ABC(o AZT)3TC+DTG ABC(o TDF)3TC+LPV/r o ATV/r	ABC (o TDF)/3TC+EFV

Nota: considerar migración a ABC/3TC o AZT/3TC combinados, dispersables y ranurados; migración de LPV/r jarabe o granulado oral (pellets). *Para mayores de 3 años EFV.

Tabla 3. Reinicio TARV niños

Contexto	Población	Esquema preferente
Re-inicios después de interrupción de segunda línea	<3 años (2ª con LPV/r y falla previa con NNRTI)	ZDV+TDF + LPV/RTV o RALT
	3 a 10 años (2ª con IP y exposición previa a INNTR)	ZDV+TDF + RAL o DGT o LPV/r o ATV/r ZDV+TDF+DRV/r
	(2ª con EFV* y exposición previa a IP)	
	En pacientes sin opciones de INTR	ETV+RAL+DRV/r

*Riesgo potencial de resistencia a INNTR.

*DTG en mayores de 30 kg.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guidelines for Use of Antiretroviral Agent in Pediatric HIV Infection. NIH U.S 2017.
- Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. N Engl J Med. 2012;366(25):2380-2389.
- Ruel TD, Kakuru A, Ikilezi G, et al. Virologic and immunologic outcomes of HIV-infected Ugandan children randomized to lopinavir/ritonavir or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;65(5):535-541.
- Viani RM, Alvero C, Fenton T, et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 48-week results from IMPAACT P1093. Pediatr Infect Dis J. 2015.
- Wiznia A, Alvero C, Fenton T, et al. IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12-year-old HIV-infected children: 48-week results. Presented at: 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2016. Boston, MA.

CAMBIO DE TARV CON CV INDETECTABLE Y EN FRACASO TERAPÉUTICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Carga viral detectable

Falla virológica está definida como una carga viral detectable y repetida >200 copias/mm³ después de 6 meses de terapia ARV. Las causas de FV pueden ser multifactorial en los niños, pero la no adherencia representa un factor importante a evaluar, además de considerar que la dosificación sea la correcta, si existen interacciones medicamentosas que afecten su absorción y la sospecha de resistencia a los antirretrovirales.

Falla virológica sin resistencia ARV identificada

La persistencia de la viremia sin resistencia a los ARVs actuales obedece, usualmente, a la no adherencia, sin embargo, es importante descartar los factores antes descritos. Si se asegura una adecuada exposición a los ARV actuales, entonces la adherencia a los mismos debe conducir a la supresión virológica. Si se plantea investigar resistencia, es importante que el paciente reinicie el TARV actual y a las 4 semanas realizar test de resistencia (TR) si la CV permanece detectable.

Falla virológica con resistencia ARV identificada

Cuando la decisión de cambiar el TARV es necesaria, se deben tomar en cuenta 2 o preferiblemente 3 drogas completamente activas de 2 clases de ARV diferentes, basados en el TR, historia ARV previa y la probabilidad de adherencia al nuevo tratamiento.

Si el paciente falló a un esquema que contenía ITRNN, cambiar a un esquema que contenga IPs generalmente resulta efectivo. Si el fracaso es a un esquema que contenga IPs, emplear otro IP con mayor tolerancia y mayor potencia, como DRV/r, puede ser utilizado o cambiar a un INI puede ser efectivo.

Los inhibidores de la integrasa (INI) están en la palestra actual en el tratamiento del paciente pediátrico con infección VIH, siendo el más empleado Raltegravir, sin embargo, Dolutegravir se está postulando como una mejor alternativa dado a su administración de una vez al día, tabletas de pequeño tamaño y una barrera genética mayor, guardando actividad incluso en pacientes que han fallado al Raltegravir. Asimismo, esquemas

que contengan INI, IP/r y Etravirina (Esquema TRIO) han sido efectivos en pacientes pediátricos extensamente resistentes.

En el estudio NEVEREST 2 realizado en lactantes mayores (<2 años de edad) con supresión virológica quienes cambiaron de Lopinavir/ritonavir a Nevirapina, puede sostener dicha supresión virológica, así como también, mantener Lopinavir/ritonavir provee una buena adherencia y evita la resistencia a Nevirapina, siendo lo más recomendado.

El estudio NEVEREST 3 de pacientes preescolares >3 años quienes estuvieron expuesto a Nevirapina y mantuvieron Lopinavir/ritonavir alcanzando la indetectabilidad, mantuvieron dicha supresión virológica cuando se cambió de Lopinavir/ritonavir a Efavirenz.

Algunos estudios sugieren que el reemplazo de Lop/rit por un IP igual de potente (Darunavir o Atazanavir) o Inhibidor de Integrasa (Elvitegravir, Raltegravir, Dolutegravir) probablemente sería igual de efectivo, pero no ha sido estudiado directamente.

La terapia dual o monoterapia con inhibidores de la proteasa (DRV/r, LOP/r o ATV/r) o INI como Dolutegravir que son estrategias que se plantean en pacientes adultos en algunos países, se muestran aún con resultados inconsistentes en la población pediátrica, razón por la cual no se recomienda.

TARV DE INICIO EN EMBARAZADAS

Toda embarazada con infección VIH debe recibir TARV a fin de evitar la transmisión perinatal del VIH y restaurar la salud materna, estos deben ser iniciados lo antes posible.

Se debe realizar TR antes del inicio de tratamiento, si la carga viral es superior a 1 000 copias/mL (según el test disponible podría realizarse con >500 copias/mL) iniciando el TARV sin demora y realizando modificaciones, sin son necesarias, una vez obtenidos los resultados del test.

Las embarazadas con TARV previo con supresión de la carga viral deben continuar su esquema terapéutico y solo cambiar si alguno de ellos ha demostrado toxicidad como: Didanosina, Ritonavir en dosis terapéuticas o si recibe medicamentos que ha reportado riesgo de FV en embarazadas como elvitegravir/cobicistat

Para el 18 de mayo del 2018 se emana del DHHS Antiretroviral Guidelines Panel una alerta producto de la vigilancia de estudio realizado en Botswana donde en resultados parciales sobre

Tabla 4. Tratamiento antirretroviral de inicio en embarazadas

Régimen preferidos	Abacavir+ lamivudina Tenofovir+emtricitabina	+	Atazanavir/ritonavir OD
		o	
		+	Darunavir/ritonavir Raltegravir
Régimen alternativo	Zidovudina*+lamivudina	+	Lopinavir/ritonavir
		o	Efavirenz

*Análogo nucleósido Inhibidor de la transcriptasa reversa de mayor experiencia en la prevención de la transmisión vertical, sin embargo muestra toxicidad hematológica y necesita intervalo de 12 horas para su administración.

Dolutegravir en embarazadas evidencian un aumento del riesgo de alteraciones del tubo neural en neonatos nacidos de 11 558 mujeres con VIH, donde el 0,9 % (4 de 426) vs 0,1 % (14 de 11 473) con otros esquemas terapéuticos, por tal razón no se recomienda ante la indicación de inicio hasta obtener estudios definitivos. Asimismo, para el 22 de junio del 2018, la Unión Europea ha comenzado una revisión de éstos resultados preliminares de dicho estudio observacional cuyos resultados finales se dispondrán en 2019.

Si luego de iniciar TARV no se consigue supresión virológica es importante revisar la adherencia al TARV, tolerancia, interacciones medicamentosas entre otros factores y realizar TR para precisar si la causa es por resistencia e indicar el tratamiento apropiado. El cambio a INI (Raltegravir), si recibía otro esquema, ha demostrado ser efectivo en el descenso rápido de CVI por lo que puede ser un cambio conveniente, además de secuenciar a ITRN de sensibilidad no comprometida por tratamientos previos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States.
2. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(5):509-515. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133211>
3. Whitfield T, Dessain A, Taylor K, McQuillan O, Kingston M, Ajdukiewicz K. Retrospective analysis of the associations and effectiveness of performing therapeutic drug monitoring in pregnant HIV-positive women in two

large centres in Manchester. *Int J STD AIDS*. 2016.

4. Katz IT, Leister E, Kacane D, et al. Factors associated with lack of viral suppression at delivery among highly active antiretroviral therapy-naive women with HIV: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;162(2):90-99.
5. Statement on Potential Safety Signal in Infants Born to Women Taking Dolutegravir available in <https://aidsinfo.nih.gov/news/2094/statement-on-potential-safety-signal-in-infants-born-to-women-taking-dolutegravir>.
6. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9692):796-806.

ESCENARIOS CLÍNICOS: ALGORITMOS DE ACTUACIÓN

Embarazada con Infección conocida por el VIH y sin TARV previo

Iniciar profilaxis ARV de alta eficacia (TARV). Debe indicarse TARV inclusive en el primer trimestre de gestación.

Realizar una evaluación clínica, virológica e inmunológica.

Indicar profilaxis o tratamiento para las IO, en caso de tener indicación

Profilaxis primaria para *Pneumocystis jiroveci*, si el conteo de CD4 es menor de 200 células/mm³ (después del primer trimestre, para evitar toxicidad del TMP/SMS en el feto).

Profilaxis de TB: en casos con PPD mayor o igual a 5 mm debe evaluarse en conjunto con Neumonología e iniciar Isoniazida profiláctica de no tener síntomas, con control regular del funcionamiento hepático (transaminasas y bilirrubina).

Las demás indicaciones de profilaxis pueden revisarse en el Consenso de infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes adultos y niños infectados con VIH en Venezuela, PNSIDA/ITS, 2009.

Si la mujer se presenta en trabajo de parto con membranas rotas, debe evaluarse las condiciones del cuello uterino, si la dilatación cervical es mínima se debe realizar cesárea, o puede iniciarse oxitocina para disminuir el tiempo del trabajo de parto y solamente, si este progresa rápidamente, permitir el parto por vía vaginal.

Embarazada con infección conocida por el VIH y con TARV previo

Continuar el TARV independientemente del trimestre de embarazo, tomando en cuenta:

Realizar TR si la CV es mayor de 1 000 copias RNA/mL.

Si la mujer cumple esquemas y/o combinaciones de ARVs y su carga viral de VIH es indetectable, no cambiarlo.

Discutir riesgos y beneficios de los ARVs en la madre y el feto.

Independientemente del esquema elegido, cumplir AZT VIV en la culminación del embarazo, si la CV es mayor de 1 000 copias RNA/mL si no se dispone de este control de CV.

Embarazada con infección por el VIH, diagnosticada en el tercer trimestre del embarazo

Determinación de la CV y del conteo de CD4. Sin esperar estos resultados, iniciar TARV. Preferir esquemas ARVs de primera línea.

Idealmente realizar control de CV al mes de iniciado el TARV.

Independientemente del esquema seleccionado en el prenatal, cumplir AZT VIV en la culminación del embarazo, si la CV es mayor a 1 000 copias RNA/ml o sino se dispone de este control de CV. La resistencia a la AZT documentada no afecta las indicaciones para el uso de Zidovudina intraparto.

Embarazada con infección por el VIH diagnosticada en la culminación del embarazo:

Recomendar la cesárea electiva: *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, recomienda la realización de la cesárea electiva a las 38 semanas para prevenir la TV del VIH, y así evitar el inicio del trabajo de parto o la ruptura prematura de las membranas.

Usar la AZT VIV durante el intraparto, 3 horas antes de la cesárea, hasta el pinzamiento del cordón.

Sino se dispone de AZT VIV, sustituirlo por

tabletas de AZT, en una dosis inicial de 600 mg (2 tabletas) seguido de 300 mg (1 tableta) cada 3 horas hasta el pinzamiento del cordón.

Tratamiento ARV posterior a la culminación del embarazo

El puerperio, se debe considerar como una etapa para optimizar los cuidados propios de las pacientes, y en la cual los aspectos que guían su tratamiento son los correspondientes a pacientes no embarazadas. Es necesario, brindar consejería/asesoría en el puerperio acerca de la importancia de la adherencia al TARV, teniendo en cuenta que pudiera disminuir por la atención que la madre le dedica al recién nacido o por depresión postparto.

Continuar el TARV en el postparto teniendo en cuenta que la terapia actualmente es recomendada para toda mujer con VIH para disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad y la transmisión del virus. Con las ventajas adicionales de evitar el abandono del tratamiento, incluirlas en una consulta de seguimiento, evitar infección en la pareja y prevenir la TMI en próximos embarazos.

Es fundamental evitar la lactancia materna, dado que el TARV disminuye, más no elimina la TMI por leche materna. Se les debe realizar la prueba del VIH a las parejas e hijos de madres VIH positiva.

Es vital asegurar el cumplimiento del TARV en el período postparto. La simplificación de esquema de TARV (ejemplo, una vez al día) puede ser considerado, con la finalidad de favorecer adherencia al mismo, así como promover las prácticas sexuales seguras, para evitar la transmisión sexual del VIH a parejas seronegativas, y evitar embarazos no deseados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parker Robert A, Rabideau Dustin J, Sax Paul E, Tierney C, Daar E, Collier A, et al. The Impact of Medication Adherence on Virologic Failure in A5202. En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts. 2016 Abstract Number: 952.
2. Ard Kevin L, Hua L, Tierney C, Daar ES, Sax PE. Virologic Suppression With Second-Line Therapy: Does the Initial Regimen Matter? En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts. 2014 Abstract Number: 569.
3. Alsan M, Beshears J, Nguyen M, Choi J, Armstrong W, Madrian B, et al. A Commitment Contract for Virologic Suppression in Poorly Adherent HIV+ Individuals. En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts. 2016 Abstract Number: 1039.
4. Rohr JK, Ive P, Berhanu R, Shearer K, Maskew M, Long L, et al. Predictors of Time to Switch to Second Line ART after First Line Failure in Johannesburg South Africa En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts. 2014 Abstract Number: 571.
5. Shepherd BE, Jenkins C, Succi R, Machado D, Pinto J, Rouzier V, et al. Frequent Failure after Second-line art in HIV-positive Children from Latin America. En: Conference

on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, Washington 2017 Abstract number: 816.

6. Li JZ, Gallien S, Ribaud H, Heisey A, Bangsberg DR, Kuritzkes DR. Incomplete Adherence to cART Is Associated With Higher Levels of Residual HIV-1 Viremia En: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Massachusetts 2014 Abstract Number: 387.

7. DeAbreu F, Guevara N, **Sánchez E**, Sandoval M, Carballo M, Deibis L, Hernández M, et al. Guía para el Manejo del Tratamiento Antirretroviral de las Personas que Viven

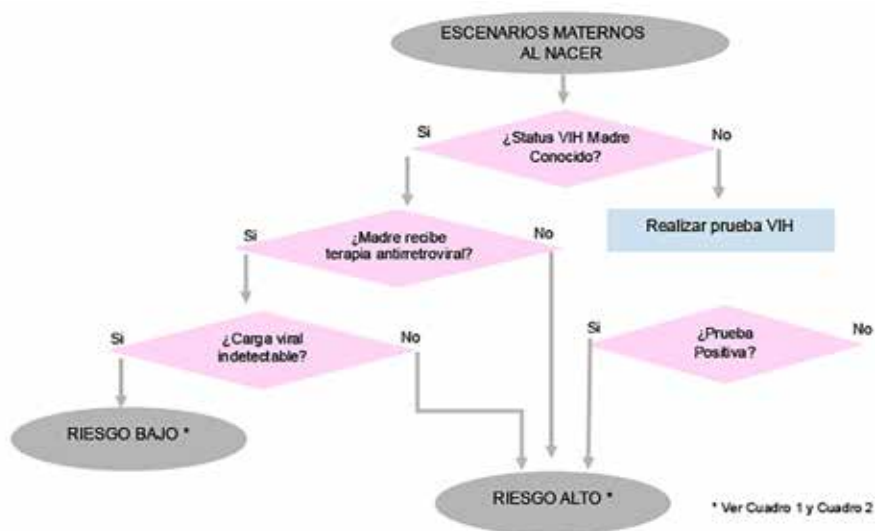
con el VIH/Sida en Venezuela. Programa Nacional de Sida/ITS. 6ª edición. 2017-2019.p.67-74.

