

Hallazgos

Los resúmenes de la sección Hallazgos corresponden a estudios publicados en prestigiosas revistas internacionales, clínicas o especializadas. La extensión promedio de cada trabajo de Hallazgos es de una página.

5 - Neumonía en la Infancia: Aspectos Clínicos Asociados con Hospitalización o Muerte

Nascimento Carvalho CMC, Rocha H, Santos Jesus R y Benguigui Y

Department of Pediatrics and of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Professor Hosannah de Oliveira Pediatric Center, Federal University of Bahia, Aliança Hospital, Salvador, Bahia, Brasil; and Pan American Health Organization, Washington DC, EE.UU.

[Childhood Pneumonia: Clinical aspects associated with hospitalization o death]

The Brazilian Journal of Infectious Diseases 6(1):22-28, Feb 2002

Para determinar la necesidad de hospitalización de niños con neumonía pueden usarse diversos aspectos clínicos, como edad, desnutrición, enfermedad de base, taquipnea, retracción torácica y somnolencia. Los factores intrínsecos (edad, desnutrición, patología de base) se asociaron en forma independiente con la mortalidad.

La infección respiratoria aguda, especialmente la neumonía, es la principal causa de hospitalización y muerte durante la infancia en las áreas pobres del mundo. Con el objeto de reducir la elevada mortalidad, la OMS (Organización Mundial de la Salud) elaboró un programa para el control de las infecciones respiratorias mediante la mejora en el enfoque de los niños menores de 5 años. A mediados de los 90, este programa fue incluido como un componente de la «Estrategia para el control integrado de las enfermedades infantiles» como un abordaje simple e integral para valorar, clasificar y tratar a los niños en el primer nivel de atención. La meta principal es disminuir las muertes en los menores de 5 años en 100 000 entre 1999 y 2002 en América. Con este enfoque, la neumonía se diagnostica en presencia de taquipnea, definida por 60 o más respiraciones por minuto en los menores de 2 meses, 50 o más respiraciones/min entre los 2-11 meses y 40 o más respiraciones/min en aquellos de entre 12-59 meses. En las guías para categorizar la gravedad de la neumonía, la aparición de retracción torácica, somnolencia, convulsiones, quejido, desnutrición grave e intolerancia oral son indicadores de hospitalización y antibioticoterapia parenteral. Este estudio evalúa los aspectos clínicos que se asociaron con la necesidad de internación o muerte en niños con neumonía en 2 centros de atención terciaria en Salvador, Bahía, Brasil.

El diseño del estudio fue de tipo prospectivo. Participaron todos los niños con diagnóstico de neumonía entre septiembre de 1997 y octubre de 1999 atendidos en

el departamento de emergencias de un hospital universitario (Professor Hosannah de Oliveira Pediatric Center, PHOPC) y uno privado (Aliança Hospital, AH) en Salvador, Brasil. El diagnóstico de neumonía se realizó según la presencia de tos y taquipnea en forma simultánea, o de un infiltrado en las radiografías de tórax. En los niños de 5 años o más, se definió taquipnea como frecuencia respiratoria de 40 o más respiraciones/min. Los datos fueron recolectados mediante un formulario estandarizado para extraer información clínica y demográfica. Las radiografías de tórax fueron evaluadas por el pediatra de guardia. Todos los pacientes fueron tratados con antibióticos. Los registros de emergencias fueron revisados una vez por semana a partir de marzo de 1998 en el PHOPC y de mayo de 1998 en el AH, y completados retrospectivamente cuando fue necesario. La hospitalización o muerte se registraron después de cruzar referencias con los archivos computarizados del hospital respectivo y las historias clínicas de los pacientes fallecidos se revisaron para recolectar datos adicionales. Para el análisis estadístico la edad fue categorizada en 4 grupos: < 2 meses, 2-11 meses, 12-59 meses y 5 años o más. Se definió desnutrición como peso para la edad debajo de -2 desvíos estándar (según el Centro Nacional para Estadísticas de Salud de EE.UU.); y fiebre, como temperatura axilar > 37.5 °C. Se determinó la asociación entre variables dependientes e independientes, y las variables independientes que demostraron ser significativas en el análisis univariado fueron analizadas por regresión logística multivariada para determinar sus efectos independientes.

Se identificaron 2 970 pacientes con neumonía, 54.1% varones y 45.9% mujeres, con una edad mediana de 1.83 años (2 días-14.5 años, media 2.76 ± 2.72 años). Los intervalos entre episodios (más de una infección) fueron mayores de 1 mes. En el 62.3% de los casos se encontró taquipnea, se efectuaron radiografías de tórax en el 96% y se confirmó la presencia de infiltrados en el 97.9%. La hospitalización se indicó al 25.8% de los pacientes y la mortalidad fue de 0.8% (el 47.8% de los decesos se produjo dentro de las primeras 24 horas del ingreso). El 31.1% de los niños presentó una enfermedad de base; las más frecuentes fueron asma (55%), cardiopatía (13.3%), reflujo gastroesofágico (5.9%), anemia (5.2%), neuropatía (3.6%), síndrome genético (3.1%) y enfermedad hepática crónica (1.9%). En el análisis multivariado, las variables clínicas que se asociaron con hospitalización en los niños con neumonía fueron la edad de 2-11 meses (*odds ratio* [OR] = 0.4; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0.2-0.6), 12-59 meses (OR = 0.2; IC 95%, 0.1-0.4) y 5 años o más (OR = 0.1; IC 95%, 0.08-0.3), desnutrición (OR = 2; IC 95%, 1.4-2.7), enfermedad de base (OR = 1.4; IC 95%, 1.1-1.8), taquipnea (OR = 1.8; IC 95%, 1.4-2.4), retracción torácica (OR = 1.7; IC 95%, 1.4-2.2) y somnolencia (OR = 1.8; IC 95%, 1.4-2.4), mientras que entre las relacionadas con la mortalidad se encontraron la edad de 2-11 meses (OR = 0.3; IC 95%, 0.08-0.8) y 12 meses o más (OR = 0.06; IC 95%, 0.02-0.2), excepto para los de 5 años o más (franja

etaria en la que no se registraron fallecimientos), desnutrición (OR = 3.1; IC 95%, 1.2-7.7) y enfermedad de base (OR = 4.3; IC 95%, 1.6-11). En el análisis univariado se relacionaron significativamente la intolerancia oral con la internación, y la taquipnea y retracción torácica con los fallecimientos. En cambio, no se halló un vínculo significativo con la tos, fiebre, sibilancias, rales o sexo para la hospitalización y tos, intolerancia oral, fiebre, rales, sibilancias, somnolencia y sexo con las muertes. Se excluyeron 1 367 y 1 208 casos para el análisis multivariado de hospitalización y decesos, respectivamente, debido a falta de información para alguna variable.

Las enfermedades de base comunicadas en los niños fallecidos fueron cardiopatía (7 de 14), neuropatía (3 de 14), asma (1 de 14), reflujo gastroesofágico (1 de 14), infección congénita (1 de 14) e hipotiroidismo (1 de 14).

Según los autores, su estudio reúne importantes características ya que es el primero que presentó un gran número de pacientes, fue llevado a cabo en 2 hospitales que brindan atención terciaria y el diseño fue de tipo prospectivo. Comentan que sus datos demostraron que la taquipnea, retracción torácica, somnolencia, desnutrición, enfermedad de base y la menor edad se asociaron independientemente con la hospitalización por neumonía; de este modo, podrían usarse para decidir la necesidad de internación en pacientes con esta patología. Los resultados concuerdan con trabajos previos, aunque los expertos no pudieron encontrar un vínculo entre la intolerancia oral y la hospitalización. Además, este ensayo brinda evidencia acerca de que los factores individuales intrínsecos tales como la presencia de enfermedad de base, desnutrición y la edad se relacionan en forma independiente con la mortalidad.

En concordancia con la OMS, más del 30% de los fallecimientos de niños menores de 5 años en los países pobres ocurre en los primeros meses de vida y el 70% de ellos son atribuibles a neumonía, diarrea, sarampión o malaria. Las estimaciones recientes sugieren que hay marcada asociación entre desnutrición y aumento en el riesgo de muerte por infección respiratoria aguda. De este modo, las estrategias preventivas como programas de vacunación y de educación nutricional son extremadamente importantes. En este trabajo, para el diagnóstico de neumonía se utilizaron los criterios de la OMS, debido a que la obtención de radiografías de tórax no es fácil de lograr en todos los casos, y se ha demostrado que la taquipnea es un excelente factor predictivo de neumonía. Por último, señalan que el índice de mortalidad fue muy bajo (0.8%) quizá porque el estudio se realizó en 2 centros de atención terciarios y en áreas urbanas. Los índices más elevados se comunicaron principalmente en las zonas rurales de los países pobres por la dificultad en el acceso a la atención médica.

En conclusión, la neumonía puede ser considerada una enfermedad tratable, en la cual es posible lograr la recuperación en la mayoría de los casos. Sin embargo, algunos pacientes pueden tener un desenlace fatal debido a la presencia de factores intrínsecos como desnutrición, patología de base y menor edad.

