

Informes SIIC

● TERAPIA PREVENTIVA CONTRA CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPATICO

Estudio retrospectivo en 216 pacientes

Pittsburgh, EE.UU :

En los pacientes receptores de trasplante hepático, el tratamiento de la infección por citomegalovirus sólo en aquellos en quienes se detecta replicación viral (terapia preventiva) parece lograr resultados similares, en términos de sobrevida y de presencia de otras infecciones, que la falta de tratamiento profiláctico en quienes nunca presentaron esta infección.

Fuente científica:

[**Transplantation** 79(10):1428-1434, May 2005] – aSNC

Autores

Singh N, Wannstedt C, Keyes L y colaboradores

La terapia preventiva iniciada luego de la detección temprana de infección por citomegalovirus (CMV) en los pacientes receptores de un trasplante hepático parece asociarse con tasas de infecciones oportunistas, de recurrencia de aparición del virus de la hepatitis C (VHC) y de sobrevida, similares a las observadas en aquellos pacientes receptores que nunca presentaron infección por CMV y no recibieron profilaxis antiviral contra éste.

El CMV representa uno de los patógenos más significativos en los receptores de órganos trasplantados. Sin profilaxis, la infección por CMV aparece hasta en el 85% de los receptores de trasplantes hepáticos, y aproximadamente en el 50% de ellos se presenta la enfermedad sintomática. Además de los síntomas manifiestos, el CMV se asocia con secuelas indirectas que pueden contribuir a un aumento de la morbilidad y a empeorar la evolución. El CMV es considerado como un virus inmunomodulador, que facilita las superinfecciones con organismos oportunistas; por otra parte, se ha documentado una asociación entre este virus y la lesión crónica del injerto hepático en los receptores de éste. La infección por CMV aumenta significativamente el riesgo de fibrosis y de disfunción del injerto causados por el VHC luego del trasplante. Las estrategias profilácticas empleadas contra el CMV incluyen todas aquellas que previenen la infección por este agente, como la administración de profilaxis a todos los pacientes usualmente durante 90 a 100 días; la terapia preventiva, por su parte, está dirigida a los pacientes con replicación viral temprana, con el objeto de prevenir la progresión de la infección asintomática hacia la enfermedad por CMV.

Ambos abordajes han demostrado tener eficacia en la prevención de la enfermedad por CMV en los receptores de trasplantes hepáticos; sin embargo, una estrategia de manejo óptima debería además conferir protección contra los efectos indirectos del agente. Una variedad de estudios ha mostrado un efecto beneficioso de la profilaxis antiviral sobre la incidencia de bacteriemia, infecciones fúngicas, rechazo del injerto y vasculopatías en los receptores; sin embargo, el efecto de la terapia preventiva en las secuelas indirectas del CMV no ha sido aún claramente delineado. En la institución de los autores del presente trabajo, la terapia preventiva ha representado el manejo estándar para la prevención de la enfermedad por CMV en los receptores de trasplantes hepáticos desde 1991; en esta investigación, se analizó en profundidad los resultados de ésta, además de la incidencia de enfermedad por CMV, durante 13 años de experiencia, y en una cohorte de 216 pacientes receptores de un trasplante de hígado.

Las incidencias de infecciones importantes, infecciones bacterianas, bacteriemia e infecciones fúngicas, no difirieron en forma significativa entre los pacientes con infección por CMV que recibieron terapia preventiva y aquellos que nunca presentaron esta infección y no recibieron profilaxis antiviral para este agente. La tasa de infecciones oportunistas tampoco fue diferente entre ambos grupos. El 55.6% de los pacientes del grupo tratado con la estrategia preventiva

mostró hepatitis recurrente por VHC, mientras que en el grupo sin infección por CMV, este porcentaje fue de 49.8%. Las sobrevividas a los 6 y 12 meses, y 2 y 3 años, resultaron comparables entre los dos grupos analizados.