8. Havens PL, Melvin AJ, Paul ME, Ruel TD, Hazra R, Abrams EJ, et al. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Noviembre [acceso 18/01/2018]

9. Aaron E, Abrams EJ, Anderson J, Best M, Chakraborty R, Ciaranello A, et al Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States [internet] 2018 Marzo.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH

Las recomendaciones para la prevención de la transmisión vertical dependen del riesgo de cada paciente según el escenario materno (Ver Flujoograma)



Flujoograma 1. Riesgo de transmisión vertical del VIH según escenarios maternos.

Tabla 5. Riesgo de transmisión vertical del VIH según escenario materno

RIESGO	ESCENARIO MATERNO
BAJO	<ul style="list-style-type: none"> • Madre con terapia antirretroviral antes del nacimiento y carga viral indetectable cerca del nacimiento
ALTO	<ul style="list-style-type: none"> • Madre con terapia antirretroviral antes del nacimiento y carga viral detectable cerca del nacimiento • Madre con terapia antirretroviral solo durante el nacimiento • Madre sin terapia antirretroviral antes o durante el nacimiento • Madre con infección aguda durante el embarazo o lactancia

Tabla 6. Recomendaciones de antirretrovirales para neonatos de madres con infección por VIH según riesgo de transmisión

RIESGO	RECOMENDACIONES
BAJO	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis con Zidovudina (monoterapia) ‡
ALTO	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis con Zidovudina‡ + Nevirapina‡ (3 dosis) • Tratamiento empírico§ con Zidovudina‡ + Lamivudina‡ + Nevirapina‡ (diaria)

† Iniciar en las 6-12 horas de vida – (4 semanas en riesgo bajo y 6 semanas en riesgo alto)

‡ Dosis en neonatos a término

Zidovudina: 4 mg/kg/dosis c/12 h - Lamivudina: 2 mg/kg/dosis c/12 h

Nevirapina en 3 dosis: 12 mg/dosis (1ª dosis en las primeras 48 h) - 2ª dosis a las 48 h de la 1ª - 3ª dosis a las 96 h de la 2ª)

Nevirapina en dosis diaria: < 1 semana de edad: 4 mg/kg/dosis c/12 h

1-6 semanas de edad: 6 mg/kg/dosis c/12 h

§ En neonatos de alto riesgo se puede indicar esquema con tres antirretrovirales, considerado tratamiento empírico en particular para situaciones de embarazo no controlado, sin ninguna medida de profilaxis para evitar la transmisión o con alta carga viral materna.

En el caso de los niños con alto riesgo de transmisión vertical se puede indicar 3 ARVs (Zidovudina+ Lamivudina + Nevirapina) considerado tratamiento empírico, cuando se trate de un embarazo no controlado, sin cumplimiento de ninguna medida de profilaxis para evitar la transmisión o con altas cargas virales maternas.

El neonato **no debe recibir lactancia** materna en vista del riesgo que implica la transmisión del VIH por lactancia materna, consideración aun más importante en niños con alto riesgo de transmisión del VIH.

Después de las 6 semanas de vida el neonato debe recibir profilaxis contra el *Pneumocystis jirovecci* con TMP/SMX a 150 mg/m² SC cada 12 horas 3 días a la semana en días consecutivos o interdiario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission [Internet] [actualizado 27 Mar 2018] Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>
2. Mirochnick M, Nielsen-Saines K, Pilotto JH, et al. Nelfinavir and lamivudine pharmacokinetics during the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(9):769-772. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21666540>.
3. Kilewo C, Karlsson K, Massawe A, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breastfeeding by treating infants prophylactically with lamivudine in Dar es Salaam, Tanzania: the Mitra Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(3):315-323. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344879>.
4. Taha T, Flynn P, Cababasay M, et al. Comparing maternal triple antiretrovirals (mART) and infant nevirapine (iNVP) prophylaxis for the prevention of mother to child transmission (MTCT) of HIV during breastfeeding (Bf). Presented at: 21st International AIDS Conference. 2016. Durban, SA.

Consenso de VIH-3: adherencia al tratamiento antirretroviral y consideraciones en situaciones especiales

Coordinador: Marbelys J Hernández P¹

Integrantes: Jennifer Moreno², Rafael Napoléon Guevara P³, Mario Comegna⁴, María Graciela López⁵, Elida Dapena⁶, Omar Plata⁷, Miguel Angel Navas⁵

¹Hospital "Dr. Felipe Guevara Rojas" y Centro Médico Venezuela, El Tigre, Anzoátegui. ²Hospital Universitario "Dr. Angel Larralde" y Centro Médico Guerra Méndez, Valencia, Carabobo. ³Hospital Universitario de Caracas, Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto y Clínica La Floresta, Caracas. ⁴Hospital Vargas de Caracas, Servicio de Infectología y Clínica Ávila, Caracas. ⁵Hospital "J.M de Los Ríos" y Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas. ⁶Centro Regional de Inmunología, Hospital Central, Barquisimeto, Lara. ⁷Hospital "Dr. Luis Razzetti", Barcelona, Anzoátegui.

TARV DE INICIO EN PACIENTES CON INFECCIÓN OPORTUNISTA NO TB

El momento ideal para iniciar el TARV en pacientes con IO es motivo de discusión, entre los inconvenientes de iniciar precozmente el tratamiento se acentúan las posibles interacciones, toxicidades y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (S.I.R.I).

Existen pocos estudios aleatorizados y de cohortes que hayan evaluado este tema en otras IO no-TB. El ensayo clínico aleatorizado ACTG A5164 demostró una reducción en la progresión a SIDA/muerte (OR:0,51; IC 95 %: 0,27 a 0,94) en pacientes que iniciaban TARV dentro de una media de 12 días tras el inicio del tratamiento de la IO frente a los que lo demoraban hasta una media de 45 días.

Toxoplasmosis cerebral (TC): no hay datos suficientes, algunos expertos consideran iniciar TARV de 2 a 3 semanas después del diagnóstico e inicio del tratamiento para la TC.

Criptosporidiosis, microsporidiosis, isosporiasis: el inicio del TARV es parte del manejo inicial de esta IO, no hay razón conocida para diferirlo aparte de las alteraciones en su absorción.

Pneumocistosis: se sugiere iniciar el TARV en las dos primeras semanas posterior al diagnóstico.

Criptococosis: el inicio del TARV en la meningitis criptocócica (MC) es muy controversial. El estudio

COAT (*Cryptococcal Optimal ART Timing*) realizado en África, concluyó que debe diferirse el inicio del TARV unas 5 semanas después del diagnóstico asociándose a una supervivencia significativamente mayor en comparación a los que iniciaron TARV entre 1 - 2 semanas después del diagnóstico, en especial en paciente con poca celularidad en el LCR. Otros consideran retrasar el inicio ARV a la finalización de la terapia de inducción antifúngica (2 semanas) y posiblemente hasta completar la fase de inducción/consolidación total (10 semanas). Por lo tanto, el momento de la administración del tratamiento debe considerarse entre 2 y 10 semanas después del inicio de la terapia antifúngica con las fechas de inicio precisas basadas en las condiciones individuales y la experiencia local.

El retraso en el TARV puede ser particularmente importante en aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal o en aquellos con recuentos bajos de leucocitos en el LCR. Los médicos tratantes deben estar preparados para abordar de manera agresiva las complicaciones causadas por el SIRI en estos casos.

Para las otras formas de **Criptococosis**, donde el riesgo de SIRI parece ser mucho más bajo, el momento óptimo para comenzar la TARV y la terapia antimicótica no está claro. Sin embargo, parece prudente retrasar el inicio del tratamiento antirretroviral entre 2 y 4 semanas después de

comenzar la terapia antifúngica

Histoplasmosis: deben comenzar el TARV tan pronto como sea posible, después de iniciar la terapia antifúngica. El SIRI es poco común en estos casos.

Coccidioidomicosis: En estos pacientes, el SIRI se ha notificado con poca frecuencia por lo que no se recomienda retrasar el inicio de los ARV.

Herpes Simple: en la mayoría de los casos, el HSV orolabial no debe influir en la decisión sobre cuándo comenzar TARV. El HSV cutáneo o en mucosas de curso crónico que sea refractario a la terapia y los casos viscerales o diseminados de HSV (que son poco frecuentes) son indicaciones para acelerar el inicio del TARV.

Herpes Zoster: Un episodio no complicado de herpes zoster en una persona infectada por el VIH no es una indicación para iniciar TARV ni es una indicación para diferir el TARV. El inicio de la TARV debe considerarse en las complicación de la enfermedad del VZV, por ejemplo retinitis aguda necrotizante (PORN) y/o encefalitis.

Herpes Virus tipo 8 y Sarcoma de Kaposi (SK): el TARV es la principal terapia en el SK y en dicho caso debe iniciarse el TARV de inmediato.

Citomegalovirus: El daño visual causado por complicaciones del SIRI, como el edema macular, puede ocurrir en pacientes que tienen retinitis activa por CMV y en aquellos que han tenido retinitis por CMV en el pasado.

La mayoría de los expertos no retrasarían el TARV más de 2 semanas después de comenzar la terapia anti-CMV para la retinitis. El SIRI es una preocupación particular con cualquier enfermedad neurológica, incluida la encefalitis por CMV, ventriculitis y radiculitis.

En estos casos, la mayoría de los expertos no diferirían el inicio del TARV más de 2 semanas, aunque es necesario un juicio clínico basado en casos individuales.

Hepatitis B: En las personas tratadas con supresión de la replicación viral sostenida aumenta la supervivencia y disminuye el riesgo de desarrollo de cirrosis, hepatocarcinoma o necesidad de trasplante hepático. Los análogos de nucleótidos hasta ahora empleados para tratar el VHB (tenofovir, entecavir, emtricitabina, lamivudina, adefovir, telbivudina) tienen también actividad frente al VIH, por lo que pueden desarrollar mutaciones de resistencias en el VIH si se utilizan en monoterapia.

El TARV debe incluir drogas con actividad contra el VIH y VHB, y se recomienda para todos los pacientes con coinfección independientemente del conteo de CD4 un esquema que incluya al menos dos ARVs activos contra el VHB, preferiblemente

TDF + FTC o 3TC, sin importar el nivel de ADN-VHB. Y se debe evitar la administración prolongada de lamivudina o emtricitabina como único medicamento activo contra el VHB.

Hepatitis C: El esquema de ARVs y los parámetros de monitorización para pacientes coinfectados con VIH/VHC son similares a los recomendados para pacientes no infectados con VHC. La progresión de la enfermedad hepática es más rápida en las personas VHC coinfectados por el VIH (dos veces más riesgo de cirrosis), particularmente en personas con conteo de linfocitos CD4 bajos (≤ 350 céls/mm³).

El inicio del TARV y el control de la replicación viral del VIH disminuyen la progresión de la enfermedad hepática por VHC. Por ello, el TARV se debe iniciar en las personas coinfectadas, para mantener control de la replicación viral y una adecuada situación inmunológica. El éxito del tratamiento de la hepatitis también puede mejorar la tolerabilidad del TARV, reduciendo el riesgo de hepatotoxicidad.

La elección del TARV debe guiarse por el esquema del tratamiento del VHC, considerando las posibles interacciones farmacológicas y las toxicidades superpuestas. Las interacciones farmacológicas tienen especial relevancia en los pacientes y aunque no disponibles en el país, es necesario conocer que los agentes antivíricos directos (AAD: Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir y Daclatasvir) presentan interacciones farmacocinéticas significativas con los ITRNN y los IP/r, que requieren ajuste de dosis o contraindican su coadministración, resaltando como excepción al sofosbuvir.

Candidiasis: no hay evidencia de que el TARV deba demorarse hasta que se haya completado el tratamiento para la candidiasis.

Bartonelosis: los pacientes sin ARVs y con *Bartonella* en SNC o con lesiones oftálmicas deben tratarse con doxiciclina y rifampicina durante 2 a 4 semanas antes de iniciar el TARV.

Papiloma Humano (VPH): no hay ninguna razón para considerar la enfermedad oral, anal o genital relacionada con el VPH en la decisión de si iniciar o no el TARV.

Micobacterias no-TB: Mycobacterium avium (MAC): El TARV debe iniciarse tan pronto como sea posible después de las primeras 2 semanas de iniciar la terapia antimicobacteriana en pacientes con enfermedad diseminada de MAC que no han sido tratados previamente o que no reciben TARV.

Infecciones bacterianas, respiratorias como entéricas: en ambas no se recomienda retrasar el inicio del TARV.

Malaria: se recomienda no diferir la iniciación de TARV una vez que los pacientes se hayan recuperado de la fase aguda de la malaria.

Leismaniasis: el TARV debe iniciarse tan pronto como los pacientes puedan tolerarlo.

Chagas: no existe una contraindicación conocida para comenzar el TARV tan pronto como sea posible.

TARV DE INICIO EN PACIENTES CON TB

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* es una de las infecciones más frecuentes en las personas que viven con VIH (PVV), y provoca una elevada mortalidad, por lo que por regla general en todo paciente debe descartarse la presencia de TB y en toda persona con TB debe descartarse la infección por el VIH.

Las consideraciones más importantes son las siguientes:

- En paciente con TB latente, con PPD mayor de 5 mm debe recibir tratamiento profiláctico anti TB, según las normas del Programa Integrado de Tuberculosis del MPPS, y recibir TARV.
 - El Tratamiento anti TB se cumplirá según las pautas nacionales, la duración del mismo podría prolongarse en situaciones especiales y previa discusión con los encargados del Programa Nacional.
 - En las PVV con tuberculosis activa, si el valor de linfocitos T CD4 es menor de 50 células/mm³, se iniciará el TARV durante las primeras dos semanas del tratamiento anti TB o cuando la tolerancia del paciente lo permita.
 - En las PVV con tuberculosis activa, si el valor de los linfocitos T CD4 es mayor a 50 células/mm³, el TARV se iniciará preferiblemente después de finalizado la primera fase del tratamiento anti-TB, a menos que priven otras consideraciones que obliguen a adelantar el TARV.
 - En los pacientes que reciben TARV y tratamiento anti TB, siempre debe de tenerse en consideración la posibilidad de que aparezca un síndrome de reconstitución inmunológica (SIRI).
- f) Los esquemas de ARVs preferentes en los PVV con Tuberculosis, son los siguientes:**
- EFV +TDF-FTC.
 - RAL +TDF-FTC.
 - Dolutegravir a dosis de 50 mg BID + TDF-FTC

Los IP y la Rifampicina, no deben utilizarse por la interacción farmacológica inadecuada entre estos fármacos, la rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de los IP, lo que

podría comprometer la eficacia del TARV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guidelines for the Prevention and treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. AIDSinfo. 2018.
- Documento de consenso de GeSIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana; 2018, España.
- David R, David B. Meya, et al. Timing of Antirretroviral Therapy after diagnosis of Cryptococcal Meningitis. The New England Journal of Medicine. 2014;2487-2498.
- Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV-1 Research (COHERE) Group. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL. Clin Infect Dis. 2010;51(5):611-619.
- Miro JM, Murray HW, Katlama C. Toxoplasmosis. En: Dolin R, Masur H, Saag MS, editores. AIDS Therapy. Third ed. New York, New York: Churchill Livingstone; 2008.p.659-681.
- Cama V, Gilman RH, Vivar A, et al. Mixed Cryptosporidium infections and HIV. Emerg Infect Dis. 2006;12(6):1025-1028.
- Sriaroon C, Mayer CA, Chen L, Accurso C, Greene JN, Vincent AL. Diffuse intra-abdominal granulomatous seeding as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome associated with microsporidiosis in a patient with HIV. AIDS Patient Care STDS. 2008;22(8):611-612.
- Madeddu G, Laura Fiori M, Stella Mura M. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. Curr Opin Pulm Med. 2010;16(3):201-207.
- Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al. Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus infected patients with fever. Clin Infect Dis. 2003;37(4):559-566.
- Patel PK, Erlandsen JE, Kirkpatrick WR, et al. The Changing Epidemiology of Oropharyngeal Candidiasis in Patients with HIV/AIDS in the Era of Antiretroviral Therapy. AIDS Res Treat. 2012;2012:262471.
- Baddley JW, Sankara IR, Rodriguez JM, Pappas PG, Many WJ, Jr. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;62(2):151-156.
- Masannat FY, Ampel NM. Coccidioidomycosis in patients with HIV-1 infection in the era of potent antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2010;50(1):1-7.
- Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol. 2002;133(1):48-61.
- Gebo KA, Kalyani R, Moore RD, Polydefkis MJ. The incidence of, risk factors for, and sequelae of herpes zoster among HIV patients in the highly active antiretroviral therapy era. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40(2):169-174.
- Ministerio del Poder Popular de Salud. Programa Nacional de Eliminación de la Malaria. Pautas de tratamiento en casos de malaria. Tratamiento de la Malaria no complicada y grave en paciente VIH. 2017.
- World Health Organization. World Malaria Report 2015.