6 - Trastornos Respiratorios Agudos en el Recién Nacido. Las Lecciones que Deben ser Aprendidas

Antoine MG

Department of Obstetrics, Gynaecology and Child Health, The University of West Indies, Jamaica

[Acute Respiratory Disorders in the Newborn. The Lessons to be Learnt]

West Indian Medical Journal 52(1):1-3, 2003

El distrés respiratorio agudo es causa frecuente de admisión en unidades de neonatología. Incluye infecciones pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, taquipnea transitoria, síndrome de aspiración meconial e hipertensión pulmonar persistente.

El distrés respiratorio agudo es el problema más común por el cual los recién nacidos (RN) son admitidos en unidades de neonatología. Es causado por varios trastornos respiratorios que con frecuencia requieren cuidados intensivos. Los más graves son infecciones pulmonares (IP), síndrome de distrés respiratorio agudo (SRDA), taquipnea transitoria del RN (TTRN), síndrome de aspiración meconial (SAM) e hipertensión pulmonar persistente del RN (HPPRN). La incidencia de trastornos respiratorios agudos neonatales está entre 2% y 4%. Las enfermedades pulmonares agudas y sus complicaciones son los principales determinantes de morbilidad neonatal.

Las IP en las primeras horas de vida pueden ser imposibles de distinguir de SDRA y TTRN, por lo que el distrés respiratorio agudo en el RN debe ser tratado como una neumonía bacteriana hasta que se demuestre lo contrario. Si la infección se asocia con corioamnionitis, es generalmente causada por *E. coli* o *Streptococcus* grupo B (SGB). También los SGB pueden causar infección perinatal sin corioamnionitis, con presentación de los síntomas a las 12-24 horas del nacimiento. Es necesario iniciar la terapia antibacteriana lo más pronto posible.

El SDRA estuvo presente en 30% a 40% de los trastornos respiratorios agudos en los RN, y fue el principal factor de riesgo la baja edad gestacional. Hoy se ha logrado disminuir la mortalidad que produce, aunque la incidencia de complicaciones sigue siendo elevada (hemorragias intracraneales, persistencia de ducto arterial, hemorragia pulmonar, sepsis y enfermedad pulmonar crónica). Estas complicaciones, sumadas a la prematuridad, son las responsables de los problemas del desarrollo neurológico que se presentan.

La TTRN fue descrita por primera vez en 1966 en 8 RN de término, con aparición temprana de distrés respiratorio, con hiperinsuflación pulmonar, vasos prominentes y cardiomegalia en la radiografía. Los síntomas respiratorios fueron transitorios y relativamente moderados y mejoraron en 2-5 días. Se considera que puede ser originada por retardo en el aclaramiento del líquido pulmonar fetal. Suele verse con más frecuencia luego de partos por cesárea, probablemente porque son

niños que no fueron sometidos a la compresión que se produce durante el pasaje por el canal de parto. El tratamiento convencional consiste en la administración de oxígeno con presión positiva continua en las vías aéreas en algunos casos, y antibióticos hasta evaluar el cuadro por completo.

El SAM es un trastorno respiratorio potencialmente grave, y no existe una terapia específica. Se presenta con distrés respiratorio progresivo, hipoxia, hipercapnia y acidosis, y requiere terapia respiratoria intensiva. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados son obstrucción mecánica de las vías aéreas, infiltración con células inflamatorias y liberación de sustancias vasoactivas y mediadores de inflamación. También hay filtración de proteínas a las vías aéreas, y el meconio inactiva el surfactante por diversos mecanismos. Se ha recurrido a varias terapias, incluso la amnio-infusión, surfactante exógeno, ventilación de alta frecuencia, inhalación de óxido nítrico, etc. Cada una de las terapias es costosa y tiene efectos colaterales. El lavado broncoalveolar con surfactante exógeno diluido parece ser seguro y potencialmente efectivo.

La HPPRN es una complicación frecuente de una variedad de enfermedades respiratorias en el RN. Contribuye a la hipoxemia neonatal, a menudo refractaria y habitualmente asociada con alta tasa de mortalidad. En esta condición, la resistencia vascular pulmonar se acerca a o supera la resistencia vascular sistémica. Esto aumenta la impedancia al flujo pulmonar y provoca el pasaje de sangre desaturada a la circulación sistémica a través del ducto arterial persistente y el foramen oval, con marcada cianosis. La insuficiencia respiratoria grave causada por la HPPRN se asocia con SAM, SDRA, sepsis y neumonía por SGB, hernia diafragmática congénita y asfisia neonatal. Esto fue convencionalmente tratado con la administración de oxígeno, agentes alcalinizantes y vasodilatadores, para reducir la resistencia vascular pulmonar y aumentar el flujo sanguíneo a los pulmones. La inhalación de óxido nítrico mejora el flujo pulmonar y la oxigenación. En caso de que no haya respuesta a las terapias anteriores, se recurre a la oxigenación por membrana extracorpórea.

Hubo disminución en la mortalidad en niños menores a 5 años entre los caribeños angloparlantes, pero las tasas de mortalidad neonatal y perinatal son muy superiores a las de los países desarrollados. El distrés respiratorio agudo asociado a prematuridad, sepsis y sus complicaciones representa la mayoría de las internaciones en las unidades neonatales. También son los principales constituyentes de la morbimortalidad neonatal en la región. Los trabajadores de la salud deben implementar estrategias rentables para reducir la incidencia de sepsis neonatal y del prematuro.

La prematuridad tiene una incidencia de 8% a 12%, y es responsable del 70% de los fallecimientos neonatales y 50% de las discapacidades neurológicas. Las estrategias efectivas usadas para reducir la prematuridad deben empezar con medidas preventivas: evitar los embarazos hasta no estar la mujer preparada, evitar el tabaquismo y uso de drogas ilícitas, prevenir las enfermedades de transmisión sexual, y educación al respecto.

Las estrategias secundarias se basan en la detección de factores de riesgo de prematuridad, tratamiento de infecciones urinarias asintomáticas y vaginosis, cerclaje cervical, programas para dejar de fumar y detección precoz del trabajo de parto. Las estrategias terciarias incluyen la inhibición de la progresión del trabajo de parto con agentes tocolíticos.

El SDRA se presenta en 10% a 15% de los RN prematuros entre las 24 y las 36 semanas de edad gestacional. En la isla de Curaçao es de 7.5%, posiblemente porque a todas las mujeres con posible parto pretérmino se les administran corticoides a partir de la semana 27. Esto reduce la incidencia de SDRA en los RN nacidos antes de las 34 semanas.

El parto mostró influir en los resultados: la cesárea se asocia con aumento de 5 veces en la incidencia de HPPRN comparada con el parto vaginal. Debe reducirse el número de cesáreas y de partos pretérmino en centros de atención terciaria, junto con otras estrategias, para disminuir la incidencia y severidad de SDRA, TTRN y HPPRN.

La terapia de reemplazo de surfactante ha revolucionado el manejo del SDRA y SAM, y debería estar siempre disponible.

Finalmente, debe hacerse un esfuerzo para reducir la sepsis neonatal, especialmente la causada por SGB. La sepsis neonatal y la IP contribuyen al SDRA, SAM, HPPRN y mortalidad neonatal.

7 - Estudio de Seguimiento a Seis Años de las Enfermedades de Transmisión Sexual en Brasilia, la Capital de Brasil

Simões-Barbosa A, Coutinho Feijó A, Xavier da Silva J y colaboradores

Universidad Católica de Brasilia, Hospital Regional de Asa Norte, Brasilia, Brasil

[A six-year follow-up survey of sexually transmitted disease in Brasilia, the capital of Brazil]

The Brazilian Journal of Infectious Diseases 6(3):110-117, 2002

La población femenina de Brasilia registra bajos niveles de concurrencia a la consulta médica de rutina para la prevención de las enfermedades ginecológicas.

El manejo de las enfermedades transmisión sexual (ETS) se ha transformado en una prioridad mundial como consecuencia de la pandemia de HIV. Un correcto abordaje exige la vigilancia epidemiológica de ETS en la población y la identificación de los factores de riesgo.

Los aspectos culturales y socioeconómicos son muy importantes en la epidemiología de las ETS; la promiscuidad y la no utilización de condones aumentan el riesgo de contagios. Brasil posee profundas disparidades socioeconómicas: la pobreza, junto con el bajo nivel educacional promedio, aumentan la incidencia de ETS. Para que una política de prevención sea efectiva, debe incluir profundas transformaciones sociales.

Además de sus secuelas, las ETS incrementan las probabilidades de contagio del HIV y el riesgo de cáncer cervical. Las enfermedades ulcerativas constituyen el mayor de riesgo para la infección por HIV, mientras que el flujo vaginal o el uretral también son importantes porque

provocan reclutamiento a gran escala de células inflamatorias susceptibles. Así, se halla fuerte correlación directa de la infección por HIV con la vaginosis bacteriana y la tricomoniasis. Ciertos tipos del virus del papiloma humano (HPV), especialmente los tipos 16 y 18, son reconocidos como carcinógenos humanos. Más del 99% de los cánceres cervicales contienen ADN del HPV. Así, la adecuada prevención de las ETS reduce drásticamente la incidencia y mortalidad del cáncer cervical.