Los autores concluyen que los pacientes receptores de un trasplante hepático que presentan una infección por CMV y reciben una estrategia terapéutica preventiva, no muestran diferencias significativas en términos de resultados importantes, como superinfecciones oportunistas, tasas de recurrencia de VHC o sobrevivida, con aquellos pacientes receptores en quienes nunca se presentó la infección por CMV y que no recibieron profilaxis antiviral contra éste.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SARAMPION EN FUNCION DE LA EDAD

La distribución de la enfermedad por edad se ha modificado desde la introducción de la vacuna

Seúl, Korea :

Los autores concluyen que, independientemente de la edad, el curso clínico y las complicaciones del sarampión fueron similares en los pacientes evaluados. Por otra parte, el compromiso hepático fue mayor en los adultos jóvenes, mientras que la leucocitosis predominó en los más pequeños

Fuente científica:

[**Scandinavian Journal of Infectious Diseases** 37(6-7):471-475, 2005] – aSNC

Autores

Lee KY, Lee HY, Hur JK y colaboradores

La incidencia del sarampión ha disminuido notablemente como resultado de la vacunación efectiva. Sin embargo, continua siendo una enfermedad con morbilidad y mortalidad significativa, en todo el mundo. A pesar de que la vacunación se inició en la década del 60 y más del 90% de la población de los países occidentales se encuentra cubierto, se registraron brotes epidémicos, nacionales y mundiales, entre 1980 y 1990. A partir de los 3 brotes epidémicos se modificó el esquema de vacunación, y se ha recomendado la aplicación de una única dosis al año de edad en 1965 y a los 15 meses en 1976. Finalmente, su aplicación fue obligatoria. La vacunación, a los 12 y 15 meses y a los 4 y 6 años, con la triple viral, sarampión, rubéola y paperas, ha sido recomendada desde la segunda epidemia de 1995. La tasa de vacunación alcanzó el 84.2% de los niños nacidos desde 1985. En la última epidemia, se han observado dos picos de edad de mayor incidencia, uno en los menores de 2 años, y otro en los de 10 años aproximadamente, que también afectó a gran cantidad de adultos jóvenes. A partir de la introducción de la vacuna, la distribución por edad del sarampión se ha modificado, afectando principalmente a los grupos de mayor edad. El objetivo del presente estudio fue analizar y comparar las manifestaciones clínicas y los estudios de laboratorio de los niños y los adultos jóvenes durante la epidemia de sarampión del período 2000-2001. A tal fin, se incluyeron 216 pacientes, y se los dividió en tres grupos en función de la edad; los niños menores de 2 años (n = 159), aquellos en edad escolar de entre 9 y 11 años (n = 34) y los adultos jóvenes, mayores de 16 años (n = 23). La mayoría (86%) de los niños en edad escolar habían sido vacunados con la triple viral, no así el grupo de niños menores (9%). No se determinaron diferencias significativas entre los 3 grupos, en lo que se refiere a duración total de la fiebre, tiempo de internación, aparición de complicaciones o el título de inmunoglobulinas M anti-sarampión.

Se observó disminución del número de leucocitos, principalmente de linfocitos, y si bien tampoco se determinó diferencia en los niveles de la proteína C reactiva, el compromiso hepático fue mayor en los adultos jóvenes.

Los autores concluyen que, independientemente de la edad, el curso clínico y las complicaciones del sarampión fueron similares en los pacientes evaluados.

PALIVIZUMAB EN PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO EN NIÑOS

Análisis de su eficacia, seguridad y costoefectividad

Newcastle upon Tyne, Reino Unido :

A pesar que el palivizumab es ampliamente usado en el Reino Unido para prevenir la infección por el virus sincicial respiratorio en los niños en riesgo, ninguno de los estudios realizados sobre su costoefectividad demostró que esta estrategia se asociase con un beneficio económico.

Fuente científica:

[**Archives of Disease in Childhood** 90(4):286-289, Jul 2005] – aSNC

Autores

Embleton N, Harkensee C y McKean M

El palivizumab es un agente que parece ser seguro y eficaz en la prevención de la infección por el virus sincicial respiratorio (VSR) en los niños de alto riesgo, aunque aún debe demostrarse su costoefectividad.