17. Mathur P, Samantaray JC, Vajpayee M, Samanta P. Visceral leishmaniasis/human immunodeficiency virus co-infection in India: The focus of two epidemics. *J Med Microbiol.* 2006;55(Pt 7):919-922.
18. Certad G, Arenas-Pinto A, Pocaterra L, et al. Isosporiasis in Venezuelan adults infected with human immunodeficiency virus: Clinical characterization. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;69(2):217-222.

FACTORES QUE CONDICIONAN EL ÉXITO DEL TARV

Adherencia ARV: Los estudios realizados muestran que entre un 20 % y un 50 % de los pacientes con TARV activo presentan una adherencia inadecuada al mismo.

La adherencia al tratamiento no es un objetivo en sí misma, aunque si lo es, la eficacia terapéutica, medida por parámetros clínicos y biológicos (CVP y CD4) que están en relación también con la prevención de la aparición de resistencias a los ARVs.

Existen estudios que encuentran una relación directa entre la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, las intervenciones a efectuar, deben estar dirigidas a mejorar la calidad de vida, lo que presumiblemente sólo puede conseguirse con un abordaje multidisciplinario e individualizado. Es de tener en cuenta que, el TARV presenta todos los factores que dificultan la adherencia: más de un fármaco; muchas veces, más de una toma al día, presencia de efectos adversos y tratamientos prolongados, por lo cual, alcanzar el objetivo de un cumplimiento óptimo representa un auténtico desafío para el paciente y para el personal de salud.

La adherencia es la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del TARV, que permita mantener el cumplimiento riguroso del mismo con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral.

La adherencia a corto y largo plazo es el resultado de un proceso complejo que se desarrolla a través de diferentes etapas: la aceptación del diagnóstico, la percepción de la necesidad de realizar el tratamiento de forma correcta, la motivación para hacerlo, la disposición y entrenamiento de habilidades para realizarlo, la capacidad de superar las barreras o dificultades que aparezcan, y el mantenimiento de los logros alcanzados con el paso del tiempo.

Los estudios realizados con los primeros

TARV, permitieron afirmar que la máxima eficacia necesitaba una adherencia prácticamente perfecta, de forma clásica superior al 95 %. Estudios recientes sugieren que con niveles menores de cumplimiento, 85 %, pueden conseguirse los objetivos terapéuticos.

Los factores relacionados con la adherencia inadecuada pueden clasificarse en 3 grupos:

Los relacionados con el individuo, con el TARV y con el equipo de salud.

En los relacionados con el individuo están: la ausencia de soporte social o familiar, nivel socio económico bajo, escaso nivel educativo, no disponer de vivienda, uso activo de drogas, alcoholismo, depresión, comorbilidad psiquiátrica, conocimientos y creencias acerca del tratamiento, edad, sexo, desconfianza (sobre eficacia del tratamiento), hostilidad (hacia los profesionales), vergüenza (estigma social), temor (efectos adversos), fatalismo (pesimismo sobre la evolución de enfermedad), sensación de invulnerabilidad, baja percepción de autoeficacia, insatisfacción con la atención sanitaria.

En los relacionados con el equipo de salud están: poco interés por el tema, estilo en la comunicación (directivo / interactivo), relación médico paciente, actitud (distante/cordial), accesibilidad (consulta de dudas o problemas), presencia de prejuicios, disponibilidad de recursos.

En los relacionados al tratamiento están: número de medicamentos, frecuencia de dosificación, restricciones alimentarias, efectos adversos, intrusividad en el estilo de vida, y tipo de tratamiento.

Los métodos para evaluar la adherencia pueden clasificarse en directos e indirectos. El método directo consiste en medir concentraciones plasmáticas de los ARVs, pero esto es costoso y presenta baja especificidad. Entre los métodos indirectos están: la valoración del personal sanitario, registro de dispensación y cuestionarios, entre otros.

Existen estrategias para mejorar la adherencia al TARV, donde son valiosas: el apoyo y ayuda al paciente, estrategias de intervención, y estrategias en la pauta terapéutica, con un papel primordial, la simplificación y la observación directa de la toma de tratamiento en situaciones especiales.

Finalmente es importante resaltar que la adherencia al tratamiento en el paciente pediátrico va a depender exclusivamente del cuidador del mismo siendo más difícil de abordar por la escasez de medicación pediátrica, y el mal sabor de las drogas.

La tolerabilidad depende de aspectos relacionados con la toma del ARV (número y tamaño de las tabletas), efectos secundarios inmediatos o tardíos y factores relacionados con el paciente (edad, sexo, situación clínica y expectativas respecto al tratamiento).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Polo R. Recomendaciones para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Gesida y PNSIDA/MPPS (Actualizada junio 2008).
2. Pautas de tratamiento antirretroviral en Venezuela, PNSIDA, MPPS. 5ª edición. 2014-2016.
3. VIH en España. Políticas para una nueva gestión de la cronicidad, más allá del control de la viremia. 2017. www.fgcasal.org.
4. Documento de consenso de Adherencia de Gesida/PNS sobre TARV, 2018.

PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN (PREP)

La **profilaxis preexposición (PrEP)**, es una estrategia aplicada con la finalidad de prevenir la transmisión del VIH en personas seronegativas, con alto riesgo de contraer la infección.

La pauta actual aprobada consiste en la utilización de la coformulación de Tenofovir Disoproxil Fumarato + Emtricitabina (TDF/FTC 300 mg/200 mg) en una dosis diaria, previo a la exposición al virus.

La PrEP proporciona un alto nivel de protección frente al VIH, pero no protege contra otras ITS y se debe utilizar junto a la implementación de un conjunto de medidas preventivas, incluyendo el uso de preservativos, que deben aplicarse para lograr la disminución de conductas de riesgo y para fomentar una mejor adherencia a la terapia.

Resulta fundamental la aplicación de criterios de selección por parte del especialista, que permitan una adecuada identificación de las personas en alto riesgo. En resumen, se considera que **la PrEP puede estar recomendada en las siguientes circunstancias:**

- Hombres VIH negativos que tienen sexo con hombres (HSH) y personas transgénero, que se consideren en alto riesgo de contraer VIH.
- Hombres y mujeres heterosexuales VIH negativos evaluados clínicamente y que se consideren en alto riesgo de contraer el VIH.
- Personas con parejas estables infectadas por VIH (parejas serodiscordantes)
- Infección de transmisión sexual reciente.

Tabla 1. Recomendaciones de Control y Seguimiento Clínico

1. Antes de iniciar la PrEP se debe descartar la infección por el VIH, realizar cribado de ITS, serologías de virus de la hepatitis, análisis de sangre y orina, prueba de embarazo.
2. Después de iniciar la PrEP debe realizarse cada 3 meses el VIH ELISA, cribado de ITS, análisis de sangre y orina y prueba de embarazo.
3. Monitorear presencia de efectos adversos de los ARVs y las posibles interacciones medicamentosas que favorezcan la disfunción renal.
4. Monitorear y reforzar la adherencia en cada visita de seguimiento de la PrEP.
5. Orientar e insistir en la reducción de riesgos antes de iniciar la PrEP y después de iniciarla, en cada visita de seguimiento.
6. Suspender la PrEP en casos de abandono del seguimiento, mala adherencia, efectos adversos graves, desaparición de las prácticas de riesgo o adquisición de infección por el VIH.

PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN (PPE)

La PPE puede ser una medida secundaria para prevenir la infección por el VIH cuando la prevención primaria ha fallado. La PPE se aconseja en personas con una exposición de riesgo al virus del VIH esporádica y excepcional.

PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN OCUPACIONAL O LABORAL

El término hace referencia a la exposición del trabajador de salud (TS) a sangre y fluidos corporales, que lo colocan en riesgo de adquirir el VIH. El riesgo de transmisión depende de múltiples factores, como son: la situación serológica del trabajador, el tipo de exposición, la cantidad de virus presente en el inóculo y el estado virológico de la fuente, así como del tiempo transcurrido desde la exposición.

Tipos de exposición

- **Parenteral:** Percutánea por punción, heridas o laceraciones con aguja o instrumento cortante contaminado con sangre u otro fluido corporal (riesgo 0,3 %); exposición de mucosas (sobre todo oral – conjuntival) a fluidos corporales el riesgo se reduce a 0,09 %, y contacto de piel no intacta con sangre u otro fluido corporal (riesgo desconocido).
- **Cutánea:** contacto directo de piel sana con sangre o fluidos corporales.

Tabla 4. Riesgo estimado de infección tras exposición sexual con fuente VIH+, sin uso de preservativo, rotura o mal uso del mismo

Riesgo considerable (0,8-3 %)	Riesgo bajo (0,05-0,8 %)	Riesgo mínimo (0,01-0,05 %)	Riesgo despreciable/nulo (< 0,01%)
Recepción anal con eyaculación	Recepción vaginal con o sin eyaculación. Recepción anal sin eyaculación	Sexo orogenital sin eyaculación Sexo orogenital femenino	Besos Caricias Masturbación
Compartir jeringas o agujas usadas. Pinchazo profundo o con abundante sangrado con jeringa, de forma inmediata tras uso por fuente desconocida	Penetración anal Penetración vaginal Sexo orogenital con eyaculación Uso de jeringa de origen desconocido. Pinchazo superficial tras uso por caso fuente. Contacto abundante con sangre de la fuente con mucosas del sujeto afectado.		Contacto con secreciones con piel íntegra Compartir resto de material de inyección (recipiente, cuchara, algodón, filtro, etc.) Pinchazo accidental con poco sangrado con aguja de jeringa de procedencia desconocida

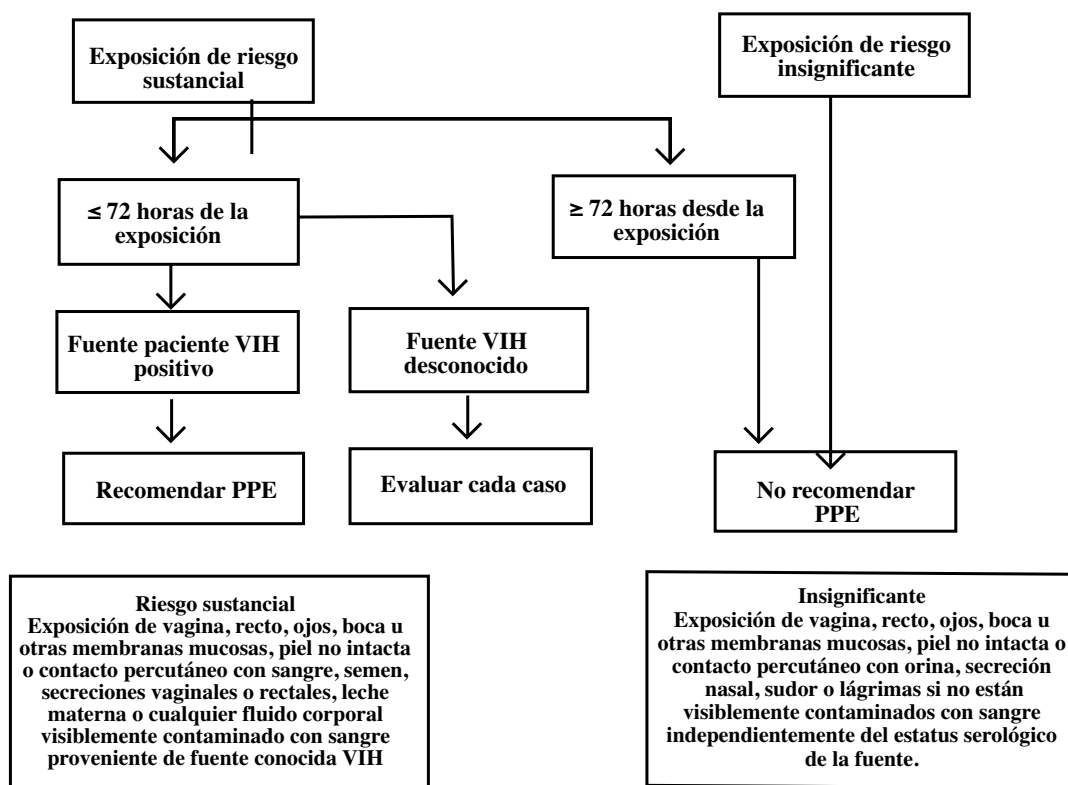


Figura 1. Evaluación de la exposición no ocupacional al VIH y posible tratamiento.

Tabla 5. Recomendaciones Generales en PPE

➤	Cumplir las recomendaciones generales indicadas previamente en la PPE ocupacional.
	En PPE no ocupacional se deben asociar las siguientes recomendaciones:
➤	En exposición sexual si la fuente VIH ha documentado niveles recientes indetectables de carga viral, podría considerarse no recomendar PPE (individualizar cada caso según criterio del especialista en VIH).
➤	Descartar la infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> y <i>Neisseria gonorrhoeae</i> en caso de exposición sexual, al momento del evento y seguimiento entre las 4 y 6 semanas posteriores. -Tomar muestra para procesar test de amplificación de ácidos nucleicos. En caso afirmativo realizar control a las 6 semanas posteriores al tratamiento. -En hombres que reporten coito insertivo vaginal, anal, o sexo oral, tomar muestra de hisopado uretral. -En mujeres con reporte de coito receptivo vaginal, muestra de hisopado vaginal y endocervical. -En hombres y mujeres con reporte de coito receptivo anal, muestra de hisopado rectal. -En mujeres y hombres con reporte de sexo oral receptivo realizar hisopado orofaríngeo para el descarte de infección por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .
➤	VDRL al momento del evento, entre las 4-6 y 24 semanas posteriores.
➤	Prueba de embarazo al momento del evento y repetir entre las 4-6 semanas posteriores.
➤	Aconsejar anticoncepción de emergencia si exposición sexual.