El diagnóstico de ETS se basa generalmente en pruebas de laboratorio. La precisión de los extendidos de Papanicolaou depende de la experiencia citológica del observador, y puede ser inadecuada para algunos tipos de ETS. Se han desarrollado técnicas muy sensibles basadas en la detección de ADN patogénico, aunque suelen ser económicamente inviables.

El adecuado manejo de las ETS requiere conocimiento de las condiciones locales. El tratamiento masivo y los enfoques sindrómicos son algunas de las alternativas. Ambas están bajo investigación en términos de resultados epidemiológicos, pero se dispone de pocos datos para determinar su impacto sobre la situación de las ETS. No siempre puede efectuarse el diagnóstico de infecciones vaginales a partir de los síntomas. Las pacientes asintomáticas pueden quedar olvidadas, y aquellas con síntomas inespecíficos, ser sobretratadas. El abuso de antibióticos podría generar cepas resistentes. Por ello, debe implementarse una estrategia múltiple para el control de las ETS, que incluya la prevención rutinaria, el diagnóstico etiológico basado en el laboratorio y su tratamiento sindrómico, presuntivo e inmediato. Estas estrategias requieren grandes inversiones educativas para desterrar las conductas higiénicas y sexuales inadecuadas, en salud pública y en investigación.

El propósito del presente estudio fue detectar enfermedades ulcerativas y no ulcerativas en pacientes femeninas tratadas en centros de salud primarios, así como la prevención desarrollada para evitar el cáncer cervical uterino en las mismas.

Se recolectaron muestras vaginales y cervicales provenientes de 142 158 mujeres atendidas en 9 centros primarios de salud de Brasilia, y las muestras fueron sometidas a tinción de Papanicolaou.

Las lesiones inflamatorias y no inflamatorias fueron evaluadas mediante exámenes microscópicos citológicos e histológicos, extendidos vaginales y exo-endocervicales, y eventuales biopsias. Las alteraciones malignas fueron caracterizadas de acuerdo con los criterios típicos citológicos e histológicos. Se analizaron las atipias celulares y nucleares para distinguir correctamente entre neoplasias cervicales y procesos de diferenciación y reparación tisular normales. Se investigaron las imágenes irregulares, los tamaños y colores de los núcleos y citoplasmas, la presencia de coilocitos, de hiper cromasia nuclear con distribución irregular de la cromatina y nucleolo evidente, y las mitosis intensas y anormales. Las lesiones premalignas fueron calificadas como NIC (neoplasia intraepitelial cervical) clases I, II y III. Las neoplasias fueron consideradas invasivas cuando las células tumorales infiltraban la lámina basal.

La técnica de Papanicolaou provee clara distinción entre lesiones inflamatorias. *Gardnerella vaginalis* se caracteriza por la presencia de numerosos bacilos, parcial o totalmente adheridos a la superficie de células epiteliales, que se tornan de color azul claro y son llamadas *clue cells*. *Candida albicans* es detectada como esporas o filamentos; los filamentos oscuros de las levaduras se entrelazan, mientras que las esporas marrón

oscuro poseen una membrana clara.

La tricomoniasis produce a menudo gran inflamación; *Trichomonas vaginalis* tiene aspecto redondeado o elíptico, 6-12 veces más corta que las células epiteliales a las cuales suelen adherirse, y se tiñe de color azul débil o gris. La presencia de un núcleo periférico es altamente sugestiva de la presencia de este parásito. *Chlamydia trachomatis* es una bacteria intracelular obligada, que adopta el aspecto de vacuolas eosinofílicas de inclusión, especialmente en las células metaplásicas cérvico-vaginales.

El virus del herpes genital (HSV) induce alteraciones citológicas típicas en las células huésped. El núcleo parece más grande y posee una membrana bien definida. Las células infectadas muestran generalmente núcleos múltiples agrupados, de aspecto vidrioso, y contienen inclusiones eosinofílicas.

El correcto diagnóstico del virus del papiloma humano (HPV) podría llevar a mejor pronóstico en la prevención del cáncer cervical. Las células infectadas por HPV desarrollan atipias nucleares, predominando los coilocitos. Estos semejan células neoplásicas con núcleos agrandados rodeados por un halo citoplasmático claro y brillante.

Los resultados de 42 158 citologías efectuadas en los 6 años del estudio revelaron la predominancia de las lesiones inflamatorias (65%) por sobre los resultados negativos (34%) y las lesiones precancerosas y cancerosas (< 1%). Los resultados fueron insatisfactorios, de acuerdo con criterios de calidad basados en la presencia de células cilíndricas endocervicales y células epiteliales cérvico-vaginales y mucus en los extendidos. La ausencia de células endocervicales, o la presencia de semen o eritrocitos, podrían enmascarar los resultados. Los resultados insatisfactorios (extendidos de Papanicolaou de baja calidad) fueron atribuidos a error manual, al período menstrual o a coitos recientes.

Sólo 6% de las lesiones precancerosas fueron diagnosticadas tempranamente (CIN I). Gran cantidad de lesiones cancerosas se encontraban en estadio invasor (25%), lo cual revela la inadecuada educación de la población para la prevención del cáncer cervical.

Se hallaron 31 143 casos (21% de lesiones inflamatorias) en los que no pudo identificarse el agente etiológico. Los procesos muy inflamatorios, junto con las limitaciones de la técnica, podrían explicar este hecho. Por otro lado, 22 536 casos entre todos los infecciosos (22%) fueron atribuidos a cocos o coccobacilos. Para una clara definición de más casos de infección bacteriana es necesario efectuar cultivos. Pese a esta limitación intrínseca del estudio, se halló predominancia de infecciones por *Gardnerella vaginalis* (17.2%) sobre candidiasis (9.4%) y tricomoniasis (7.3%). Sin embargo, la vaginosis bacteriana no siempre es calificada como enfermedad de transmisión sexual.

Se observó un aumento de 2.2 veces en la prevalencia anual de lesiones cervicales precancerosas y cancerosas durante los 6 años del estudio. Dado que muchas neoplasias se encontraban en estadios tardíos, se destaca la importancia de la prevención y el tratamiento temprano del cáncer cervical. La prevalencia de infecciones por HPV fluctuó en los últimos años, y no siguió al incremento de las lesiones precancerosas y cancerosas. Ocurrió leve incremento de la prevalencia de *Gardnerella vaginalis* (1.25 veces), mientras que se observó leve descenso de la candidiasis y tricomoniasis (1.19 y 1.66 veces, respectivamente). Esto podría reflejar una variación normal en la prevalencia a lo largo de los

años, pero también podría indicar un cambio en los hábitos individuales, señalando mejor prevención. Dado que la vaginosis bacteriana posee otros medios de transmisión, su prevalencia puede mantenerse o aumentar, en comparación con otras infecciones restringidas a la transmisión sexual, como la tricomoniasis.

Los datos del presente estudio sugieren que la población evaluada no recibe controles rutinarios para la prevención de las enfermedades ginecológicas. Sería conveniente alertar a la comunidad acerca de dicha prevención e inducir decisiones políticas al respecto. El próximo paso, que incluye la investigación de los aspectos epidemiológicos específicos, debería conducir a un mejor programa para el manejo y control de las ETS en Brasil.

8 - Posible Vínculo entre el Herpesvirus Humano 6 y la Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. La Importancia de Análisis Moleculares y Serológicos Indicativos de la Asociación

Domínguez DC, Torres ML y Antony S

Clinical Laboratory Science Program, University of Texas at El Paso; U.S. Oncology, El Paso, EE.UU.

[Is Human Herpesvirus 6 Linked to Kikuchi-Fujimoto Disease? The Importance of Consistent Molecular and Serological Analysis]

Southern Medical Association 96(3):226-233, Mar 2003

Estudios serológicos y moleculares permitirán determinar la asociación entre el herpesvirus humano 6 y la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto.

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF) fue descrita en 1972 de manera independiente por los patólogos japoneses Kikuchi y Fujimoto. Desde entonces, la entidad ha sido registrada con frecuencia creciente. La EKF, también denominada linfadenitis necrotizante histiocítica (LNC), es una linfadenopatía autolimitante de origen desconocido. Sin embargo, señalan los autores, información reciente presupone la existencia de una derivación viral. La última se observa con mayor frecuencia en mujeres jóvenes. Los pacientes presentan linfadenopatía cervical con fiebre y malestar general, elevación de la velocidad de eritrosedimentación (VES), neutropenia y linfocitosis con linfocitos reactivos. Los exámenes de laboratorio por lo general son inespecíficos, y el diagnóstico de EKF se establece mediante la identificación de las características histológicas de los ganglios linfáticos. La entidad no requiere terapia antimicrobiana y suele resolverse espontáneamente en 1 a 4 meses. Los autores examinaron la posible relación viral

entre el herpesvirus humano 6 (HHV-6) y la LNC, y presentan 3 casos que evidencian el vínculo. Además, exponen una revisión de los resultados serológicos y moleculares que podrían vincular al HHV-6 con la EKF.