La infección por el VSR es la causa más frecuente de enfermedad del tracto respiratorio inferior en los niños del Reino Unido, país de los autores del presente artículo. La mayoría de los niños manifiestan bronquiolitis, y en 1% a 2% de los casos esto conduce a la internación hospitalaria debido a mala alimentación, requerimiento de oxígeno, o aún apnea en los muy pequeños. Los niños nacidos antes del término y aquellos con una enfermedad pulmonar crónica se encuentran en un particular riesgo de requerir apoyo ventilatorio. Se han probado muchos tratamientos, pero pocos han demostrado algún beneficio, y sólo queda el tratamiento de soporte. La creación de una vacuna efectiva se ha asociado con muchas dificultades, y no parece probable que aparezca una en la próxima década. El palivizumab es un anticuerpo monoclonal de ratón, recombinado y humanizado, contra el VSR, que se administra en forma intramuscular. No comprende riesgo de transmisión viral y, en teoría, no interfiere con los calendarios rutinarios de vacunación. En el Reino Unido, actualmente se permite su uso en la prevención de la infección grave del tracto respiratorio inferior causada por el VSR que requiere la internación en niños nacidos en la semana 35 de gestación o antes y que tienen menos de 6 meses de edad al momento del comienzo de la estación de este virus, o en niños menores de 2 años que han sido tratados por displasia broncopulmonar en los 6 meses previos. Se ha usado ampliamente, pero resulta costoso; varios estudios han sido llevados a cabo con el objeto de identificar a los niños que podrían beneficiarse con este agente y a qué costo. El objeto del presente trabajo fue analizar la eficacia y la seguridad del palivizumab en los niños prematuros, y su costoefectividad en el contexto del Reino Unido. Para tal fin, sus autores llevaron a cabo una revisión de los artículos publicados al respecto.

El estudio Impact RSV fue un ensayo aleatorizado del palivizumab en niños prematuros, realizado en más de 1 500 niños. Sus resultados mostraron una reducción significativa (del 55%) de las internaciones hospitalarias relacionadas con el VSR en el grupo tratado con palivizumab con respecto al tratado con placebo. Además, el primer grupo requirió una menor cantidad de días de internación, y menos días con requerimiento de oxígeno. Antes de este trabajo, la seguridad del palivizumab fue analizada en dos estudios de fase I/II, multicéntricos y aleatorizados. Uno de ellos, con vía de administración intravenosa, mostró una incidencia de efectos adversos del 33%, frente a un 15% en el grupo tratado con placebo; los más comunes fueron fiebre, neumonía e infiltración en el sitio de infusión. Por su parte, el estudio Impact RSV no identificó diferencias significativas con respecto a la incidencia de efectos adversos entre los grupos. Fueron identificados 7 trabajos que analizaban los costos asociados con el VSR en el Reino Unido; de ellos, 6 empleaban, para su análisis, datos extraídos del estudio Impact RSV. Los resultados de estos trabajos fueron similares; mostraron que los costos de la profilaxis de la infección eran superiores a cualquier ahorro logrado por la reducción del número de internaciones. Sin embargo, la mayoría sostuvo que los costos extendidos de la infección por VSR (carga a la familia y la sociedad, impacto potencial a largo plazo, etc) justificaban esta estrategia de prevención en los grupos de alto riesgo.

El tratamiento con palivizumab parece ser seguro y eficaz en los niños prematuros. Su beneficio primario demostrado es la reducción de las tasas de internación hospitalaria; sin embargo, aún

debe ser demostrada su costoefectividad en los grupos de riesgo dentro del Reino Unido, país de procedencia de los autores de la presente investigación. Éstos sostienen que, desde una perspectiva social amplia, parece justificarse su uso en los niños más vulnerables, pero este uso debe ser parte de un conjunto de cuidados, que incluye la minimización de la exposición a virus a través del lavado de manos y la evitación de contactos potencialmente infecciosos. Al respecto, aclaran que no existen indicios científicos fuertes que apoyen su opinión.

SIGNIFICADO CLINICO DE LA BACTERIEMIA POLIMICROBIANA DEL NEONATO

Evaluación de los hemocultivos de recién nacidos atendidos en terapia intensiva

Delhi, India :

Es frecuente el aislamiento de más de un microorganismo en el hemocultivo de un recién nacido de quien se sospecha que presenta sepsis, aunque no siempre indica infección verdadera por organismos múltiples, por lo que el aislamiento polimicrobiano per se no debería ser considerado como criterio para modificar las decisiones terapéuticas en forma abrupta.