Tratamiento farmacológico

Las pautas de elección para la PPE consisten en la combinación de 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/

nucleótidos (ITRN) asociados a un tercer fármaco antirretroviral de otra familia (INI, IP/r, ITRNN).

Tabla 6. Pautas preferente y alternativo en PPE

PREFERENTE	ITRN: Tenofovir (TDF) 300mg + Emtricitabina (FTC) 200 mg. Coformulación 1 comprimido OD. + INI: Raltegravir 400 mg BID.
ITRN ALTERNATIVO	Zidovudina/Lamivudina (AZT/3TC)300 mg/150 mg BID
IP/r ALTERNATIVO	Darunavir/ritonavir (DRV/r 800/100 mg)/día. o Atazanavir/ritonavir (ATV/r 300/100 mg/día) o Lopinavir/ritonavir (LPV/r 200 mg/50 mg) 2 comp BID
INI ALTERNATIVO	Dolutegravir 50 mg 1 comprimido diario.

Con otros INI, como Elvitegravir/Cobicistat (EVG/COBI), todavía no existe suficiente experiencia, por lo que en la actualidad se deben considerar solo como fármacos alternativos. Entre los ITRNN por su mejor tolerancia, Rilpivirina (RPV) y Etravirina (ETR) podrían ser una alternativa.

En los casos en que el paciente fuente tenga resistencias conocidas o sospechadas (fracasos

virológicos previos) a alguno o varios fármacos de las pautas recomendadas, se recomienda consultar con especialista para seleccionarla pauta más adecuada, sin que ello suponga una demora en el inicio de la PPE.

Tabla 7. Profilaxis para ITS

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriaxone 250 mg IM dosis única + Azitromicina 1 gr VO dosis única.
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina 1 g VO dosis única ó Doxiciclina 100 mg BID por 7 días.
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Metronidazol 2 g VO dosis única ó Tinidazol 2 g VO dosis única.
Hepatitis B	Conocer el estado de la fuente y el estado de inmunidad del expuesto y vacunar o utilizar gammaglobulina anti-VHB en caso necesario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Disponible en URL:
2. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2018). Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida.
3. European AIDS Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. (Version 9, Octubre 2017).
4. Guía de tratamiento antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA en Venezuela. Programa Nacional de Sida/Its. 5ª edición. 2014-2016.
5. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, et al. Dual therapy with darunavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with darunavir and ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine for maintenance of HIV-1 viral suppression: Randomised, open label, non-inferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 trial. Clin Infect Dis. 2017.
6. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBI-DIP): A multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. The Lancet HIV. 2017.
7. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, et al. Phase III SWORD 1 & 2: Switch to DTG+RPV maintains virologic suppression through 48 weeks. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2017; Seattle, WA.
8. McComsey G, Gonzalez-Garcia J, Lupo S, et al. Substudy 202094 of SWORD 1 & SWORD 2: switch from TDF containing regimen to DTG+RPV improves bone mineral density and bone turnover markers over 48 weeks 9th IAS, Paris, France France, July 23-26, 2017; abstract TUPDB0205LB.
9. Wijting I, Rokx C, Boucher C, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV-1: A randomized clinical trial. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2017; Seattle, WA.
10. Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC (GeSIDA). Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España.
11. Documento de consenso para la Profilaxis Preexposición al VIH en España. Plan Nacional sobre el Sida, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2018.
12. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet Lond Engl. 2016;387(10013):53-60.

Consenso higiene hospitalaria

Coordinadores: Manuel Figuera Esparza¹, Lisbeth Aurenty²

Integrantes: Christopher Beja², Yrene Vasquez³, Luis Blanco Dominguez⁴, Mayli Carnevale Teran⁵,
María Isabel Santana⁵, Gianmary Miozzi⁶, Aldoaneth Leiva⁷

¹Medicina interna e infectología. Instituto Médico La Floresta. Caracas. ²Pediatría e infectología. Hospital de Niños JM de Los Ríos. Caracas. ³Medicina interna e infectología. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas. ⁴Cirujano General y Laparoscópico. Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez y Cruz Roja Seccional Carabobo. Valencia. ⁵Pediatría e infectología. Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga. Barquisimeto. ⁶Medicina Interna e Infectología. Instituto Docente de Urología, Instituto de Especialidades Quirúrgicas Los Mangos. Valencia. ⁷Medicina Interna e Infectología. Hospital San Juan de Dios. La Serena. Chile.

ESTRUCTURA

- 1) Higiene Hospitalaria Relacionado al Trabajador de la Salud:
 - a) Precauciones y procedimientos en el trabajador de salud.
 - b) Higiene de las manos y equipo de protección personal (EPP).
 - c) Precauciones basadas en la transmisión.
 - d) Manejo de la exposición a fluidos de riesgo biológico.
 - e) Lopcimat para el trabajador de salud.
 - f) Comité de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (IAAS).
- 2) Microbiología en el Ambiente Hospitalario:
 - a) Microorganismos epidemiológicamente importantes en IAAS.
 - b) Toma y transporte de muestras de laboratorio
- 3) Higiene Hospitalaria Relacionado al Ambiente Hospitalario:
 - a) Limpieza hospitalaria.
 - b) Protocolo de esterilización del material médico quirúrgico.
 - c) Manejo de los desechos hospitalarios.
- 4) Higiene Hospitalaria Relacionado con los Servicios hospitalarios:
 - a) Higiene hospitalaria en el servicio de alimentación.
 - b) Lavandería hospitalaria.
 - c) Construcción y remodelación hospitalaria.
 - d) Manejo de los cadáveres en el ambiente hospitalario.

1. Higiene hospitalaria relacionado al trabajador de la salud

PRECAUCIONES Y PROCEDIMIENTOS EN EL TRABAJADOR DE SALUD

- **PRECAUCIONES ESTANDAR:** medidas básicas y universales que busca evitar el contagio del personal de salud, y la transmisión cruzada de patógenos del personal a otros.
- **PRECAUCIONES ESPECÍFICAS:** procedimientos y aislamiento de pacientes con infecciones altamente contagiosas o por agentes con alta resistencia, o de riesgo elevado.
- **AISLAMIENTO EN COHORTE:** separación en un mismo espacio de varios pacientes infectados por una misma patología, durante el período de transmisibilidad de la infección.

HIGIENE DE LAS MANOS

Medida de prevención de gran importancia en la reducción de infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS), que debe ser siempre realizada antes y después del contacto directo con cada paciente, antes y después de cualquier procedimiento, antes de colocarse y después de quitarse los guantes, después de la exposición a fluidos corporales, o después del contacto con superficies ambientales o el entorno de pacientes. Tiene mayor efectividad en correlación

al cumplimiento, técnica adecuada, y el tiempo establecido. Entre los métodos habituales están:

- Lavado de manos (agua y jabón simple).
- Antisepsia de manos (lavado de mano con uso de jabón antiséptico).
- Frotación antiséptica de manos (usualmente con gel de alcohol al 60 % a 95 %).
- Lavado antiséptico quirúrgico (técnica de antisepsia del personal previo a cirugía).

EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL (EPP)

Artículos y elementos de vestimenta usados para protección de barrera del personal de salud. El uso de los distintos elementos dependerá del tipo de procedimiento y riesgo inherente.

- Guantes descartables de uso individual (contacto con sangre, mucosas fluidos, lesiones).
- Protección ocular o protector facial (protege contra salpicaduras, secreciones o aerosoles).
- Bata impermeable descartable (uso en procedimientos con riesgo de contaminación).
- Máscara (el tipo de máscara dependerá del tipo de riesgo de transmisión aérea).

PRECAUCIONES BASADAS EN LA TRANSMISIÓN

Precauciones de transmisión por contacto: en pacientes infectados o colonizados por agentes potencialmente transmisibles por contacto con alto riesgo epidemiológico, difícil tratamiento o resistencia (Ej.: bacterias multi resistente, influenza en fómites).

- Aislamiento individual o en cohorte. Uso del EPP, higiene de manos, guantes y bata.

Precauciones de transmisión aérea por gotas: (> 5 micras) generadas por el paciente al toser, estornudar, hablar, o algunos procedimientos. (Ej.: meningococo, difteria, influenza).

- Aislamiento individual o de cohorte. Uso individual del EPP, y mascarilla quirúrgica.

Precauciones de transmisión aérea por microgotas: (< 5 micras) (Ej: TBC, sarampión).

- Aislamiento individual en cuarto cerrado, presión negativa y antesala, o en su defecto habitación con puerta cerrada y ventanas abiertas. Uso del EPP descartable y máscara N95.

Otras precauciones: En caso de alto riesgo es importante considerar adicionalmente:

- Restricción de visitas, ampliar las medidas de protección individual, y a otros trabajadores.
- Evitar movilidad del paciente fuera de su área, y tener recursos necesarios de uso

exclusivo para el paciente como tensiómetro, estetoscopio, termómetro, entre otros.

- Mantener los protocolos de manejo de desechos de riesgo biológico.

MANEJO DE LA EXPOSICIÓN A FLUIDOS DE RIESGO BIOLÓGICO

El trabajador sanitario está sujeto a riesgos de contagio para VIH, hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC), ante la posibilidad de contacto con sangre o fluidos biológicos. La exposición de mayor riesgo es la parenteral (percutánea por punción con aguja hueca, heridas o laceraciones con instrumento cortante), y en menor grado exposición de mucosas, contacto de piel no intacta, y contacto directo de piel sana con sangre o fluidos corporales. En el contexto de VIH, los fluidos con mayor riesgo son la sangre, semen, secreciones vaginales y leche materna.

Lesión riesgo bajo: superficial, pinchazo con aguja de sutura, salpicadura de gotas.

Lesión riesgo alto: lesión amplia, pinchazo profundo, con gran cantidad de sangre o fluidos; salpicadura amplia; sangre recién extraída y visible en el dispositivo o aguja.

Medidas pre-exposición: educación y vacunación del personal, uso de los EPP y precauciones universales, adecuadas técnicas en procedimientos, buen manejo de agujas y material cortante. Cada centro debe establecer sus protocolos de actuación, evaluación, registro y seguimiento.

Medidas post-exposición: evaluación de la exposición, valoración del riesgo por infectología o comité de accidentes laborales en las dos primeras horas tras la exposición. Se deben seguir los protocolos establecidos de actuación, en especial en caso de riesgo para VIH, VHB y/o VHC.

Sobre el paciente fuente: solicitar estudios para VIH, HBV y HCV. En caso de VIH + estimar riesgo en base a toma o no de tratamiento antirretroviral, supresión o falla virológica, el grado de inmunidad o presencia de enfermedad avanzada, y resistencia viral. En caso de hepatitis B se debe establecer actividad o no de infección con antígeno de superficie y antígeno e de HB.

Sobre el trabajador expuesto: en caso de exposiciones de mucosas con fluidos corporales, lavar el área con abundante solución fisiológica o agua. En accidentes en piel y percutáneos adicional al lavado con agua y jabón, se puede usar antisépticos, evitando otros productos irritantes o maniobras agresivas. Se deben realizar estudios serológicos de base (VIH, VHB, VHC), para despistaje inicial y posterior seguimiento. En caso de exposición por VHB

se debe delimitar vacunación del trabajador, y adecuada inmunogenicidad con anti-HBs > 10 UI/mL.

PROFILAXIS POST EXPOSICIÓN (PPE)

- **VIH:** No se indica PPE en caso de riesgo ausente según tipo de exposición y fuente. En riesgo bajo o moderado se indica PPE con esquema básico de antirretrovirales, mientras que en riesgo alto se da un esquema ampliado en base a protocolos. Se inicia en las primeras 72 horas, hasta 4 semanas de duración. Hasta que se descarte seroconversión debe mantenerse otras recomendaciones preventivas (uso de preservativo, no donar sangre, suspender lactancia).
- **Hepatitis B:** en caso de fuente con infección activa y trabajador no vacunado o sin respuesta inmune se debe aplicar inmunoglobulina HB vía IM, más esquema completo de vacunación. En caso de bajo riesgo o negativos para VHB en trabajadores no vacunado se debe iniciar vacunación; y en los trabajadores vacunados con adecuada inmunogenicidad no se realiza PPE
- **Hepatitis C:** No se realiza PPE. Si a las 48 horas la serología del trabajador es negativa, se recomienda un estudio molecular de ARN VHC en > de 3 semanas o serología en > de 6 meses y si está negativa no se realizan más estudios. Mientras que, en caso de positividad previa o seroconversión posterior del trabajador, se debe canalizar la evaluación especializada para delimitar seguimiento y tratamiento en caso de persistir positivo ARN VHC por > 6 meses.

LOPCYMAT PARA EL TRABAJADOR DE SALUD

El Ministerio del Poder Popular para el Trabajo y Seguridad Social (MPPTSS) y el Instituto Nacional de Prevención, Salud y Seguridad Laborales (INPSASEL), deben vigilar el cumplimiento de las condiciones de seguridad, salud y bienestar laboral; más la promoción de la salud de los trabajadores, prevención de enfermedades profesionales y accidentes de trabajo; la atención, rehabilitación y reinserción; y el establecer las prestaciones por los daños que ocasionen enfermedades ocupacionales y accidentes de trabajo; en base a lo establecido en la Ley Orgánica de Prevención, Condiciones y Medio Ambiente de Trabajo (LOPCYMAT), y la Ley Orgánica del Trabajo de las Trabajadoras y los Trabajadores (LOTTT).

En todo centro de trabajo, establecimiento, unidad de las diferentes empresas, e instituciones

públicas o privadas, debe constituirse un Comité de Seguridad y Salud Laboral, órgano paritario y colegiado de participación, destinado a la consulta regular y periódica de las políticas, programas y actuaciones en materia de seguridad y salud en el trabajo. Debe existir delegados de prevención, elegidos por los trabajadores, que los representarán ante el Comité de Seguridad y Salud Laboral; junto a mismo número de representantes de la parte empleadora.

COMITÉ DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN DE SALUD (IAAS)

La prevención y reducción de las IAAS constituye una responsabilidad de todos los involucrados y relacionados con la atención de salud; incluyendo tanto al personal asistencial, como el de áreas administrativas, limpieza, mantenimiento, almacenaje, suministros, entre otros. Los programas de control de infecciones son eficaces, siempre y cuando sean integrales, adaptados al entorno, comprendan actividades de vigilancia epidemiológica, control y prevención de las IAAS, en base a riesgos específicos, organizando los recursos y materiales disponibles, con el fin de orientar las medidas de prevención y control de infecciones, proporcionando servicios de calidad y con una razón costo/beneficio favorable.

El comité debe establecer las directrices, los métodos de capacitación teórica y práctica del personal, evaluación y seguimiento de indicadores básicos de resultados, proceso y estructura. Se debe estimular la generación de una cultura integral y multidisciplinaria de prevención y seguridad. Adicionalmente se debe incorporar un programa de uso apropiado de antimicrobianos, higiene de manos, y otras estrategias de vigilancia, prevención y promoción.

2. Microbiología en el ambiente hospitalario MICROORGANISMOS EPIDEMIOLOGICAMENTE IMPORTANTES EN IAAS

En el ambiente hospitalario hay un mayor riesgo de contagio para los pacientes y el personal por ciertos microorganismos patógenos que pueden ser bacterias, virus, hongos, parásitos o priones. Las condiciones propias del agente para producir infección dependen de la dosis infectante, virulencia, invasividad y patogenicidad. El principal reservorio de los agentes responsables de las IAAS es el paciente infectado o colonizado, con transmisión principalmente por contacto directo o indirecto (objetos inanimados) y por vía aérea.