El primer caso corresponde a una mujer de 33 años con antecedentes de una adenopatía solitaria en la cadena de ganglios linfáticos cervical anterior, asociada a fiebre, fatiga y anorexia. El examen físico revela temperatura de 37.8 °C, sin otros hallazgos además de la adenopatía. Todas las pruebas de laboratorio, con inclusión del recuento leucocitario, pruebas para anticuerpos antinucleares, *Brucella*, *Toxoplasma* y citomegalovirus humano fueron normales. La paciente presentó VES elevada (21 mm/h) y serología positiva para HHV-6, con títulos elevados de IgM anti-HHV-6 (1:40) y de IgG anti-HHV-6 (1:320). La biopsia del ganglio linfático evidenció características compatibles con la LNH, sin células polimorfonucleares. La mujer se recuperó sin complicaciones y permaneció asintomática durante 6 años hasta que presentó una adenopatía solitaria en la cadena cervical anterior que, en la biopsia, fue compatible con EKF.

La segunda paciente, de 43 años, experimentó fiebre moderada durante varias semanas, sudoración nocturna, cefaleas y dolor en el área suprapúbica. El examen físico reveló temperatura de 38.6 °C, con linfadenopatías generalizadas en la cadena cervical, axilar e inguinal. Las evaluaciones de laboratorio para lupus, *Brucella*, *Toxoplasma* y la serología para citomegalovirus fueron negativas. La paciente presentó un recuento leucocitario de $8.9 \times 10^9/l$ y elevación de la VES (23 mm/h). La aspiración y biopsia de médula ósea fueron negativas para neoplasias e infección. La serología para HHV-6 reveló títulos positivos para IgM anti-HHV-6 (1:40) e IgG anti-HHV-6 (1:160). En la biopsia, los ganglios linfáticos cervicales fueron compatibles con LNH. Debido a la hipertermia persistente, la paciente fue tratada con bajas dosis de esteroides, con respuesta clínica apropiada. El seguimiento un año después no reveló evidencia de linfadenopatía recurrente.

La tercera paciente, una mujer de 53 años, presentó antecedentes de diabetes tipo 2 y de adenopatía importante en la cadena cervical izquierda, asociada con fiebre y sudoración nocturna. El recuento leucocitario ascendió a 5.6×10^9 , con VES de 23 mm/h. La biopsia del ganglio linfático fue compatible con LNH. Los resultados serológicos fueron negativos, con la excepción de títulos positivos de IgM anti-HHV-6 (1:40) e IgG anti-HHV-6 (1:320). La adenopatía y la fiebre se resolvieron en el lapso de 6 meses. Un año después presentó un ganglio linfático submandibular importante cuya biopsia fue compatible con adenopatía inespecífica.

Por otra parte, los autores revisaron la información clínica, histológica y serológica de 471 casos de EKF registrados entre 1982 y 2001 y su relación con el HHV-6.

Respecto de los casos, las 3 pacientes presentaron fiebre y adenopatías cervicales. Los valores de laboratorio fueron inespecíficos, con excepción de la elevación de la VES y la serología positiva para el HHV-6. Las 3 mujeres experimentaron recuperación sin complicaciones, con un caso de recidiva. En otro orden, el análisis bibliográfico reveló que la distribución de la edad de los 471 casos documentados varió entre los 10 y 53 años y que el 70% de la muestra correspondió a mujeres. El 60% de las adenopatías se localizó en cuello, fundamentalmente en la región cervical. Los ganglios linfáticos afectados midieron menos de 3 cm. Asimismo, el 50% de los pacientes presentó hipertermia de origen desconocido (37.4-40 °C). Los resultados de laboratorio fueron inespecíficos; las manifestaciones más frecuentes fueron VES elevada,

leucopenia y linfocitosis con linfocitos reactivos. En general, la evolución clínica fue benigna, aunque una minoría de pacientes experimentó recurrencia. Los hallazgos histológicos más comunes incluyeron focos necróticos confinados a la paracorteza, con abundante desecho nuclear cariorrético. La paracorteza adyacente al foco con carioclasia tendió a presentarse hiperplásico. La población celular de histiocitos, inmunoblastos y linfocitos reactivos se encontraron en el área necrótica y a su alrededor, con cuerpos apoptóticos esparcidos. Cuando la necrosis fue manifiesta se encontró material fibrinoide eosinófilico. Una característica de la lesión es la ausencia de células plasmáticas y polimorfonucleares. El grado de necrosis puede variar notablemente entre los ganglios, y las características histológicas, confundirse con la del linfoma maligno. Por otra parte, en 42 casos se documentaron títulos elevados de IgM o IgG, 11 de los cuales mostraron títulos elevados de IgG e IgM anti-HHV-6. En total, 112 sujetos con linfadenitis reactiva, con inclusión de LNH, presentaron serología positiva para HHV-6 con la reacción en cadena de la polimerasa, mientras que 41 exhibieron resultados positivos con la hibridación *in situ*.

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es un proceso patológico poco frecuente. Su diagnóstico se efectúa mediante la identificación de las características patológicas de los ganglios linfáticos afectados. El agente etiológico todavía es desconocido, y su investigación debe ser cuidadosamente controlada y ejecutada. La histopatología sugiere una causa viral. La asociación entre el HHV-6 y la entidad es fascinante. Diversos estudios demostraron infección por HHV-6 en individuos con linfadenitis necrotizante histiocítica. Sin embargo, y a pesar de la evidencia, todavía es incierto el papel causal del virus en el trastorno linfoproliferativo. Los autores consideran que las investigaciones que incluyan estudios serológicos y técnicas nucleares podrían aclarar el papel del agente viral en esta patología.

9 - Prevalencia del Papilomavirus Humano, Carga viral y Neoplasia Intraepitelial Cervical en Mujeres Infeccionadas por HIV

Levi J, Fink C, Canto M y colaboradores

Laboratorio de Virología del Instituto de Medicina Tropical Emilio Ribas, Universidad de San Pablo, Brasil

[Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women]

The Brazilian Journal of Infectious Diseases 6(3):129-134, 2002

El 19% de los extendidos cervicales obtenidos en mujeres paulistas eran anormales aunque no neoplásicos; las pacientes intensamente inmunodeprimidas presentaban alto riesgo de cargas virales elevadas de tipos agresivos del papilomavirus humano.

El virus del papiloma humano (HPV) es el agente etiológico del cáncer cervical y de su lesión precursora, conocida como lesión intraepitelial escamosa (SIL). Diversos estudios han informado que estas lesiones inducidas por HPV son más comunes, y poseen peores resultados, cuando se asocian con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Así, es de gran importancia investigar como interactúa este virus con la enfermedad por HIV en pacientes coinfectados, especialmente en el contexto de la creciente incidencia de sida en las mujeres brasileñas. El propósito de este estudio fue determinar la prevalencia de HPV y SIL, con el fin de comparar marcadores de enfermedad por HIV, específicamente recuentos de CD4 y carga viral de HIV, en un grupo de mujeres infectadas por este último virus en la ciudad de San Pablo.

Se evaluaron 265 mujeres infectadas por HIV que concurrían para su control ginecológico de rutina. Se les efectuaron determinaciones sanguíneas para recuento CD4 y carga viral de HIV. Se les efectuó, además, un extendido citológico cérvico-vaginal mediante cepillo, el cual fue teñido con el método de Papanicolaou y clasificado como normal, inflamatorio, neoplasia intraepitelial cervical (CIN) grados 1-3, y carcinoma invasor. El umbral de detección de carga viral fue de 400 copias/ml.

Se evaluó la presencia de HPV mediante el método de captura híbrida II, con posterior identificación de los subtipos HPV de bajo riesgo (grupo A, que incluía tipos 6, 11, 42, 43 y 44) y de alto riesgo (grupo B, tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 53, 56, 58, 59 y 68). La carga viral fue estimada mediante comparación de la señal generada por 1 pg/ml de HPV; las muestras que emitían una señal > 1 fueron consideradas positivas para el respectivo grupo de HPV.

Doscientas sesenta y cinco mujeres infectadas por HIV fueron investigadas en el presente estudio, cuya edad promedio era de 32.4 ± 7.7 años (rango: 18-67 años; mediana = 32 años), con recuentos de CD4 de 8-978 células/ μ l (media \pm DE, 296.84 ± 174.72 células/ μ l; mediana = 285 células/ μ l), y con cargas virales desde indetectables (< 400 copias/ml) hasta superiores al límite de detección (> 750 000 copias/ml) ($62\ 235 \pm 145\ 884$ copias/ml; mediana = 5 764 copias/ml). A los fines del análisis estadístico, las muestras en las cuales el ARN del HIV era indetectable fueron arbitrariamente consideradas como 100 copias/ml, y aquellas mayores de 750 000 copias/ml fueron asignadas como un millón de copias/ml. Entre las 265 mujeres, se halló ADN de HPV en 173 (64.5%). Veinte (7.5%) mujeres se encontraban infectadas por uno o más virus de bajo riesgo, y 64 (24%) portaban al menos un tipo de HPV proveniente de cada grupo de riesgo. Diez extendidos citológicos no pudieron ser analizados debido a la ausencia de células cervicales, hemorragia o rotura/pérdida del portaobjetos. De las restantes 255, 48 presentaban alteraciones compatibles con CIN (19%). No se observaron casos de carcinoma invasor. La mayoría (80%, n = 210) de las pacientes se encontraba bajo tratamiento con algún tipo de régimen antirretroviral.