Fuente científica:

[**Journal of Paediatrics and Child Health** 41(7):365-368, Jul 2005] – aSNC

Autores

Gupta P, Kumhar GD, Kaur G y Ramachandran VG

La bacteriemia polimicrobiana se define a partir del aislamiento de más de un microorganismo de un único cultivo de sangre en un determinado período de tiempo. La invasión sanguínea por más de un germen se encuentra facilitada por la existencia de un huésped susceptible, la inmunosupresión provocada por la desnutrición, la presencia de enfermedades o de drogas y la exposición a diversos métodos de estudio invasivos o cuidados intensivos. La bacteriemia polimicrobiana verdadera es una entidad clínica bien establecida en la población adulta. Por otra parte la incidencia de la misma en la población pediátrica oscila entre el 3.2 y el 23%. Sin embargo, no se ha determinado aún la incidencia de sepsis polimicrobiana y su importancia en el recién nacido.

Cualquier recién nacido que ingresa a la terapia intensiva tiene múltiples posibilidades de infección simultánea o secuencial por diversos microorganismos.

En una investigación se determinó una incidencia de bacteriemia polimicrobiana del 25% durante un foco de *Klebsiella pneumoniae* en la unidad de cuidados intensivos. También los niños con catéter venoso umbilical y nutrición parenteral total, en la que se suministra en forma simultánea una solución de dextrosa y otra con electrolitos son más propensos a desarrollar infecciones polimicrobianas.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la incidencia de la bacteriemia polimicrobiana en la terapia intensiva neonatológica de un hospital de tercer nivel e identificar si está asociada a factores de riesgo predisponentes, características clínicas distinguibles o mortalidad elevada.

A tal fin, se evaluaron , en forma retrospectiva, los resultados de los hemocultivos de los neonatos que fueron atendidos en la terapia intensiva. Se incluyeron todos los casos de bacteriemia polimicrobiana (aislamiento de dos o más microorganismos). También, se seleccionó, en forma aleatoria a un grupo de neonatos que presentaron bacteriemia monomicrobiana, a fin de actuar como casos control.

Los resultados demuestran que de 770 cultivos positivos, durante el período de seguimiento evaluado, el 6.8% eran polimicrobianos. Los dos grupos analizados presentaron parámetros maternos y neonatales similares, en lo que respecta a la presencia de complicaciones maternas y obstétricas, tiempo de gestación, tipo de nacimiento, peso al nacer, asfixia perinatal, sintomatología clínica, intervenciones terapéuticas invasivas y mortalidad.

Los autores concluyen que es frecuente el aislamiento de más de un microorganismo del hemocultivo de un recién nacido del que se sospecha sepsis; pero aun así no siempre representa invasión verdadera por organismos múltiples.

El aislamiento polimicrobiano per se no debería ser considerado criterio para modificar las decisiones terapéuticas en forma abrupta.

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTANEA CON ANTIMONIO PARENTERAL E IMIQUIMOD TOPICO

Estudio clínico en pacientes resistentes al tratamiento con antimonio

Montreal, Canadá :

La terapia combinada de antimonio más imiquimod es una buena alternativa terapéutica para la leishmaniasis cutánea, ya que acelera la curación de las lesiones y mejora la calidad de las cicatrices, lo que constituye una ventaja para pacientes con lesiones faciales.

Fuente científica:

[**Clinical Infectious Diseases** 40(10):1395-1403, May 2005] – aSNC

Autores

Miranda-Verastegui C, Llanos-Cuentas A, Arévalo I y colaboradores

La terapia combinada de antimonio más imiquimod fue bien tolerada, aceleró la curación de las lesiones y mejoró la calidad de las cicatrices, por lo que este tratamiento puede presentar ventajas para los pacientes con lesiones faciales.