Los agentes más importantes y relacionados con las IAAS, presentan una gran capacidad de

colonizar, sobrevivir y transmitirse entre pacientes, a través del personal de salud, instrumental, equipos o fómites; y adicionalmente presentan un factor relevante y usual de mayor resistencia a antimicrobianos, pudiendo ser multi-resistentes (MDR), extremadamente resistentes (XDR) o pan-resistentes (PDR); aumentando morbi-mortalidad, tiempo de hospitalización, y costos. Los principales son: *Acinetobacter baumannii* XDR y PDR, *Pseudomonas aeruginosa* XDR y PDR, enterobacterias resistentes a carbapenems (CRE) o productoras de betalactamasas de espectro expandido (BLEE), *Staphylococcus aureus* metilino resistente (MRSA), *Enterococcus sp* resistente a vancomicina (VRE), *Clostridium difficile*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Candida auris*, otras *Candida* especies, Virus Influenza, Virus sincitial respiratorio.

TOMA Y TRANSPORTE DE MUESTRAS DE LABORATORIO

La calidad, cantidad y representatividad de la muestra es fundamental, preferiblemente se debe tomar previo al inicio de tratamiento. Es importante seguir los protocolos establecidos para su recolección, transporte y procesamiento; y evitar o minimizar la contaminación externa con microbiota habitual u otros contaminantes en la recolección, transporte y manipulación. Debe realizarse una adecuada antisepsia local, en el caso de muestras superficiales, uretrales, urinarias, o a través de la piel por punción (hemocultivos, toracocentesis, laparocentesis, artrocentesis, punción lumbar, pericardiocentesis, u otros drenajes). Adicionalmente es importante la adecuada rotulación de la muestra y el llenado apropiado de las boletas. El transporte debe seguir las medidas necesarias de bioseguridad. Una adecuada comunicación con el laboratorio de microbiología es muy importante para delimitar aspectos clínicos relevantes que faciliten su adecuado procesamiento, e indicar la importancia del estudio.

- **Higiene hospitalaria relacionado al ambiente hospitalario**

LIMPIEZA HOSPITALARIA

La higiene ambiental (limpieza y desinfección rigurosa de los ambientes) contribuye al control de las IAAS, disminuyendo la posibilidad de colonización de pacientes, personal y visitantes por distintos patógenos. La limpieza es la eliminación por arrastre de toda suciedad, mientras que la desinfección implica el uso de alguna sustancia bactericida, fungicida, esporicida y/o viricida. El hipoclorito de sodio diluido en concentraciones

específicas es el desinfectante de alto nivel preferido para descontaminar superficies por ser económico, rápido, fácil de preparar, y eliminar olores; aunque es corrosivo, se inactiva con la luz, secreciones y sangre.

En el ambiente hospitalario se efectúan dos tipos de limpieza: RUTINARIA: diariamente; y TERMINAL: se hace de forma minuciosa, al egreso del paciente, e incluye mobiliario, superficies y equipos. Comprende el **lavado exhaustivo con agua jabonosa y detergente por arrastre húmedo; enjuagado y secado; más desinfección con hipoclorito de sodio.**

La frecuencia y tipo de limpieza varía según la clasificación de las áreas de salud:

- **ÁREA CRÍTICA:** ambientes con riesgo aumentado de transmisión de IAAS como quirófanos, sala de parto, terapia, retén, aislamiento, mezclas, hemodinamia, farmacia, laboratorio, banco de sangre, central de esterilización, área sucia de lavandería. Se realiza LIMPIEZA RUTINARIA: 3 veces al día y cuando sea necesario, y LIMPIEZA TERMINAL semanal.
- **ÁREA SEMICRÍTICAS:** todas las salas con pacientes con enfermedades no infecciosas e infecciosas de bajo riesgo, enfermerías, consultorios, baños, corredores. Se realiza LIMPIEZA RUTINARIA: 2 veces al día, de ser necesario, y LIMPIEZA TERMINAL quincenal.
- **ÁREA NO CRÍTICAS:** las demás áreas de los centros de salud no ocupados por pacientes de menor riesgo como vestuarios, oficinas, áreas administrativas. Se realiza LIMPIEZA RUTINARIA: diaria y cuando sea necesario, y LIMPIEZA TERMINAL mensual.

En relación al material de limpieza es exclusivo para cada servicio, departamento, área hospitalaria y administrativa. Debe estar rotulada con tinta indeleble. En lo posible, se debería buscar identificar por colores algunos recursos. Por ejemplo, como los guantes y uniforme según el área de limpieza; o cubetas rojas (agua con jabón), y cubetas azules (agua limpia).

El uniforme debe estar limpio y cerrado, con calzado cerrado, impermeable y anti-deslizante. Cabellos recogidos, uñas cortas, limpias, sin esmalte, sin prendas. Mantener higiene corporal. Antes y después de iniciar la labor debe realizar lavado de manos con jabón antiséptico.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LIMPIEZA: de arriba hacia abajo (techos, lámparas, paredes, puertas y suelo). De adentro hacia fuera (desde el lado opuesto a la entrada). De lo limpio a lo sucio. Del centro a la periferia en áreas extensas.

Técnica húmeda en superficies y los pisos.

MÉTODOS DE SUPERVISIÓN DE LA LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN: puede ser por: inspección visual (simple y económico, pero poco objetivo y depende del observador), cultivos ambientales (identifica patógenos pero no es inmediata y tiene mayores costos), marcadores fluorescentes (requiere de lamparas de luz ultravioleta y tiempo para marcar las superficies antes de la limpieza, es operador dependiente) y bioluminiscencia (resultados inmediatos y cuantificables, pero requiere de luminómetro e hisopos para toma de muestra).

PROTOCOLO DE ESTERILIZACIÓN INSTRUMENTAL MÉDICO QUIRÚRGICO

Todo el material quirúrgico, debe ser procesado según la norma internacional ISO 17664:2017; siguiendo el protocolo de limpieza en el punto de uso, lavado, desinfección, secado, inspección, mantenimiento y auditoría, empaque, esterilización y almacenamiento.

- **PRE LAVADO:** realizada por instrumentista en la misma intervención quitando el sucio visible y biocarga con compresa estéril con alcohol, solución yodada o solución fisiológica.
- **LIMPIEZA:** conjunto de técnicas manuales o mecánicas destinadas a la eliminación de cualquier sustancia orgánica e inorgánica de la superficie del instrumental. Se hace con agua, detergentes (deben tener pH bajo y no ser corrosivos) y/o productos enzimáticos o catalizadores que desprenden residuos secos o difíciles.
- **DESINFECCIÓN:** eliminación de microorganismos, excepto esporas, por inmersión de instrumentos en solución desinfectante en base a recomendaciones establecidas.
- **SECADO:** con aire comprimido, y paños suaves de tela muy absorbente, sin hilachas.
- **INSPECCIÓN:** control de calidad de estructura y funcionamiento, bajo visión directa con lupa y adecuada iluminación, y se clasificará según su sensibilidad al calor y a la humedad.
- **EMPAQUE:** seleccionar envoltorios y testigos de acuerdo al sistema de esterilización.
- **ESTERILIZACIÓN:** destrucción de toda forma de vida microbiana, incluidas las esporas.
- * Calor húmedo: con autoclave. Rápido, eficaz y seguro, económico, sin residuos tóxicos.
- * Esterilización en frío: para instrumental susceptible al calor: formulaciones de gas plasma de peróxido de hidrógeno (sin residuos tóxicos, no amerita protección); y esterilización

a gas en base a óxido de etileno (tóxico, requiere sistemas de aireación y protección del personal).

- **ALMACENAMIENTO:** todo paquete o caja de instrumentos debe ir rotulado, identificando control de exposición, contenido, servicio, turno de enfermería, fecha, hora, nombre de operador. El almacenamiento se hace en un sitio limpio y seco, con aire acondicionado centrífugo sin recirculación, en muebles de acero inoxidable, fáciles de asear.

Según los Criterios de Spaulding, solo se esteriliza el material crítico, aquel que penetra tejidos, cavidades u órganos. El material semicrítico en contacto con mucosas y piel no indemne, requiere desinfección de alto nivel, por ejemplo, con sumersión en *Orto-ftalaldeído al 0,55 %*, por 10 - 12 min a 20 °C. El material no crítico, que contacta la piel indemne, será preparado con desinfectantes como hipoclorito de sodio, amonios cuaternarios o cloruro de benzalconio.

MANEJO DE LOS DESECHOS HOSPITALARIOS

Las normas técnicas para la clasificación y manejo de desechos en establecimientos de salud se rigen por el Decreto Presidencial N° 2218 (Gaceta Oficial, 1992), el cual los clasifica en:

- **Tipo A:** componentes básicos como papeles, cartones, limpieza en general,
- **Tipo B:** aquellos potencialmente peligrosos como objetos corto punzantes,
- **Tipo C:** contentivos de agentes infecciosos, desechos orgánicos y/o biológicos,
- **Tipo D:** partes extraídas o provenientes de seres humanos y animales, y desechos especiales,
- **Tipo E:** productos y desechos farmacéuticos o químicos, radioactivo y líquidos inflamables.

El 80 % de los desechos hospitalarios son comunes y el 20 % son peligrosos (infecciosos 15 %, químicos 4 %, radiactivos y drogas 1 %). El manejo de desechos hospitalarios debe incluir operaciones de segregación, recolección, almacenamiento, transporte, tratamiento y disposición final de los desechos. En el almacenamiento primario de desechos se utilizan bolsas de color **Negro** para desechos comunes, **Rojo** para desechos infecciosos, y **Amarillo** para desechos especiales. Estas deben estar en contenedores resistentes, fáciles de lavar y con tapa, cercanos al sitio donde se genera el residuo. Para los objetos punzocortantes se requiere de un recipiente resistente e impermeable, dispuesto cerca al sitio donde se realizan los procedimientos.

Al completarse la capacidad de la bolsa, se

cierra con cinta hermética, y se trasladada con un carro de desechos con tapa a un sitio secundario destinado a tal fin, por un camino de bajo tránsito. El personal que manipula y recolecta la basura debe utilizar guantes de material resistente, botas y delantal plástico. Al terminar la tarea, debe lavar y desinfectar los elementos de protección. Posterior al retiro de los guantes debe realizar lavado antiséptico de manos.

4. Higiene hospitalaria relacionado al Servicio Hospitalario

HIGIENE HOSPITALARIA EN EL SERVICIO DE ALIMENTACIÓN.

En el servicio de alimentación hospitalaria es necesario mantener los principios de calidad e inocuidad alimentaria, bajo la promoción de seguridad alimentaria con adherencia a los sistemas de análisis de peligro y puntos de control crítico (APPCC o HACCP).

La ruta de los alimentos debe seguir pasos bien establecidos:

Recepción de materias primas: inspección, verificación, pesado, etiquetado y empaque.

Almacenamiento: cadena de frío, agrupación, caducidad, limpieza y desinfección del área.

Preparación y cocción: descongelación, cocina fría, caliente, limpieza de alimentos crudos

Exhibición y servicio: Carros termo, cobertura, entrega a las habitaciones.

Recolección: clasificar, desecho de residuos, limpieza, desinfección, control de plagas.

Los protocolos en el servicio de fórmulas infantiles y nutrición enteral deben incluir:

- Recepción y limpieza: limpieza, desinfectar y esterilizar frascos, chupas y protectores.
- Preparación: higiene manos, EPP, rotular, agua hervida, limpiar tapas con alcohol, llenar.
- Almacenamiento, calentamiento, distribución, refrigerar, calentar en baño de María.

Con respecto a la higiene del local y equipos debe considerarse:

- Realizar al principio y al final de la jornada, el local debe desinfectarse y ponerse en orden.
- Paredes y puertas: lavado 2 veces por semana, de arriba abajo, de más limpio a contaminado.
- Piso: lavado diario con agua caliente y jabón, y trapeado con hipoclorito de sodio al 0,05 %.
- Desinfección terminal con micro flúor cada 3 meses.

LAVANDERÍA HOSPITALARIA

Se deben establecer protocolos institucionales para el adecuado transporte y lavado de la ropa hospitalaria, la cual pudiera estar contaminada con fluidos corporales, con altas cargas bacterianas o

de otros agentes. Las recomendaciones incluyen el uso por parte del personal del uniforme, calzado adecuado, guantes gruesos y otros EPP según la evaluación de riesgo.

Al recolectar la ropa clínica o lencería usada, sin sacudirla, se trata de eliminar con cuidado cualquier material orgánico sólido y otros elementos, en especial punzantes o cortantes. Se introduce para su transporte en contenedores cerrados, impermeables y rotulados para uso exclusivo de lencería usada. En la lavandería se debe seleccionar, clasificar y separar; y remover cualquier material. El lavado es automático, con agua caliente (≥ 70 °C), con detergente para ropa, y por más de 20 minutos. Para el sacado y el planchado se debe usar temperaturas acordes al tejido e indicaciones del fabricante, usualmente > 150 °C. La ropa y lencería lavada y limpia, debe transportarse y almacenarse en un sitio adecuado y seco, en paquetes bien protegidos, con cubiertas textiles para prevenir contaminación.

CONSTRUCCIÓN Y REMODELACIÓN HOSPITALARIA

Las construcciones y remodelaciones en los centros hospitalarios constituyen un riesgo potencial de salud para pacientes y personal, por el aumento de la polución de partículas en suspensión y sedimentables, contentivas potencialmente de hongos tipo *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Penicillium*, etc. Adicionalmente, la movilización del agua contentiva en sistemas de enfriamiento, filtraciones y tuberías, puede aumentar el riesgo de infecciones en pacientes susceptibles por *Legionella*, *Pseudomonas sp*, *Aeromonas sp*, *Mycobacterium sp*, entre otros.

En caso de remodelaciones cercanas a áreas clínicas críticas, no susceptibles de cierre temporal, se debe realizar una adecuada planificación multidisciplinaria, ejecución y supervisión de las obras; estableciendo medidas específicas para minimizar la contaminación (confinamiento y separación física de las obras), segregación del tránsito de materiales, desechos y personal de obras de las vías comunes hospitalarias; intensificación de las medidas de limpieza rutinaria por método de arrastre húmedo que no levante polvo ni sedimentos, y uso de aire ultrafiltrado en pabellones, terapia, sala de partos, y cuartos de aislamiento de inmunosuprimidos severos.

MANEJO DE LOS CADÁVERES EN EL AMBIENTE HOSPITALARIO

En el ambiente hospitalario el manejo seguro de los cadáveres busca evitar principalmente la contaminación del personal por inadecuada o

inadvertida manipulación de los mismos. Para la preparación y traslado de los cadáveres por parte del personal se deben usar las medidas generales de bioseguridad que incluyen el uso de EPP habituales, higiene apropiada de manos del personal, y limpieza terminal del área. Hasta su traslado final, debe conservarse los cadáveres en un área específica, preferiblemente en cavas refrigeradas de uso exclusivo.

El manejo adicional de los cadáveres dependerá de la categorización de infecciones según riesgo de contagio y modo de transmisión, clasificándose en 3 categorías por colores:

- CATEGORÍA 1 (AZUL): incluye las infecciones distintas a categorías 2 y 3. Los cadáveres no requieren embolsado para su movilización y traslado, se permite la preparación higiénica y embalsamiento de restos, puede realizarse funeral a cajón abierto, y la cremación es opcional.

- CATEGORÍA 2 (amarillo): incluye VIH, hepatitis C, Creutzfeldt Jakob, SARS, influenza aviar o porcina. El embolsado para traslado es recomendado, no se aconseja la preparación higiénica y embalsamiento, puede realizarse funeral a cajón abierto, y la cremación es opcional.