La edad no era significativamente diferente entre mujeres con resultados de captura híbrida II positiva o negativa; las mujeres más jóvenes (18-25 años) tendían a presentar mayor prevalencia de CIN y tipos de HPV de bajo y alto riesgo; los recuentos de CD4 y los niveles de ARN de HIV no difirieron entre los grupos de edad.

Los recuentos de CD4 menores que 100 células/ μ l eran altamente predictivos de infección concurrente con uno o

más tipos de HPV de alto riesgo. El 78% de las pacientes dentro de este bajo rango de recuento de CD4 eran positivas para HPV de alto riesgo mediante la prueba de captura híbrida II, mientras que el 94% de las mujeres negativas para el grupo B presentaban recuentos de CD4 mayores de 100 células/ μ l. Las mujeres extremadamente inmunodeprimidas (< 100 células/ml) presentaba mayor probabilidad de presentar extendidos displásicos, en comparación con las mujeres con recuentos de CD4 superiores a 100 células/ μ l ($p = 0.004$; OR = 3.11) y de estar infectadas por HPV del grupo de alto riesgo ($p = 0.01$; OR = 2.93).

Tal como se esperaba, la carga viral fue menos predictiva que los recuentos de CD4 para los grupos de HPV de alto riesgo y con citología alterada. Las mujeres con carga viral superior a 30 000 copias/ml presentaban prevalencia de HPV de alto riesgo similar a las portadoras de menos de 30 000 copias/ml, pero la ocurrencia de concomitante alto y bajo riesgo de HPV y de CIN fue mayor en pacientes con cargas virales de HIV superiores a 30 000 copias/ml.

La prevalencia global de extendidos citológicos alterados fue 19% (48 extendidos alterados entre 255 interpretables). Estas citologías alteradas pueden ser divididas en SIL de alto grado (HSIL), correspondiendo a CIN 2 (13 pacientes; 5%) y CIN 3 (5 pacientes; 2%); y SIL de bajo grado (LSIL), correspondiendo a CIN 1 (30 pacientes; 12%). Cinco pacientes con SIL prevalente presentaban prueba de captura híbrida II negativa, y cinco eran positivas sólo para el grupo de bajo riesgo. La sensibilidad en los grupos de alto riesgo para un diagnóstico concomitante de CIN fue de 80% (38/48). La especificidad fue 48% (99/207), debido a la alta prevalencia de HPV en esta población. El valor predictivo positivo de la prueba de captura híbrida II para la citología alterada fue de 26% (38/156), mientras que el valor predictivo negativo fue muy alto, de 91% (99/109). En síntesis, las pacientes con diagnóstico de CIN basado en la citología se encontraban más profundamente inmunodeprimidas y poseían mayores cargas virales de HIV y HPV, en comparación con las pacientes con extendidos de Papanicolaou normales o inflamatorios. La baja prevalencia de cada grado de CIN impidió el análisis individual; por el contrario, se prefirió analizarlos en conjunto.

El HPV fue frecuente en esta población de mujeres infectadas por HIV. La prevalencia observada de 66% es comparable a la de 63.2% hallada por Massad y colaboradores, que efectuaron análisis de PCR a lavados cérvico-vaginales provenientes de 1 517 mujeres norteamericanas infectadas por HIV, y al 56% de trabajadoras sexuales senegalesas infectadas por HIV. En otro estudio efectuado sobre 141 mujeres infectadas por HIV en Santos, Brasil, se detectó ADN de HPV por PCR en el 80.8% de las pacientes. Esta alta prevalencia de HPV no era esperada, dado que la mayoría de estas mujeres se encontraban infectadas por enfermedades de transmisión sexual (ETS), una vía común de adquisición del HIV y el HPV. Del mismo modo observado en poblaciones seronegativas para HIV, el grupo de HPV de alto riesgo fue más prevalente que el de bajo riesgo, y las mujeres de entre 18 y 25 años presentaban la mayor tasa de infección.

Se hallaron anomalías cervicales en 48 mujeres (19%), pero sólo 5 presentaban lesiones de alto grado. Se halló una fuerte correlación entre inmunosupresión (de acuerdo con los recuentos de CD4) y la prevalencia de SIL. Se han informado prevalencias de SIL de 20-40% en mujeres

HIV positivas, en dependencia de la población, estado inmunitario y terapia antirretroviral. La inmunosupresión parece ejercer influencias sobre la prevalencia de HPV y la carga viral. La mediana de la carga viral de HPV disminuyó al aumentar los recuentos de CD4, lo cual fue más evidente en pacientes con más de 400 células/ μ l. Esto sugiere que la inmunosupresión mediada por HIV permite un aumento de la replicación del HPV, que podría incrementar la tasa de detección.

Los resultados del presente estudio sugieren que debe efectuarse estrecha vigilancia para la neoplasia cervical en mujeres HIV positivas. La prueba de captura híbrida podría ser de utilidad para asegurar la inexistencia de lesiones inducida por HPV, dado que aquella demostró un significativo valor predictivo negativo en este estudio.

10 - Estudio de Seroprevalencia del Virus de Hepatitis B, del Virus de Hepatitis C, del Virus Linfotrófico T Humano Tipo 1 y de Sífilis en Pacientes de Jamaica Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Smikle MF, Heslop O, Vickers I y colaboradores

Departments of Microbiology and Medicine and Centre for HIV/AIDS Research, Education and Services, University of West Indies, Jamaica

[A Serosurvey of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, Human T Lymphotropic Virus Type-1 and Syphilis in HIV-1-Infected Patients in Jamaica]

West Indian Medical Journal 52(1):14-16, 2003

El conocimiento de la epidemiología de las infecciones de transmisión sexual es esencial para predecir la evolución de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1) afecta desfavorablemente la historia natural y el tratamiento de otras enfermedades de transmisión sexual (ETS). A su vez, algunas ETS modifican el curso clínico de la infección por HIV así como el tratamiento antirretroviral, con aumento de la morbilidad y mortalidad.

El estudio actual tiene por finalidad determinar la seroprevalencia de infección por virus de hepatitis B (HBV), por virus de hepatitis C (HCV), por virus T Linfotrófico Humano Tipo 1 (HTLV-1) y de sífilis en una población de pacientes de Jamaica con infección por HIV-1.

Durante 2001 y 2002 se realizaron estudios diagnósticos serológicos en 129 pacientes consecutivos asistidos en el

University Hospital of the West Indies, un centro de derivación. En las muestras se determinó la presencia de antígeno de superficie del HBV (HBsAg), de anticuerpos contra el core del HVB (antiHbC), de anticuerpos contra el HCV (antiHCV) y de anticuerpos contra el HTLV-1 mediante ensayo de inmunofluorescencia indirecta (western blot) con equipos comerciales. El diagnóstico de sífilis se efectuó con la prueba *Treponema pallidum particle agglutination* (TPPA).

Un total de 49 muestras provenían de hombres. En el 46% de los enfermos (59 de 129) hubo evidencia de infección por HIV-1 y de al menos otra ETS y sífilis. En forma semejante, el 11% (70 de 129) tuvo evidencia de infección por HIV y de por lo menos otras dos ETS. El 54% (70 de 129) fue negativo para todos los marcadores de infección simultánea.

No se detectaron anticuerpos contra HCV en ninguno de los casos. Sin embargo, con excepción de esta infección, la prevalencia de ETS concomitantes fue elevada.

En el 15% de los pacientes (19 de 129) se detectó HBsAg. Este hallazgo puso de manifiesto que el 40% (19 de 48) de los enfermos con exposición a HBV tenía infección activa/crónica. El 53% (10 de 19) de las muestras positivas para antígeno de superficie fueron negativas en términos de antiHbC.

La seroprevalencia de HBV fue significativamente más alta en hombres con infección por HIV-1 respecto de mujeres HIV positivas (24 de 49, 50% versus 17 de 80, 21%; $p = 0.005$). HTLV-1 sólo se encontró en muestras de mujeres (6 de 84, 5% en comparación con 0 de 49 en hombres). La seroprevalencia de infección sifilítica fue sustancialmente mayor en pacientes de más de 40 años (10 de 31, 32% versus 6 de 53, 11%; $p = 0.05$).

La presencia de otras ETS en pacientes con infección por HIV-1 es un hecho bien conocido. Sin embargo, el trabajo actual brinda evidencia adicional de la transmisión de otros patógenos responsables de ETS. Los resultados tienen enorme consecuencia desde el punto de vista de la historia natural de la infección por HIV y de la respuesta al tratamiento antirretroviral.

De hecho, señalan los autores, un paciente con alteración funcional del hígado tiene mayor probabilidad de presentar hepatotoxicidad en relación con la terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART). Se sabe que la infección simultánea por HCV es un factor que contribuye en forma marcada con la morbilidad y mortalidad asociadas con HIV. Algunas investigaciones anteriores sugirieron que el 50% de los pacientes HIV positivos tiene, además, infección por HCV.

Si bien la terapia antirretroviral ha mejorado sustancialmente la supervivencia de sujetos con infección por HIV o con sida, la enfermedad hepática asociada con la infección por HCV surge como una causa importante de morbilidad y mortalidad en esta población de enfermos. La baja prevalencia de infección por HCV que se registró en este estudio refleja la escasa frecuencia de la infección en la población general de Jamaica, agregan los expertos.