- CATEGORÍA 3 (rojo): ántrax, peste, rabia, fiebres virales hemorrágicas, Creutzfeldt Jakob con autopsia. El embolsado es mandatorio, no está permitido la preparación higiénica y embalsamiento, no se puede realizarse funeral a cajón abierto, y la cremación es aconsejada. En el caso de Ébola o Marburg, la OMS ha establecidos medidas adicionales, específicas y estrictas en el manejo seguro y respetuoso de cadáveres (ver lecturas recomendadas).

LECTURAS RECOMENDADAS

1. OMS/OPS. Prevención y control de infecciones asociadas a la atención de salud. 2017. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=40356&lang=es
2. OPS. Manual de Control de Infecciones y Epidemiología hospitalaria. OPS. Washington, 2011.
3. Protocolo de Precauciones estándar y específicas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. 2010. <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadname1=Content-disposition&blobheadname2=cadena&blobheadvalue1=filename%3DProtocolo+de+precauciones+est%C3%A1ndar+y+espec%C3%ADficas.pdf&blobheadvalue2=language%3Des%26site%3DHospitalGregorioMaranon&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352862881243&ssbinary=true>

4. WHO Guidelines on hand hygiene in health care. World Health Organization. 2009. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf;jsessionid=8E5B0A2E89F650862A2131EA4391C123?sequence=1
5. Siegel JD, Rhinehart E, et al. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings <https://www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007.pdf>
6. Manual de Normas y Procedimientos de Bioseguridad. Comité de Vigilancia Epidemiológica. Clínica El Bosque. Colombia, 2003. <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd49/gc-bioseguridad.pdf>,
7. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Limpieza y desinfección de superficies hospitalarias. 2010. <http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/Limpiezahospitaldic2010.pdf>
8. Rutala, W. PHD. Weber, D.MD. The health care and infection control advisory committee. Guidelines for disinfection and sterilization in health care facilities. CDC. Atlanta, USA. 2008. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/disinfection-guidelines.pdf>
9. Silva Marisela, et al. Consenso Control de Infecciones Hospitalarias. Sociedad Venezolana de Infectología. 2007. <http://www.svinfectologia.org/index.php/publicaciones/consensos/28-generales/59-infeccion-hospitalaria.html>
10. Ley Orgánica de Prevención, Condiciones y Medio Ambiente de Trabajo (Lopcytat), publicada en Gaceta Oficial número 38.236, de fecha 26 de julio de 2005 http://www.inpsasel.gob.ve/moo_news/lopccymat.html
11. World Health Organization Guidelines on Postexposure Prophylaxis for HIV. 2015. https://academic.oup.com/cid/article/60/suppl_3/S161/374040
12. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Personnel potentially Exposed to Hepatitis C virus. <https://www.cdc.gov/hepatitis/pdfs/testing-followup-exposed-hc-personnel.pdf>
13. OPS. Vigilancia Epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención de la salud. 2012. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22315&Itemid=270&lang=en
14. Secretaría de Salud de México. Servicios de Alimentación Seguridad Alimentaria para el paciente hospitalizado. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013. http://www.cenotec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-694-SEGURIDAD_ALIMENTARIA_PACIENTE_HOSPITALIZADO/IMSS-694-13-GER-SEGURIDAD_ALIMENTARIA_PACIENTE_HOSPITALIZADO.pdf
15. Bartley JM. APIC State-of-the-Art Report: The role of infection control during construction in health care facilities. *AM J Infect Control* 2000; 28: 156-69 <https://www.semanticscholar.org/paper/APIC-state-of-the-Art-report%3A-the-role-of-infection-Bartley/dff10221fe3779cce26163e545a7bb3bd4c4119d>
16. World Health Organization. How to conduct safe and dignified burial of a patient who has died from suspected or confirmed Ebola or Marburg virus disease. October 2017. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137379/WHO_EVD_GUIDANCE_Burials_14.2_eng.pdf;jsessionid=D6050EDE82D6C9B1FF01C46587CA6433?sequence=1

Consenso de difteria

Coordinador: Elia Sánchez

Integrantes: María Eugenia Landaeta, Aracelys Valera, Marisol Sandoval, Mario Rivera, Ernesto Alayo, Ana María Santos, Carlos Coraspe, Rafael Wong, Nathaly Brito, Isabel Longa, Yaneli García, Vicky Zabaleta, Lisbeth Aurenty, Thiodely Dordelis, Ramón Peñaloza, Yrene Vásquez

Introducción: La difteria proviene de la palabra griega *diphtheria* que significa “piel escondida” y fue denominada por el médico francés Pierre Bretonneau en 1826. La enfermedad fue descrita en el siglo V a. C. por Hipócrates y las epidemias fueron descritas en el siglo VI d.C. por Aetius. La bacteria fue observada por primera vez en membranas diftéricas en 1883 por Edwin Klebs y cultivada por Friedrich Löffler en 1884. El primer toxoide fue desarrollado a principios del siglo XX, en los años de la década de 1920, y la antitoxina a finales del mismo siglo. En la difteria las infecciones asintomáticas son frecuentes, superando en número a los casos clínicos. En los trópicos, las tendencias estacionales son menos definidas, los casos de difteria asintomática, cutánea y por heridas son mucho más comunes (Control de las enfermedades transmisibles en el hombre. OPS. 2011).

Situación en Venezuela: A partir de 1962, con la introducción de la vacuna triple bacteriana en niños menores de 1 año, para proteger contra la difteria, tos ferina y tétanos, se obtuvo como resultado un descenso en el número de casos de difteria. El último caso de defunción por difteria confirmado y reportado ocurrió en 1992 en el Estado Aragua y desde entonces el país se había mantenido libre de esta enfermedad; sin embargo, debido a que las coberturas de vacunación se han mantenido por debajo de los niveles óptimos, a nivel nacional se ha acumulado un número importante de susceptibles de contraer la enfermedad. En 2004 se inició el uso de la vacuna pentavalente* y en 2006 se introdujo el toxoide diftérico-tetánico (Td) para niños mayores de 7 años y población adulta. En 2016 el país registró un brote en el Estado Bolívar (semana epidemiológica 26/2016) y actualmente

están registrados casos en 23 de las 24 entidades federales, a excepción de Amazonas.

Acciones de prevención y control de difteria

A. Acciones para los contactos

- **Búsqueda activa** de contactos y determinación de los grupos de población expuestos en instituciones (guarderías, escuelas, hospitales, centros de trabajo y otros) y a nivel comunitario para prevenir la aparición de casos secundarios.
 - **Quimioprofilaxis del 100 %** de los contactos del caso, incluyendo el personal de los servicios de salud donde hayan sido atendidos, según pauta de tratamiento definida.
 - **Cuarentena modificada** de todos los contactos: restricción selectiva y parcial para observación, aplicación de medidas sanitarias y prevención de la transmisión. Independientemente de la edad, los contactos deben permanecer en sus residencias hasta que hayan sido tratados o los exámenes bacteriológicos confirmen que no son portadores (según las pautas de vigilancia en laboratorio).
 - **Desinfección inmediata** de todos los objetos que hayan estado en contacto con el enfermo y de todos los artículos contaminados con sus secreciones.
 - **Vacunación** con pentavalente o toxoide diftérico-tetánico, de acuerdo con el esquema nacional de inmunizaciones, al 100 % de la población de la comunidad de donde proceda el caso, siguiendo criterios definidos para los contactos. Completar esquema de vacunación para otras vacunas.
- #### B. Acciones en la comunidad
- **Detección y profilaxis de portadores** asintomáticos susceptibles de transmitir la bacteria.
 - **Investigación** en la comunidad afectada y en los hospitales de referencia que atendieron los casos notificados.

*La vacuna pentavalente confiere protección contra difteria, tos ferina, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B.

- **Promoción y educación** a la población, en especial a las madres y los padres de niños pequeños, sobre los peligros de no cumplir el Esquema Nacional de Inmunizaciones.

1. Epidemiología

1.1. Aspectos generales

Agente etiológico: La difteria es un síndrome clínico causado por la exotoxina producida por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*, bacilo aerobio, Gram positivo, con cuatro biotipos (*mitis*, *intermedius*, *grave* y *belfanti*). Figura 1.

Reservorio: el ser humano, único.

Portadores: existen dos tipos; los **primarios**, que incluyen a personas que tienen el bacilo en

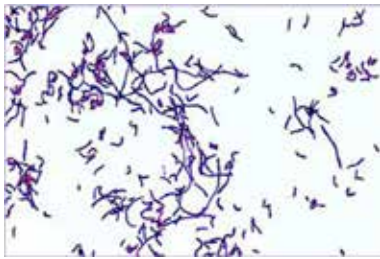


Figura 1. Morfología *Corynebacterium diphtheriae*.

la cavidad nasofaríngea u orofaríngea, pero no han padecido la enfermedad, son asintomáticos, y los **secundarios**, que son los convalecientes, personas que han padecido la enfermedad y pueden continuar alojando el bacilo en nariz y garganta, por un período variable de tiempo que oscila entre 4 y 10 semanas.

Modo de transmisión: por vía de aerosoles, por contacto con un paciente o portador a menos de un metro, a través de gotitas respiratorias y, en el caso de la difteria cutánea, por contacto con objetos contaminados (juguetes y otros) con secreciones de personas infectadas.

Período de incubación: es de 2 a 5 días (con un intervalo de 1 a 10 días), después de la infección por *Corynebacterium diphtheriae*.

Período de transmisibilidad: variable. Los pacientes no tratados pueden transmitir la infección durante 2 a 3 semanas, período que se puede extender hasta 8 semanas. Los portadores crónicos (condición poco frecuente) pueden expulsar microorganismos durante 6 meses o más. Posterior a 48 horas de tratamiento apropiado la excreción del microorganismo se reduce. (CDC, 2015).

La **enfermedad no confiere inmunidad** y por ello requiere vacunación durante la convalecencia y antes del alta médica.

Definición de casos

Definición epidemiológica de casos

Caso sospechoso	Paciente que presenta enfermedad del tracto respiratorio caracterizada por nasofaringitis, faringitis, amigdalitis o laringitis y presencia de pseudomembrana adherente en las amígdalas, la faringe, laringe o nariz.
Caso confirmado por laboratorio	Es un caso en el que, independientemente de los síntomas, se ha aislado por cultivo la <i>Corynebacterium spp.</i> y tiene un resultado positivo para la producción de toxina.
Caso confirmado por nexo epidemiológico	Es un caso sospechoso que en los 14 días previos al inicio de los síntomas ha tenido contacto respiratorio o físico con un caso confirmado por laboratorio.
Caso clínicamente compatible	Cumple con la definición clínica de caso sospechoso, pero no se demostró asociación epidemiológica con caso confirmado, no se tomó muestra o la muestra no fue adecuada para la investigación bacteriológica.
Caso descartado por laboratorio	Caso sospechoso al que se le tomó, se conservó y se procesó en forma adecuada una muestra para el diagnóstico por laboratorio, y el resultado fue negativo o no fue concluyente.
Caso índice	Es el primer caso entre varios de naturaleza similar y epidemiológicamente relacionado. El caso índice es muchas veces identificado como fuente de contaminación o infección.
Contacto	Incluye miembros de la familia de un caso sospechoso que habitan en una misma casa; amigos, parientes y cuidadores que visitan la casa regularmente; contactos sexuales; compañeros/as de clases, en caso de estudiantes, o compañeros/as de trabajo que comparten el mismo espacio laboral, incluyendo al personal de salud sin medidas de protección.

Para fines operativos, son adoptadas las siguientes definiciones:

Definición clínica de casos

Caso clínico: cualquier persona con alguna de las siguientes formas clínicas

Difteria respiratoria Paciente que presenta una enfermedad aguda de las amígdalas, faringe o nariz, caracterizada por una o varias placas grisáceas adherentes, confluentes e invasoras, con una zona inflamatoria circundante de color rojo mate, dolor de garganta, aumento de volumen del cuello, fiebre, cefalea y grado variable de compromiso del estado general.

Difteria cutánea Lesión ulcerosa crónica no progresiva que puede aparecer con una membrana gris sucia.

Difteria de otras localizaciones Lesión en conjuntiva o en mucosas.

1.2 Toma, conservación y transporte de muestra para el diagnóstico de laboratorio

La toma de muestra debe realizarse antes del tratamiento con antibióticos.

1.2.1. Toma de muestra

La muestra para realizar diagnóstico por cultivo y/o PCR puede ser exudado nasofaríngeo o exudado faríngeo. Figura 2.

Los diferentes tipos de hisopos (Figura 3) que pueden emplearse para la toma de muestra, de acuerdo con el tipo de examen a solicitar, son los siguientes:

Tipos de muestra



Figura 2. Sitio anatómico para toma de muestra.

Requerimientos para la toma de muestra en caso sospechoso de difteria

Tipo de examen	Tipos de hisopo	Medio de transporte	Temperatura
Cultivo	Buferado, poliéster, nailon o dacrón	Amies con carbón o Stuart	Temperatura ambiente (20 – 22 °C)
PCR	Solo poliéster, nailon o dacrón	Tubo seco estéril	Temperatura ambiente (20 – 22 °C)

Uso de hisopos según tipo de muestra en caso sospechoso de difteria



Figura 3. Tipo de hisopos para toma de muestra en caso sospechoso de difteria.

• **Exudado nasofaríngeo**

1. Utilizar hisopo de dacrón de barra flexible.
2. Introducirlo en la fosa nasal lentamente, hasta llegar a la zona nasofaríngea.
3. Realizar movimientos de rotación, sacar y colocar en el medio de Amies con carbón o Stuart si se va a realizar cultivo; en el caso de solicitar PCR debe introducirlo en un tubo seco estéril.
4. Cortar el resto de barra, y tapan el tubo.

• **Exudado faríngeo**

Para cultivo

1. Frotar enérgicamente con hisopo de algodón estéril buferado las dos amígdalas, la pared posterior de la faringe y cualquier otra zona inflamada, teniendo cuidado de no tocar la lengua ni la mucosa bucal.
2. Introducir el hisopo estéril con la muestra, aproximadamente a un tercio del fondo en el medio de transporte de Amies con carbón o Stuart. Cortar el aplicador y cerrar la tapa, empujando el hisopo hacia el fondo del tubo. Mantener a temperatura ambiente durante el transporte.

Para PCR

Utilizar hisopo de dacrón, nailon o poliéster e introducir el hisopo en un tubo estéril seco.

1.2.2. Detección de toxina diftérica o prueba de Elek modificada

Prueba fenotípica o de toxicidad que se emplea para demostrar la capacidad de una cepa de *Corynebacterium diphtheriae* de producir la toxina, confirmando así su patogenicidad. Esta prueba se realiza a partir de las colonias aisladas en el cultivo.

La confirmación de *Corynebacterium diphtheriae* NO debe basarse en la microscopía directa de frotis de lesiones sospechosas usando métodos de tinción tradicionales (por ejemplo: coloración de Gram, Albert, Neisser o Loeffler).

Los resultados de laboratorio pueden ser negativos en los siguientes casos:

- a) el paciente ha recibido tratamiento previo con antibióticos antes de la obtención de la muestra.
- b) si la muestra es de baja calidad.
- c) si hubo retraso en el envío.

Las muestras deben ser enviadas al laboratorio dentro de las 48 horas posteriores a la toma

Los resultados deben ser considerados en la clasificación final del caso.