En cambio, la incidencia de infección por HBV en pacientes HIV+ constatada en este estudio (37%) es casi tres veces superior a la de los residentes de ese país y supera también a la registrada en otros grupos de riesgo elevado. La seroprevalencia de HBV en los hombres con infección por HIV-1 fue semejante a la observada en varones HIV+ de países desarrollados. Sin embargo, una observación importante fue la elevada proporción de individuos con infección por HBV activa/crónica. Más de la

mitad de los sujetos con infección doble no presentó antiHbC, por motivos que no se comprenden por completo. No obstante, añaden los autores, el curso de la infección por HBV y la respuesta inmunológica del huésped podría modificarse por la infección simultánea por HIV. El diseño del estudio actual no permitió repetir las pruebas serológicas, buscar otros marcadores de infección o realizar estudios funcionales hepáticos para establecer la cronicidad de la hepatitis, la infecciosidad o el estado de portador crónico del HBV. Contado, a partir de otras investigaciones se sabe que la hepatitis viral crónica es uno de los factores de riesgo de hepatotoxicidad grave en sujetos HIV+ que reciben tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa como nevirapina o efavirenz, de forma tal que puede anticiparse un problema particular en el abordaje de los individuos analizados en este estudio, agregan los autores.

Desde otra perspectiva, algunas drogas antirretrovirales pueden inducir mutaciones en el HBV asociadas con aparición de resistencia a lamivudina.

La prevalencia y la distribución por sexo de la infección por HTLV-1 en esta cohorte fue similar a la registrada en la población general de Jamaica. Aún así, fue llamativo que no se encontrara ningún hombre con esta infección. Las consecuencias potencialmente adversas de la infección simultánea por HIV y HTLV-1 son de particular importancia en áreas en las cuales esta última es endémica, como ocurre en Jamaica. Algunos estudios han sugerido que la infección simultánea se asocia con mayor expresión de HTLV-1 y más manifestaciones sistémicas, mientras que otras investigaciones revelaron que la infección por HTLV-1 influye desfavorablemente en la evolución clínica de la infección por HIV.

Finalmente, señalan los autores, la frecuencia de sífilis fue inesperadamente alta a pesar de que la presencia de estas dos ETS es un fenómeno que se conoce bien. La seroprevalencia de sífilis del 20% es varias veces más alta que la constatada en la población general de Jamaica y en grupos de alto riesgo. Esta observación sugiere que, al menos en esta población, los sujetos con infección por HIV representan un reservorio importante de sífilis. Este hallazgo podría tener consecuencias considerables en la diseminación de la infección en un momento en el que las autoridades sanitarias son optimistas y entienden que la infección está bajo control.

Los hallazgos del estudio ponen de manifiesto que la evolución de la infección crónica por HBV y de la sífilis debe controlarse muy cuidadosamente en la población de Jamaica. Estas afecciones y otras posibles ETS pueden afectar desfavorablemente el abordaje de pacientes con infección por HIV, concluyen los especialistas.

Los lectores disponen de información adicional en www.siiicsalud.com. Ante cualquier duda, comunicarse con tel. +54 11 4342 4901 o relacion@siiicsalud.com

11 - Niveles de Proteína C Reactiva en la Neumonía Extrahospitalaria

García Vázquez E, Martínez JA, Mensa J y colaboradores

Departments of Infectious Diseases, Microbiology, Respiratory Diseases, Hospital Clinic, Barcelona, España

[C-Reactive Protein Levels in Community-Acquired Pneumonia]

European Respiratory Journal 21:702-705, 2003

*La medición de proteína C reactiva puede ser de cierta utilidad para diagnosticar o descartar neumonías extrahospitalarias por *L. pneumophila*.*

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda sintetizada por los hepatocitos. En respuesta a la infección o a la inflamación, la síntesis de PCR es rápidamente estimulada por citoquinas, particularmente la interleuquina (IL) 6, IL-1 y el factor de necrosis tumoral. A pesar de que su función *in vivo* se desconoce, es probable que tenga un papel en la opsonización de agentes infecciosos y células dañadas.

Se investigaron dos diferentes usos de la PCR. En primer lugar, como herramienta diagnóstica para distinguir entre condiciones infecciosas y no infecciosas, y entre infecciones virales y bacterianas o superficiales y profundas. Los niveles de PCR son generalmente inferiores en infecciones virales y en infecciones bacterianas superficiales. En segundo lugar, como prueba de pronóstico y seguimiento, porque las mediciones seriadas pueden ser útiles para evaluar la respuesta al tratamiento antibiótico y para detectar complicaciones.

Varios estudios corroboraron el papel de la PCR en el diagnóstico de meningitis bacteriana vs. viral en niños y en recién nacidos con sospecha de septicemia. Pero su papel en el diagnóstico etiológico de las infecciones respiratorias no se ha establecido bien. La utilidad de la PCR para distinguir entre neumonía bacteriana y viral y entre típica y atípica ha sido analizada, pero hay resultados discordantes.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el valor diagnóstico de los niveles séricos de PCR al momento de la admisión como indicador de la etiología de las neumonías extrahospitalarias (NEH).

Fueron estudiados 1 222 pacientes consecutivos mayores de 14 años con síntomas agudos de NEH, que se definió como la aparición de infiltrados en la radiografía de tórax junto con historia clínica y signos físicos de infección del tracto respiratorio inferior en un paciente no internado dentro del mes previo y en quien ningún diagnóstico alternativo hubiera surgido durante el

seguimiento. La gravedad de la NEH se evaluó dentro del primer día de admisión, mediante el puntaje del *Patients Outcome Research Team* (PORT). Se excluyeron los pacientes con neutropenia, infección por HIV, tuberculosis, infecciones micóticas o tratados con corticoides en dosis equivalentes a > 20 mg/día de prednisona.

Se obtuvo al menos una muestra de esputo para cultivo, dos muestras para serología (con 4-8 semanas de diferencia) y se realizaron dos cultivos de sangre. Se recolectó orina en la fase aguda para detección de antígeno neumocócico soluble y antígeno de *Legionella pneumophila*.

Se logró determinar el diagnóstico etiológico en 534 de los 1 222 pacientes evaluados (45%). Ciento treinta y seis presentaban dos diagnósticos y fueron excluidos. De los 398 pacientes restantes (con un solo diagnóstico), solamente 258 tuvieron medición de PCR dentro de las 24 horas del ingreso, y son los que constituyeron la población del estudio.

El patógeno predominante fue *S. pneumoniae* (31%), seguido por *L. pneumophila* (12%) y *H. influenzae* (10%). Se detectó una NEH bacteriana atípica por *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *M. pneumoniae* o *C. burnetii* en 52 pacientes (20%), y NEH viral en 35 (14%).

Los niveles promedio de PCR fueron significativamente superiores en pacientes con infecciones por *L. pneumophila* (25 mg/dl) que en aquellos con NEH piogénica (16 mg/dl), NEH viral (14 mg/dl) o NEH atípica (13 mg/dl). Al agrupar los pacientes según tuvieran o no neumonía por *Legionella*, los niveles promedio de PCR en el grupo de *Legionella* continuaron siendo significativamente superiores a los del otro grupo (25 mg/dl contra 15 mg/dl). Los valores promedio de PCR no variaron en forma importante entre grupos con diagnóstico de NEH no *Legionella* o entre los 80 pacientes con más de un patógeno identificado o los 383 con etiología desconocida.

El número promedio de días que los pacientes estuvieron enfermos antes de la admisión hospitalaria no fue muy diferente entre aquellos con NEH por *L. pneumophila* o de otras causas. Los niveles de PCR no se correlacionaron con puntaje PORT o edad. Por otro lado, a pesar de que la edad no fue significativamente diferente entre las categorías etiológicas, los puntajes PORT en los grupos etiológicos sí lo fueron. Esto aparentemente se debió al hecho de que los pacientes con *L. pneumophila* tenían neumonía levemente menos grave que aquellos con neumonía piogénica (puntaje PORT promedio 91 vs. 110, respectivamente).

Un punto de corte de 25 pareció ser el valor de PCR más apropiado para establecer el diagnóstico de *L. pneumophila*. Un valor superior tuvo sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 0.6, 0.83, 0.3 y 0.94, respectivamente.

Como era de esperar, el análisis de regresión logística confirmó que los valores elevados de PCR se asociaban en forma independiente con neumonía por *L. pneumophila*. Luego de controlar por edad y puntaje PORT, la probabilidad de que pacientes con esta clase de neumonía tuvieran niveles de PCR > 25 mg/dl era 6.9 veces superior a la de los pacientes con otras neumonías, 5.7 veces superior en relación con los pacientes con neumonía piogénica, 13 veces superior respecto de aquellos con neumonía atípica, y 7.8 veces superior a la de los que presentaron neumonía viral.