Diagnóstico molecular de difteria

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite la detección del gen de la toxina diftérica (tox), pero no confirma si el organismo está produciendo la toxina. La PCR es particularmente útil si el *Corynebacterium diphtheriae* no viable está presente en las muestras de pacientes que reciben antibióticos. Se realiza a través de la detección del gen *dtxR* propio de especie. El gen *tox* también puede hallarse en otras especies de *Corynebacterium*.

La PCR no reemplaza como prueba de diagnóstico primario al cultivo bacteriano.

Medidas de bioseguridad en laboratorio

Envío de muestras: las muestras para cultivo y PCR deben ser enviadas utilizando el sistema de triple empaque, para evitar la fuga del material en caso de que se rompa el medio de transporte o el empaque del envío:

- **Envase primario:** es donde se coloca la muestra. Debe ser impermeable y hermético. Las muestras se deben envolver con suficiente material absorbente para evitar un derrame en caso de que ocurra un accidente durante el transporte. Los tubos deben estar identificados con letra legible, indicando nombre, apellido, tipo de muestra y fecha de la toma.
- **Envase secundario:** debe ser a prueba de agua y resistente.
- **Envase terciario:** se utiliza para proteger el envase secundario de daños físicos o del agua.

Manejo clínico

Descripción de la enfermedad: La difteria es una enfermedad bacteriana aguda que afecta principalmente al tracto respiratorio superior: mucosa nasal, amígdalas, laringe o faringe (difteria respiratoria) y con menor frecuencia la piel (difteria cutánea) u otras localizaciones (conjuntiva, vagina). Es de aparición insidiosa, con síntomas y signos leves e inespecíficos; fiebre generalmente baja y rara vez mayor a 38,5 °C; los síntomas y los signos son proporcionales a la cantidad de toxina. La lesión característica es una membrana blanca grisácea adherente asimétrica, con reacción inflamatoria alrededor, causada por la liberación de toxina. Según el lugar de la infección, la difteria puede clasificarse en:

Difteria nasal: afecta particularmente a los lactantes y niños pequeños; puede ser muy leve y en estos casos, los únicos signos son secreción

nasal mucopurulenta y a veces estrías de sangre, excoriación perinasa, pudiendo formarse una membrana blanca en el tabique. La difteria nasal aislada es poco frecuente y por lo general leve; su diagnóstico puede pasarse por alto fácilmente. En pacientes sin tratamiento, el drenaje nasal persiste durante días a semanas y representa riesgo de diseminación de la enfermedad. La infección cede rápidamente con la indicación de antibióticos.

Difteria faríngea y amigdal: es de comienzo insidioso, con decaimiento, anorexia, dolor de garganta y febrícula. En las 24 horas siguientes aparece un exudado o membrana en amígdalas, de extensión variable, que puede manifestarse en parte de una amígdala, puede cubrir toda una amígdala o evolucionar hasta comprometer ambas, y puede extenderse a todo el árbol traqueo-bronquial. En los casos leves o modificados por la antitoxina, la vía aérea permanece permeable y la membrana es eliminada por la tos entre el 6.º y 7.º día. Puede ocurrir, al desprenderse la membrana, obstrucción aguda de la vía aérea. En los casos graves se presenta obstrucción progresiva con hipoxia grave, coma y muerte. Los signos de toxemia son mínimos.

El compromiso faringoamigdalino se acompaña de adenitis cervical y en casos graves, submaxilar, produciendo el llamado cuello de toro o cuello proconsular. Puede haber o no fiebre, pero el pulso es desproporcionadamente rápido. En los casos leves la membrana se desprende entre el 7.º y 10.º día y el paciente mejora; la convalecencia es lenta y con complicaciones como miocarditis y neuritis; en los casos graves, con gran toxemia, se observa importante compromiso general, palidez extrema, pulso acelerado, estupor, coma y muerte entre los 6 a 10 días.

Difteria laríngea: esta forma puede presentarse aislada (puede no haber lesión faríngea) o puede ser una extensión de la forma faríngea. Al comienzo es indistinguible de otras laringitis agudas. Es más frecuente en los niños menores de 4 años y se presenta como una ronquera progresiva gradual, tos perruna y estridor. Puede evolucionar hacia la obstrucción laríngea y muerte. El progreso de los síntomas, con estridor, disnea y cianosis, son síntomas son diagnóstico diferencial de laringitis viral.

Difteria cutánea (piel): es una infección cutánea leve causada por bacilos productores o no de toxina, mientras que todas las otras formas de difteria son causadas por los organismos que producen toxina. La difteria cutánea clásica es una infección indolente y no progresiva, caracterizada por una úlcera superficial con pústulas que no

se cura, con una membrana gris-marrón. Las extremidades suelen afectarse más que el tronco o la cabeza. Son típicos el dolor, la inflamación, el eritema y el exudado. A partir de la enfermedad cutánea no hay transmisión.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las manifestaciones clínicas de la difteria en:

- Catarral: eritema de la faringe, sin membranas
- Folicular: manchas de exudados sobre la faringe y la amígdala
- Extendida: amígdalas y faringe posterior recubiertas por membranas
- Combinada: afectación de más de un lugar anatómico, por ejemplo garganta y piel.

Cuando los casos de angina evolucionan hacia mayor severidad, hay notable tumefacción de los ganglios linfáticos cervicales y frecuentemente extensa infiltración del tejido celular del cuello, de manera que el enfermo hiperextiende la cabeza para aliviar la presión sobre la laringe y la tráquea. La hinchazón, en ocasiones, forma un collar definido de oreja a oreja y llena todo el espacio submandibular (“cuello de toro”). La cara se observa congestionada por estar oprimidas las venas yugulares. La temperatura suele ser alta; fluctuando ampliamente entre 38,5 °C y 40 °C. En algunos casos, sin embargo, no pasa de 38 °C. El pulso es débil y rápido. La circulación periférica está perturbada y los miembros fríos; hay notable debilidad muscular y son frecuentes los vómitos y la diarrea. Puede haber excitación, inquietud y delirio activo o embotamiento, apatía y estupor.

Evolución de la pseudomenbrana: 1) Al inicio de los síntomas, al inspeccionar la faringe no hay membrana presente. 2) Aproximadamente un día después del inicio, aparecen pequeños parches de exudado en la faringe. 3) Dentro de 2 a 3 días, los parches de exudado se extienden y se vuelven confluentes y pueden formar una membrana que recubre toda la faringe, incluidas las áreas de las amígdalas, el paladar blando y la úvula. 4) Esta membrana se vuelve grisácea, gruesa y firmemente adherida a la mucosa subyacente. En los esfuerzos para remover puede sangrar. 5) En pacientes no tratados, la membrana comienza a ablandarse aproximadamente en 1 semana después del inicio y gradualmente se desprende, generalmente en pedazos, pero si ocurre de una sola vez ocasiona obstrucción de la vía respiratoria. 6) A medida que la membrana se desprende, los síntomas sistémicos agudos, como la fiebre, comienzan a desaparecer. 7) En casos

de poca a moderada gravedad, el proceso remite espontáneamente, casi siempre hacia el quinto o sexto día. La membrana comienza a aflojarse y desprenderse. 8) Al desaparecer la membrana, los síntomas locales remiten rápidamente, cesa la exudación, disminuye la tumefacción de los ganglios linfáticos, mejora la deglución y la respiración se normaliza.

No debe desprenderse la membrana por acto quirúrgico o manipulación, ya que se produce liberación de la toxina, que ocasiona graves consecuencias que pueden llevar a la muerte.

En relación al manejo de los casos sospechosos, debemos aislar al paciente, estar pendiente de los signos de alarma, tomar muestra, administrar tratamiento e iniciar la búsqueda de los contactos. Ver Figura 4.

Triaje en casos sospechosos de difteria

El triaje está orientado a la identificación oportuna de los casos sospechosos de difteria, con el fin de evaluar la gravedad de la enfermedad y organizar la atención de los pacientes de acuerdo con los recursos existentes y la urgencia de la atención. El pronto reconocimiento y tratamiento de la difteria son muy importantes, pues el uso temprano de la antitoxina diftérica se asocia con un mejor pronóstico.

La gravedad de los signos y síntomas es usualmente proporcional a la extensión de la afección local, pues se relaciona con la producción de la toxina en la membrana diftérica

Durante el triaje

1. Colocar inmediatamente a los pacientes con síntomas del tracto respiratorio superior en un área separada hasta que sean evaluados.
2. Si se trata de un caso sospechoso, proceder a ingresarlo en un área de aislamiento.
3. Mantener un metro entre pacientes, cuando sea posible.
4. Mantener las áreas de cuidado del paciente bien ventiladas.

Complicaciones

Las complicaciones son directamente proporcionales al número de días que transcurren entre el comienzo de la enfermedad y la administración de la antitoxina.

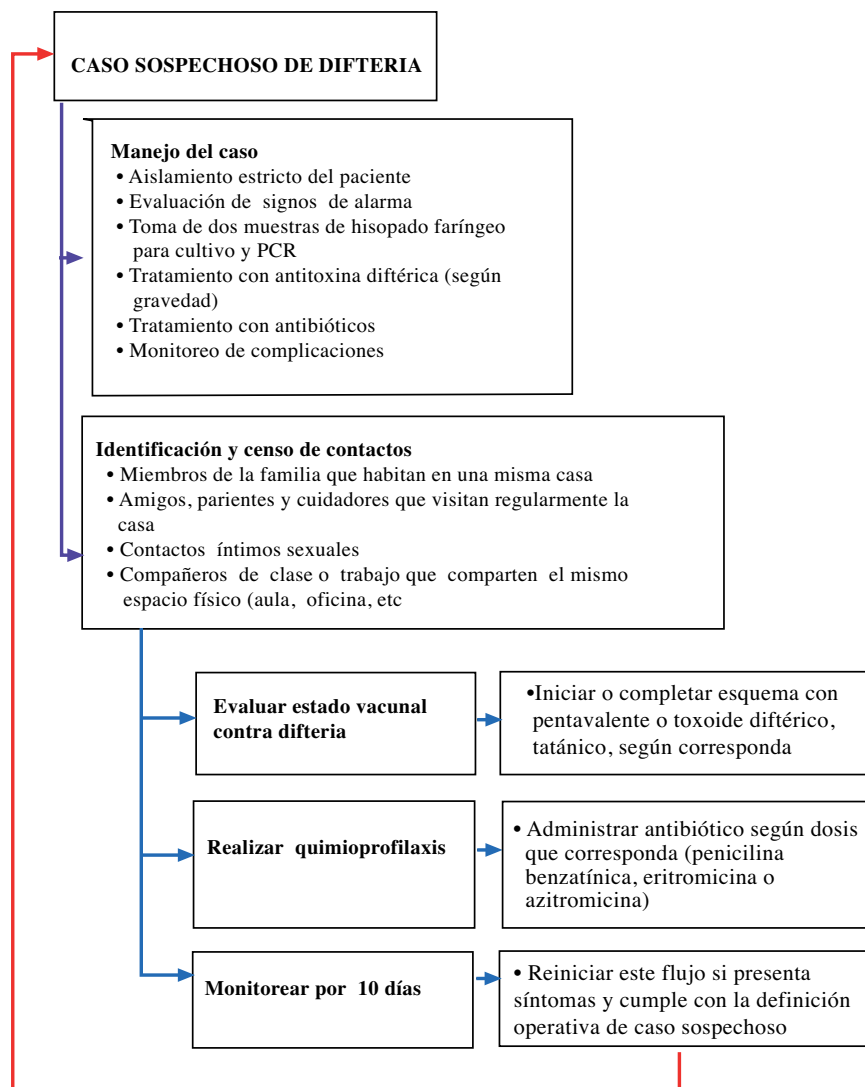


Figura 4. Manejo de casos y contactos.

Diagnóstico diferencial de faringitis

Estreptococos beta-hemolíticos	Fiebre alta, sin tos, exudado amigdalino y folicular, nódulos yugulo gástricos sensibles, petequias en el paladar
Virus Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa)	Fiebre alta, faringitis, adenitis, hepatomegalia, esplenomegalia
Angina de Vincent	Inicio agudo de sangrado y encía dolorosa, úlceras y desprendimiento de la encía
Candidiasis oral	Parches blancos / amarillos en las mejillas internas, la lengua, techo de la boca y garganta; la masa gelatinosa puede eliminarse. Agrietamiento y enrojecimiento en las comisuras de la boca
Diagnóstico diferencial de estridor	
Crup viral	Tos seca, dificultad respiratoria, voz ronca, rinorrea
Absceso retro faríngeo	Hinchazón en los tejidos blandos en la parte posterior de la garganta, dificultad para tragar, fiebre
Epiglotitis	Estridor, niño séptico, poca o nada de tos, incapacidad para beber líquidos
Anafilaxia	Historial de exposición a alérgenos. Sibilancia, choque, urticaria y edema en labios y rostro

Entre las complicaciones graves están: **obstrucción respiratoria, toxemia generalizada aguda, miocarditis y complicaciones neurológicas (con frecuencia neuritis)**. Las complicaciones locales se deben a la extensión de la membrana e incluyen:

- la **difteria laríngea** y la **aspiración de la membrana (o parte de ella)** pueden conducir a una obstrucción respiratoria. Cuando la membrana se extiende hacia abajo puede causar neumonía y obstrucción respiratoria.
- la **sinusitis** y la **otitis media** están asociadas generalmente con la difteria nasofaríngea, como consecuencia del edema de las vías respiratorias superiores.

Las complicaciones generales secundarias a la toxina de la difteria incluyen:

- **Miocarditis:** es la principal causa de mortalidad por difteria. Esta puede complicarse con bloqueos cardíacos y puede progresar hacia la insuficiencia cardíaca congestiva. La miocarditis temprana aparece entre el tercero y el séptimo día de la infección y suele ser mortal. La miocarditis tardía, menos grave, aparece por lo general la segunda semana después del comienzo y, en ocasiones, posteriormente.
- **Complicaciones neurológicas:** se manifiestan principalmente por una neuropatía periférica tóxica, que afecta sobre todo a los nervios motores. Suelen comenzar entre dos y ocho semanas después de la aparición de la enfermedad. La parálisis de los músculos oculares.

1.3. Tratamiento

Iniciar la terapia con antibióticos sin esperar el resultado de las pruebas de laboratorio.

1.3.1. Terapia con antibiótico

- Los pacientes con difteria también deben recibir antibióticos para eliminar la bacteria y **reducir el período de transmisibilidad y del estado de portador**.

Los antibióticos no sustituyen a la antitoxina.

- Administre antibióticos lo antes posible. No se demore.
- Preferiblemente IV para pacientes que no

pueden tragar o están en estado crítico. Se puede utilizar IM como alternativa en caso de no disponer de IV.

- A la mejora clínica del paciente y tolerancia oral, cambie a la VO.
- Para pacientes estables, usar la vía oral desde el inicio.
- Verificar si hay alergia a la penicilina; el riesgo de anafilaxia es raro.

Para el egreso, el paciente debe cumplir los siguientes requisitos:

1. Estar afebril al menos 48 – 72 horas
2. No presentar ninguna complicación
3. Garantizar el tratamiento vía oral el resto de los días hasta completar los 14 días de tratamiento con azitromicina u otras alternativas
4. Realizar seguimiento clínico de posibles complicaciones por 14 días.

Terapia con antitoxina diftérica (ATD)

La antitoxina diftérica se debe utilizar en los casos sospechosos de difteria en un entorno hospitalario, sin esperar la confirmación de laboratorio.

La antitoxina diftérica (ATD) se produjo por primera vez en la década de 1890 y todavía se está produciendo, utilizando suero de caballos hiperinmunizados con toxoide diftérico.