El tratamiento precoz y apropiado de los pacientes con NEH es uno de los factores más importantes en la

reducción de la morbimortalidad. El agente causal se identifica en alrededor del 50% al 70% de los casos, *S. pneumoniae* es el patógeno más común. La neumonía debida a *C. burnetii*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* y a virus respiratorios es generalmente leve, aunque la neumonía por *L. pneumophila* puede ser grave y, su detección, de importancia epidemiológica. Con respecto a la etiología de la neumonía, los hallazgos clínicos y radiológicos carecen de precisión, los cultivos requieren al menos de 24 horas para obtener resultados positivos y las pruebas rápidas específicas basadas en la detección de antígenos solubles de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* en los fluidos no siempre están disponibles. Por todo esto, la terapia antibiótica inicial suele ser empírica.

El papel de la PCR como herramienta de diagnóstico de pacientes con infiltrados pulmonares de etiología presuntamente infecciosa continúa en discusión y no todos concuerdan en que la PCR es el marcador de inflamación con mayor valor predictivo para distinguir entre etiologías virales y bacterianas.

En esta serie, los niveles de PCR en pacientes con neumonía viral no fueron muy diferentes de aquellos con neumonías piogénicas o atípicas no virales y no por *L. pneumophila*. Los datos referentes a pacientes con neumonía viral mostraron que las concentraciones promedio de PCR (14 mg/dl) fueron superiores a las observadas en niños (2.6 a 5.4 mg/dl), pero similares a las publicadas para niños con NEH viral con sobreinfección bacteriana (12.3 mg/dl). La explicación parece ser que los pacientes en esta serie, con diagnóstico de NEH viral, tendrían una sobreinfección agregada no diagnosticada.

Los niveles de PCR en pacientes con neumonía por *L. pneumophila* fueron superiores a los observados en NEH de otras etiologías, lo que hace que los autores se pregunten si este microorganismo desencadena más vías de inflamación, o diferentes, que otras bacterias atípicas. Los patrones de producción de citoquinas y proteínas de fase aguda no son similares en diferentes condiciones inflamatorias. Se ha especulado que en las infecciones pulmonares, el daño en la proximidad de la circulación pulmonar produce un estímulo inmunológico para la síntesis hepática de PCR. El papel de la respuesta inflamatoria en la patogénesis de la NEH por *L. pneumophila* comparado con las causadas por otros agentes atípicos debe ser investigado.

La duración de la infección y el tratamiento antibiótico pueden influir en la PCR. Los infiltrados radiológicos en pacientes con *L. pneumophila* pueden empeorar luego de la primera dosis de antibióticos, probablemente por reacciones del tipo Jarisch-Herxheimer. Puede ser que como parte de esta reacción aumenten los niveles de PCR.

A pesar de la asociación entre altos niveles de PCR y NEH por *L. pneumophila*, no se pudo encontrar un punto de corte satisfactorio que cumpla con todos los requerimientos de predicción positiva para una prueba diagnóstica de utilidad con la prevalencia observada en este estudio. Pero con la sensibilidad y especificidad de niveles de PCR > 25 mg/dl, el valor predictivo positivo alcanzó el 77% con una prevalencia de *L. pneumophila* de 50%. Por lo tanto, en una situación epidémica, la PCR puede ser una prueba económica y fácilmente disponible. Por otra parte, la PCR puede servir para descartar infección por *L. pneumophila* (valor predictivo negativo de 94%).

12 - Conducta Sexual de Riesgo para HIV/sida y Enfermedades de Transmisión Sexual en Varones con Trastornos Psicóticos

Matsuoka GD, Vega-Dienstmaier JM, Mazzotti G y colaboradores

Universidad Peruana Cayetano Heredia. Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi, Lima, Perú

[Conducta Sexual de riesgo para HIV/SIDA y enfermedades de transmisión sexual en pacientes varones con trastornos psicóticos]

Actas Españolas de Psiquiatría 31(2):73-78 2003

Aunque los pacientes psicóticos posean menor actividad sexual, con frecuencia adoptan conductas sexuales de riesgo para la adquisición de la infección por HIV y otras enfermedades de transmisión sexual.

Entre los años 1986, 1997 y 2001, la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en el Perú creció aceleradamente, siendo la vía sexual la forma más frecuente de transmisión. Esto a su vez se ve agravado por la diseminación de otras enfermedades de transmisión sexual (ETS), en particular las ulcerativas, que aumentan la probabilidad de transmisión del HIV durante las relaciones sexuales.

Por este motivo, resulta importante considerar los grupos poblacionales de riesgo. No obstante las características propias de su enfermedad (inadecuada apreciación de la realidad y de las consecuencias de su conducta, inestabilidad afectiva, escaso control de los impulsos y comportamiento autodestructivo, menor conocimiento acerca de las prácticas de riesgo), los pacientes psicóticos se encuentran dentro de los posibles grupos de riesgo, a los que nunca se les ha prestado la suficiente atención.

Si bien en los últimos 15 años se han desarrollado programas de educación y prevención para reducir la transmisión de HIV y otras ETS, aquellos han sido dirigidos principalmente a los grupos tradicionales de riesgo.

Entre noviembre de 1998 y mayo de 1999, se realizó una investigación en 2 hospitales de la ciudad de Lima, Perú, consistente en una entrevista estructurada basada en datos demográficos, información sobre prácticas específicas de riesgo, conocimientos acerca del HIV/sida, antecedentes de ETS, consumo de drogas, intercambio de drogas por sexo, consumo de alcohol o drogas antes de tener sexo e internaciones psiquiátricas previas.

Asimismo, se definió como «relación sexual» cualquier práctica sexual en pareja, ya sea vaginal, oral o anal. Además se consideraron otras situaciones como: «la

práctica inconstante del preservativo», «pareja sexual de riesgo» (perteneciente al grupo de trabajadoras sexuales, homosexuales o parejas casuales) y «pareja sexual estable» (de por lo menos 6 meses de duración y frecuencia de contactos sexuales de al menos 1 vez por mes).

En la experiencia participaron pacientes psicóticos ambulatorios u hospitalizados del Instituto Nacional de Salud Mental Honorio Delgado - Hideyo Noguchi (INSM «HD-HN») y controles procedentes de los consultorios externos del Servicio de Medicina del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Con respecto a los controles, la proporción de pacientes psicóticos que habían tenido relaciones sexuales alguna vez en su vida y durante el último año fue significativamente más baja. Asimismo, los pacientes psicóticos presentaron menor número de parejas sexuales y relaciones estables, pero mayor frecuencia de relaciones con trabajadoras sexuales. Por otra parte, durante el último año, los pacientes psicóticos registraron, con respecto a los controles, fuerte tendencia a declarar que sus parejas eran trabajadoras sexuales (19.9% vs. 9%) o parejas estables (16% vs. 71.9%). También se observó en los pacientes psicóticos tendencia a no usar preservativo con parejas de riesgo o a emplearlo de manera inconstante; además, el uso inconstante del preservativo se asoció con mayor número de hospitalizaciones previas, pero no con otras variables. A su vez, el 7.5% de los pacientes psicóticos aceptó haber tenido prácticas homosexuales activas durante el último año, no así anales receptivas u orales. En cuanto a los conocimientos acerca del HIV/sida, los pacientes psicóticos mostraron menores conocimientos que los controles, y los hospitalizados, menores que los ambulatorios. Por su parte, se encontró una proporción similar de pacientes con antecedentes de ETS en los últimos 5 años entre psicóticos y controles. Con respecto a los antecedentes de ETS y consumo de drogas, se hallaron proporciones similares de pacientes con antecedentes de ETS en los últimos 5 años en ambos grupos. La ETS más frecuente en pacientes y controles fue la gonorrea. Por su parte, el porcentaje de pacientes que informó haber consumido drogas alguna vez en su vida fue mayor entre los psicóticos, alcanzando significación estadística en el caso de la pasta básica cocaína. También, en 39.6% refirieron haber consumido alcohol hasta el estado de ebriedad o la inconsciencia, marihuana (11.3%) y clorhidrato de cocaína (1.9%). Ninguno declaró el empleo de drogas endovenosas. A su vez, la práctica de intercambiar sexo por drogas fue poco frecuente entre los psicóticos (4%) y estuvo ausente entre los controles, quienes más comúnmente consumían alcohol u otro tipo de drogas antes de tener relaciones sexuales.

Los pacientes psicóticos y los controles eran comparables en cuanto a características demográficas, a excepción de un mayor índice de desocupación y soltería entre los primeros.

Por su parte, la proporción de pacientes psicóticos que tuvo relaciones sexuales durante su vida fue significativamente menor que la de controles, pero la proporción de psicóticos sin relaciones sexuales durante el último año fue mayor, lo cual ubica a este subgrupo de pacientes en una posición de menor riesgo de exposición. Sin embargo, muchos trabajos han descrito una conducta sexual de riesgo en pacientes con trastornos mentales (sexo sin protección con múltiples parejas, sexo anal sin

protección con varones y uso de drogas endovenosas). Algunos autores establecieron en los pacientes psicóticos conductas de riesgo tales como promiscuidad, prácticas homosexuales y bisexuales y uso de drogas endovenosas.