La experiencia clínica mostró disminuciones dramáticas en la mortalidad en grupos de pacientes tratados con antitoxina, en comparación con los pacientes tratados en hospitales que no usaban antitoxina. El tratamiento temprano es crítico. La protección de la ATD es inversamente proporcional al tiempo de duración de la enfermedad antes de la administración.

La antitoxina diftérica (ATD) se aplica en **DOSIS ÚNICA** y esta varía de acuerdo con la severidad del caso. Se administra previa prueba de sensibilidad para prevenir reacciones anafilácticas. La ATD neutraliza la toxina circulante (libre), pero no la toxina fijada a los tejidos. **Por este motivo debe cumplirse la totalidad de la dosis terapéutica en una sola administración.**

La dosis recomendada oscila entre **20 000 y 120 000 unidades**, según la extensión de las lesiones, pues la cantidad de toxina depende del tamaño de las membranas y del tiempo transcurrido desde el momento del comienzo de la enfermedad. El cuadro a continuación presenta las dosis de ATD según **presentación de la enfermedad**. Es importante decir que el peso del paciente NO influye en la dosis de ATD.

Terapia con antibiótico para casos graves, adultos y niños (hospitalizados)

Primera elección – dosis		
Penicilina cristalina	Niños	100 000 - 200 000 UI/kg/día IV cada 4 horas hasta la estabilización del paciente
	Adultos	100 000 - 200 000 UI/kg/día IV cada 4 horas hasta la estabilización del paciente

Terapia pos estabilización del paciente

Penicilina	Niños	25 000 a 50 000 UI/kg/día IM cada 12 horas hasta completar 14 días
procaínica	Adultos	800 000 UI IM cada 12 horas hasta completar 14 días

Alternativas (alergia a las penicilinas) para niños o adultos

Clindamicina	40 mg/kg/día total, IV, fraccionada a cada 6 horas (máximo 2,4 g/d)
Azitromicina	10 mg/kg/día, VO o IV 1 vez al día. Duración: 7 días
Eritromicina	40-50 mg/kg/día, VO máximo: 2 g/día, administrar en dosis de 10-15 mg/kg cada 6 horas, máximo 500 mg por dosis. Duración: 14 días.

Terapia con antibiótico para casos leves, adultos y niños (ambulatorios)

Penicilina V (oral)*	Niños	Para todas las personas: 50 mg/kg/día, administrar en dosis divididas en 10-15 mg/kg/dosis administradas cada 6 horas. Máximo: 500 mg por dosis. Duración: 14 días.
	Adultos	
Azitromicina (oral)	Niños	10-12 mg/kg una dosis diaria. Máximo: 500mg/día Duración: 5 días
	Adultos	500 mg diario. Duración: 5 días
Claritromicina (oral)	Niños	15 mg/kg/día. Máximo: 500 mg/día, cada 12 horas. Duración: 14 días.
	Adultos	500 mg cada 12 horas. Duración: 14 días
Eritromicina (oral)	Niños	40-50 mg/kg/día. Máximo: 2 g/día, administrar cada 6 horas. Máximo 500 mg por dosis. Duración: 14 días.
	Adultos	

(*) En caso de no estar disponible, se pueden considerar las siguientes alternativas:

Sultamicilina (100 - 200 mg/kg) o amoxicilina clavulanato (80 - 100 mg/kg), ambos durante 14 días.

Dosis de antitoxina diftérica (niños y adultos)

Gravedad de la enfermedad	Dosis (unidades)
Localización faríngea o laríngea con una duración de 48 horas o menos	20 000 a 40 000
Localizaciones nasofaríngeas	40 000 a 60 000
Difteria cutánea* (no existe consenso en cuanto a la utilidad de la ATD contra la difteria cutánea)	20 000 a 40 000
Enfermedad extensa con una duración de tres días o más, o con tumefacción difusa del cuello	80 000 a 120 000

Uso de la antitoxina diftérica según criterios de riesgo

Signos	Criterios de riesgo	Uso de antitoxina diftérica (ATD)
Faringitis, nasofaringitis, amigdalitis, laringitis, traqueítis (o cualquier combinación de estos), fiebre ausente o de bajo grado	Pacientes con dos o más signos o síntomas clasifican como enfermedad leve, que requiere seguimiento del caso	No indicado
Pseudomembrana adherente grisácea		20 000 – 40 000
Hemorragia de la membrana, si se manipula o desprende		20 000 – 40 000
Signos de peligro		
Alteración del nivel de conciencia	Pacientes con al menos un signo clasifican como	40 000 – 60 000
Taquipnea (respiración rápida)	enfermedad moderada a	40 000 – 60 000
Cianosis	grave que requiere control	40 000 – 60 000
Estridor inspiratorio (ruido áspero que se produce cuando el paciente inspira)	cercano y frecuente en institución de salud	40 000 – 60 000
Retracciones (tiraje subcostal al inspirar y uso de músculos accesorios)		60 000 – 80 000
Cuello de toro (edema cervical)		80 000 – 120 000
Desnutrición grave o anemia severa		80 000 – 120 000
Complicaciones		80 000 – 120 000
Cardíacas (pulso débil e irregular, llenado capilar > 3 segundos, extremidades frías, presión baja)		80 000 – 120.000
Renales		80 000 – 120 000
Neurológicas		80 000 – 120 000

La administración de ATD en difteria cutánea se justifica si la úlcera cutánea es lo suficientemente grande (es decir, más de 2 cm²) y sobre todo si es membranosa.

La ATD se administra preferentemente por vía intravenosa, ya que alcanza concentraciones sanguíneas terapéuticas más rápido que por vía intramuscular.

La administración de ATD debe ser en las primeras horas del diagnóstico; cualquier retraso disminuye la eficacia y aumenta la mortalidad.

La ATD se elabora a partir de plasma rico en anticuerpos contra la toxina diftérica, obtenido de equinos hiperinmunizados, por lo cual puede producir reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, reacción febril o enfermedad del suero). Por lo tanto, se requiere realizar **prueba de sensibilidad a la ATD**.

Para la desensibilización se cumple con el siguiente protocolo y se mantiene disponible todo el tiempo el medicamento epinefrina al 1:1 000 para atender reacciones anafilácticas.

La prueba de sensibilidad se realiza vía

intradérmica en el antebrazo, aplicando 0,1 mL de antitoxina diluida al 1:10 en solución salina normal y en el antebrazo opuesto se aplica 0,1 mL de solución salina normal como control. A los 20 minutos del procedimiento, se observa la zona de aplicación y si hay presencia de una induración de 10 mm o más en el antebrazo donde aplicó la antitoxina, se considera positivo y significa que el paciente es hipersensible y requiere desensibilización. Ver Figura 5.

Si ocurre una reacción anafiláctica aguda se debe administrar inmediatamente por vía intravenosa epinefrina 0,2 – 0,5 mL de la ampolla de epinefrina 1:1000.

El uso de la antitoxina como un profiláctico no está recomendado, dado que su valor de protección es de duración corta (1 a 2 semanas solamente) y puede causar sensibilidad al suero equino. La profilaxis con la vacuna de difteria puede dar protección por varios años y prácticamente no ocasiona reacciones.

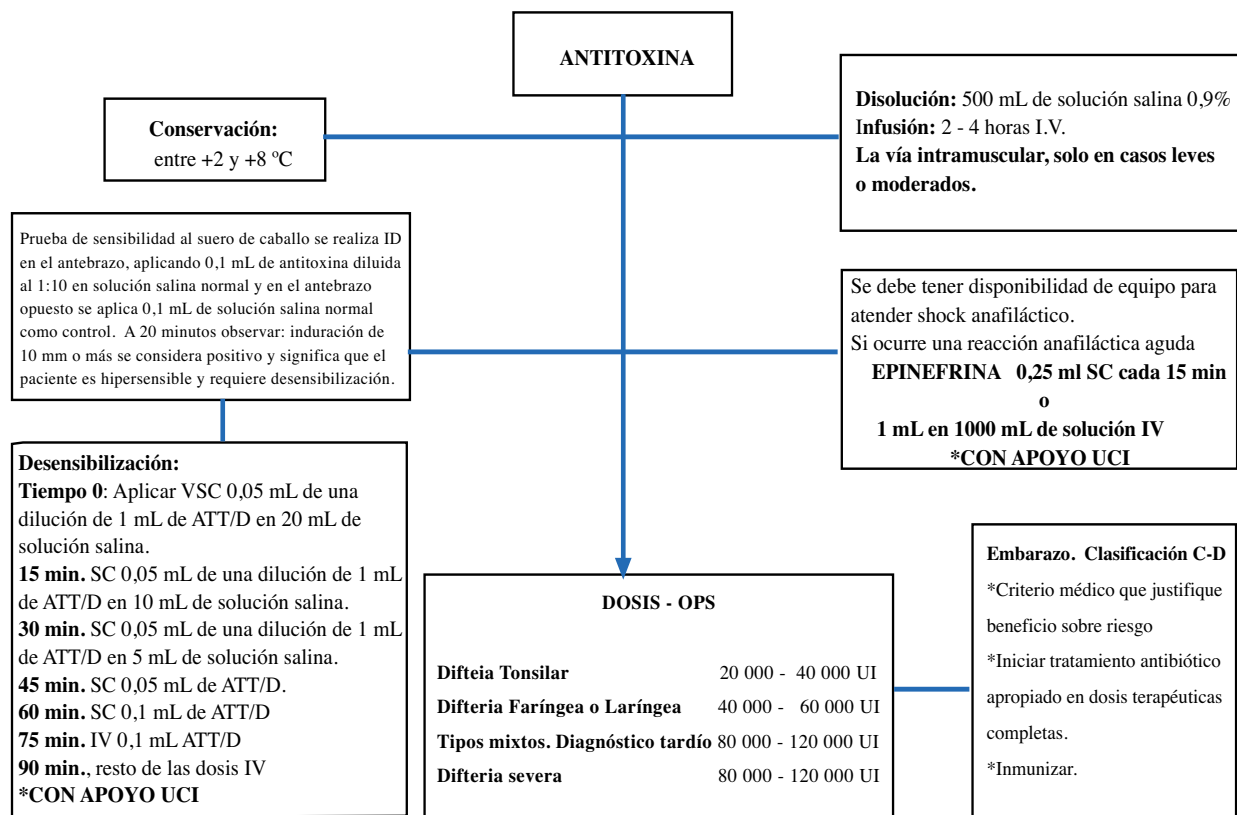


Figura 5. Protocolo de administración de la antitoxina diftérica.

Nota: La administración de ATD debe ser en las primeras horas del diagnóstico. Si la antitoxina diftérica no se da hasta tres días después de la aparición de los síntomas debe doblarse la dosis. La antitoxina NO está indicada para la profilaxis. No hay estudios con evidencias de efectos adversos sobre el uso de la ATD durante el embarazo, la cual está considerada droga de categoría C por la FDA 2. Durante el embarazo, la antitoxina diftérica puede ser administrada según análisis de riesgo - beneficio. Iniciar tratamiento antibiótico apropiado en dosis terapéuticas completas.

En mujeres embarazadas la administración de la ATD se realiza si los beneficios superan el riesgo.

Evaluación del paciente al egreso

Los siguientes puntos deben ser observados al egreso del paciente: en el seguimiento de los casos:

1. Iniciar o complementar **vacunación** durante el período de convalecencia.
2. Evaluación de signos y síntomas sugestivos de complicaciones (cardíacas, neurológicas o renales).
3. **Seguimiento** en consulta ambulatoria según evolución clínica.

Medidas de prevención y control

- Prevención y control de la transmisión de difteria en los servicios de salud
- Precauciones estándares
- Higiene de manos
- Uso de equipos de protección personal (EPP)
- Precauciones en la transmisión por gotitas
- Medidas específicas
- Durante la hospitalización:
 - Vacunación del personal de salud
 - Inmunización a la población
 - Investigación de contactos
 - Vacunación de contactos

Antibióticos de elección para quimioprofilaxis de contactos

Medicamento	Dosis
Penicilina benzatínica (intramuscular)	Personas < 23 kg: 600 000UI/IM, dosis única
Eritromicina (Oral)	Personas >=23 kg: 1 200 000UI/IM, dosis única Niños: 40-50 mg/kg/día. Dividida en 4 dosis. Duración: 7 días Adultos: 1 g/día. Dividida en 4 dosis. Duración: 7 días
Azitromicina (Oral)	Niños: 10-12 mg/kg una dosis diaria. Máximo: 500 mg/día. Duración: 5 días Adultos: 500 mg una vez al día. Duración: 5 días.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brown C. Public health control and management of diphtheria (in England and Wales) 2015 Guidelines. [Online] March 2015 [citado 5 de octubre de 2016]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/416108/Diphtheria_Guidelines_Final.pdf
- Byard R. Diphtheria - 'The strangling angel' of children. *J of Forensic and Legal Medicine* 2013;20:65-68.
- Cano R, Sierra M, Tello O. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book. 13th Edition* 2015. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13ª edición.* En: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editores. Washington D.C. Public Health Foundation. 2015.
- Centers for Disease Control and Prevention. Principios de epidemiología. Traducción Segunda edición en inglés. Curso 3030G CDC, Atlanta, Ga, USA. Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia, 2004.
- Instituto Nacional de Salud. Instructivo búsqueda activa en la vigilancia de enfermedades prevenibles por vacunas. Disponible en internet <http://www.ins.gov.co/lineas-deaccion/Subdireccion-Vigilancia/Lineamientos%20y%20Documentos/Anexo%203%20Intructivo%20Búsqueda%20BAC.pdf>
- Manual de investigación y control de brotes epidémicos para el nivel local. Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Perú. Disponible en internet: <http://salud.regioncallao.gob.pe/epidemiologia/Manual%20de%20investigacion%20y%20Control%20de%20Brotes%20epidemicos%20OGE.pdf>
- Ministerio de Salud Perú. Guía de investigación de brotes de infecciones respiratorias agudas e influenza. Dirección General de Epidemiología. 2007.
- Ministerio de Salud y Asistencia Social. Guía de Vigilancia Epidemiológica. Enfermedades del P.A.I. Caracas. 1990.
- National Institute for Communicable Diseases. (NICD). Recommendations for the Management and Public Health Response to Diphtheria. Africa: Compiled by the Division of Public Health Surveillance and Response, National Institute for Communicable Diseases (NICD) of the National Health Laboratory Service (NHLS); 2015.
- Organización Mundial de la Salud/Organización Mundial de la Salud (2008). Reglamento Sanitario Internacional (2005). 2ª edición. Ginebra, 2008:74.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Control de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b y la hepatitis B. Guía práctica. 2006.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Inmunización en las Américas, 2013-2017. Disponible en: http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=3573:2010-immunization-brochure&Itemid=2573&lang=es
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Memorias curso de gerencia para el manejo efectivo del plan ampliado de inmunizaciones PAI. Disponible en: http://www1.paho.org/english/ad/fch/im/isis/epi_mod/spanish/1/home.asp.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). El control de las enfermedades transmisibles. 19ª edición. Washington, David L. Heymann, Editor. Publicación Científica y Técnica nro. 635. 2011.
- Instituto de Salud Carlos III. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS_RENAVE.pdf
- University of Illinois at Chicago. Investigating an outbreak, Disponible en internet: <http://www.uic.edu/sph/prepare/courses/PHLearning/EpiCourse/6InvestigatingAnOutbreak.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. Programa Mundial de Inmunizaciones, WER 2017 Auge, WHO position paper on diphtheria.
- Organización Panamericana de la salud. www.paho.org. OPS/OMS 2018