En este trabajo, aunque los pacientes psicóticos tuvieron menos relaciones sexuales, éstas se consumaron con individuos de grupos de riesgo. Es posible que el deterioro de las habilidades sociales y la marginación les limiten la capacidad de mantener vínculos afectivos sólidos con una pareja sexual estable. En Perú, la actividad homosexual masculina se asocia con mayor riesgo para la adquisición de HIV y otras ETS. Por el contrario, en este estudio el porcentaje de pacientes psicóticos fue relativamente bajo. El uso inconstante del preservativo en pacientes psicóticos fue mayor que en los controles, pero sin alcanzar significación estadística. La conducta sexual de riesgo entre los pacientes psicóticos es muy importante debido a que está fuertemente asociada con prevalencia de HIV más alta.

Los pacientes psicóticos tuvieron deficiencias sustanciales en cuanto a conocimientos sobre HIV/sida con respecto a los controles. No obstante, ambos grupos mostraron elevado porcentaje de respuestas correctas con respecto a la forma de transmisión y el uso del preservativo para evitar su contagio. De hecho, las intervenciones educativas en pacientes con trastornos mentales han demostrado producir cambios significativos en la conducta sexual, aumentando sus conocimientos acerca del sida y mostrando notable reducción en las conductas de riesgo. Por su parte, la existencia de fuertes discrepancias en relación con antecedentes de ETS entre éste y otros estudios, posiblemente se deba al tamaño de la muestra o a una tendencia a contestar lo socialmente aceptado. Asimismo, merece particular atención el hecho de que las cifras de consumo de marihuana, clorhidrato de cocaína y pasta básica de cocaína sean mucho mayores que las encontradas en la población general peruana. De hecho, la comorbilidad de los trastornos psiquiátricos con el abuso de drogas se asocia con incremento en el comportamiento sexual de riesgo, al igual que el intercambio de sexo por drogas. Si bien en este trabajo ningún paciente notificó uso endovenoso de drogas, este hallazgo contrasta con lo observado en países como Italia y Estados Unidos.

La detección y tratamiento precoz de los pacientes con ETS y HIV es de capital importancia: tal estrategia ha demostrado ser eficaz en reducir la incidencia de dichas infecciones, mejorar el pronóstico, y disminuir la frecuencia de complicaciones y la mortalidad por sida. Este trabajo revela la necesidad de dirigir los esfuerzos hacia este grupo poblacional, en el cual no se han realizado intervenciones en este aspecto. Dada la perspectiva poco probable a corto plazo de obtener una vacuna o tratamiento definitivo para el HIV, la comunidad médica ha concentrado sus esfuerzos en prevenir la diseminación de dichas enfermedades, implementando en la población general, y específicamente en los grupos de riesgo, intervenciones educativas orientadas a cambios en la conducta sexual de riesgo, mayor acceso a los servicios de salud y la promoción del uso del preservativo. Debido a las deficiencias cognitivas, conductuales y sociales de los sujetos con trastornos psicóticos, se requiere de intervenciones preventivas con estrategias específicas para este grupo poblacional, a fin de modificar la conducta sexual ya identificada que conlleva un riesgo incrementado de infección por HIV y ETS.

13 - Leptospirosis como Causa de Insuficiencia Respiratoria Aguda: Hallazgos Clínicos y Evolución en 35 Enfermos Graves

Vieira SR y Brauner JS

Intensive Care Unit, Clinical Hospital of Porto Alegre; N.S. Conceição Hospital, Porto Alegre, Brasil

[*Leptospirosis as a Cause of Acute Respiratory Failure: Clinical Features and Outcome in 35 Critical Care Patients*]

The Brazilian Journal of Infectious Diseases 6(3):135-139, 2002

La incidencia de leptospirosis parece estar en aumento y la infección debe incluirse en la lista de causas de insuficiencia respiratoria aguda y de alteración funcional de otros órganos.

La leptospirosis (LP) es una zoonosis originada por *Leptospira*, habitualmente presente en regiones rurales y tropicales. Sin embargo, también se han referido casos de LP en áreas templadas de países desarrollados.

Aunque por lo general la LP es una enfermedad autolimitada, existen varios registros de casos graves, con elevado índice de complicaciones y mortalidad alta.

La infección aguda se caracteriza por fiebre, escalofríos, cefalea y mialgia grave; en 5% a 15% ocurren complicaciones multisistémicas como ictericia, insuficiencia renal y trastornos hematológicos. Aunque la afección pulmonar se consideraba infrecuente, en los últimos años se ha registrado un incremento en la aparición de hemoptisis grave e insuficiencia respiratoria aguda (IRA). En este artículo, los autores comunican su experiencia a partir de 35 pacientes con LP grave e IRA.

Se evaluaron los enfermos con IRA por LP asistidos entre 1990 y 2000 en dos salas de cuidados intensivos (SCI) de dos hospitales generales, ambos localizados en Porto Alegre, Río Grande do Sul.

El diagnóstico de LP se confirmó mediante prueba de macroaglutinación en todos los casos. Los pacientes fueron evaluados con la escala APACHE II. La IRA incluyó daño pulmonar agudo y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) definido como reducción de la relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, presencia de infiltrados pulmonares bilaterales y ausencia de insuficiencia cardíaca. El compromiso hepático, renal, cardiovascular, hematológico y neurológico se valoró según la clasificación Fry.

Se tuvo en cuenta la edad, sexo, período entre el inicio de los síntomas y la internación en SCU, duración de la hospitalización, manifestaciones clínicas (disnea, fiebre, mialgia, ictericia, hemoptisis, tos, oliguria y confusión mental), determinaciones bioquímicas (bilirrubina, creatinina y bicarbonato, hematócrito, glóbulos blancos, plaquetas y tiempo de protrombina) y parámetros respiratorios (PaO_2 , FIO_2 , infiltrados pulmonares bilaterales, presión de enclavamiento capilar y adaptabilidad respiratoria según el volumen corriente, presión inspiratoria y presión positiva intrínseca de fin de espiración (PPE)). Se compararon todas estas variables en sobrevivientes (S) y no sobrevivientes (NS).

Los 35 enfermos (29 hombres) tenían edad promedio de 40 años, puntaje en la escala APACHE II de 20.1 y

relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ promedio de 171. Todos los pacientes tenían infiltrados pulmonares bilaterales. La presión de enclavamiento pulmonar fue normal mientras que la adaptabilidad estaba reducida en todos los casos.

El índice de mortalidad fue 51%. Los NS tenían más edad que los S ($p < 0.05$). En cambio, los NS y S presentaron escala APACHE II y relación $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ semejantes. La presencia de confusión mental fue significativamente inferior en los S. Asimismo, la acidosis fue más grave en los NS. Todos los pacientes requirieron PPE y mostraron evidencia de disfunción de otros órganos; en los NS, el compromiso renal, cardiovascular y neurológico fue más frecuente ($p < 0.05$).

El período sintomático, desde el inicio de las manifestaciones clínicas hasta la internación en SCU, fue de 7.3 días en promedio y no difirió en forma sustancial entre S y NS. En cambio, la longitud de la internación en SCU fue de 12 días en promedio en los S vs. 9 días en los NS ($p < 0.05$).

El tratamiento fue similar en todos los pacientes: antibióticos (penicilina en todos y otros antibacterianos según los resultados bacteriológicos), asistencia ventilatoria mecánica con PPE, drogas vasoactivas en sujetos con afección cardiovascular, hemofiltración o diálisis peritoneal y nutrición enteral. No hubo diferencias en la terapia de diálisis entre S y NS. Sin embargo, las drogas vasoactivas se utilizaron más frecuentemente en los NS. Los enfermos incluidos en esta serie residían en una región endémica para LP. La mortalidad fue considerablemente alta a pesar del tratamiento adecuado.

La LP, señalan los autores, es una infección cuyas características epidemiológicas han variado en los últimos años; la prevalencia en centros urbanos es cada vez más alta. Asimismo, el número de casos graves asociados con neumonitis hemorrágica (hemorragia pulmonar y SDRA) y la mortalidad han ido en aumento en años recientes.

Las manifestaciones clínicas en los pacientes de la serie actual fueron similares a las descritas por otros grupos.

A pesar del tratamiento apropiado, el índice de mortalidad fue alto, en parte, porque sólo se incluyeron sujetos internados en SCU por patología grave.

Los NS fueron de más edad que los S y presentaron con mayor frecuencia disfunción orgánica, coincidentemente con trabajos previos. En forma semejante a series anteriores, la insuficiencia cardíaca y renal fue más común entre los NS. En cambio, la mayor prevalencia de compromiso neurológico sólo coincidió con los resultados de algunos trabajos.

El puntaje en la escala APACHE II fue ligeramente más alto y la relación entre la $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ levemente más baja en los NS que en los S, pero las diferencias no fueron significativas. Además, los NS presentaron acidosis más grave. El tratamiento y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la internación no fueron factores predictivos de mortalidad. La terapia fue semejante en todos los enfermos con la excepción de que los NS requirieron más comúnmente drogas vasoactivas por la mayor inestabilidad hemodinámica. El período que transcurrió entre el comienzo de las manifestaciones clínicas y el tratamiento tampoco difirió entre S y NS.

En conclusión, afirman los expertos, aunque la LP no es una infección frecuente, debe considerarse entre las posibles causas de IRA grave y de otras alteraciones orgánicas funcionales. Estas consideraciones son esencialmente aplicables en regiones endémicas, pero también deben ser tenidas en cuenta en zonas no endémicas.