La leishmaniasis cutánea es una enfermedad causada por parásitos protozoarios de la familia Leishmania que producen nódulos o lesiones ulcerativas que pueden persistir durante meses a años y suelen originar cicatrices desfigurantes. El principal tratamiento actual son los compuestos de antimonio pentavalente pero esta terapia tiene sus limitaciones ya que es cara, dolorosa debido a las inyecciones diarias y puede presentar toxicidad (cansancio, cardiopatías y pancreatitis) Con el objetivo de explorar nuevas modalidades terapéuticas los autores realizaron un estudio para comparar la terapia de antimonio con una combinación de antimonio más aplicaciones tópicas de imiquimod, un inmunomodulador de la respuesta inmune, en pacientes con leishmaniasis cutánea. En el estudio participaron 40 personas con la enfermedad que presentaban resistencia clínica al antimonio, y se les administró antimonio más imiquimod y al otro grupo el antimonio solo. Se evaluaron las lesiones y efectos adversos, durante el tratamiento y hasta 12 meses después de la última dosis.

El tipo de lesiones fue similar en los dos grupos , la mayor parte ulcerativas y con localización facial. Las lesiones de los pacientes tratados con la combinación con imiquimod se resolvieron más rápido, ya que este grupo alcanzó la cura antes que el tratado con la monoterapia . Por otra parte sus cicatrices residuales fueron menos importantes que en el otro grupo. Se presentaron efectos adversos leves en la mayoría de las personas y sólo el eritema fue más frecuente en los del grupo con imiquimod.

El estudio sugiere que la terapia combinada con imiquimod y antimonio presenta ventajas tales como la curación de lesiones en menor tiempo y la mejoría de la calidad de las cicatrices en comparación con la monoterapia para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea resistente, lo que representa un avance significativo para la terapia de estas enfermedades parasitarias que actualmente ha aumentado en el mundo por diferentes motivos (migraciones, turismo aventura, conflictos militares)

REACTIVACION DE INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ORGANO SOLIDO

Estudio en 38 pacientes receptores con anticuerpos contra el antígeno del core antes de recibir el trasplante

Regensburg, Alemania :

Una significativa proporción de los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido, previamente negativos al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y con anticuerpos contra el antígeno del core, parecen mostrar reactivación subclínica de la infección por este virus.

Fuente científica:

[**Transplantation** 79(11):1631-1633, Jun 2005] – aSNC

Autores

Knöll A, Pietrzyk M, Loss M y colaboradores

El virus de la hepatitis B (VHB), muchas veces no es eliminado durante la resolución clínica y serológica de una infección aguda. Una significativa proporción de pacientes receptores de un trasplante de un órgano sólido parece mostrar una reactivación subclínica de la infección por este virus.

Durante la última década, las nuevas técnicas de detección del VHB han demostrado que este virus no siempre es eliminado durante la resolución clínica y serológica de una infección aguda. El virus puede persistir en estado latente en el hígado y en las células mononucleares de la sangre periférica. Los portadores de una infección oculta de VHB pueden transmitirla a través de una transfusión de sangre o la donación de un órgano, o pueden presentar una lesión hepática crónica. A su vez, preocupa la reactivación de esta infección oculta durante la inmunosupresión, por ejemplo, en pacientes con HIV o receptores de trasplantes renales o de médula ósea. Con respecto a aquellos receptores de órganos sólidos que son negativos para el antígeno de superficie del VHB y positivos para los anticuerpos contra el antígeno del core de este virus, existe poca información que permite estimar el riesgo de reactivación del VHB. Este estudio se llevó a cabo con el objeto de investigar cuestiones prácticas referidas al manejo de los receptores de órganos sólidos con antecedente de infección por VHB.

Se analizaron de manera retrospectiva los datos correspondientes a los 476 pacientes que recibieron un trasplante de órgano sólido en un hospital de Regensburg, Alemania, entre los años 1994 y 2003. En el estudio se incluyeron aquellos negativos al antígeno de superficie del VHB y positivos a los anticuerpos contra el antígeno del core durante el análisis de rutina previo al trasplante, los cuales sumaron 38. De ellos, 30 mostraron títulos de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de 10 UI/L o mayores, lo que correspondía a una infección resuelta, mientras que los restantes 8 mostraban títulos menores, y sólo eran reactivos a los anticuerpos contra el antígeno del core. Luego del trasplante, 34 pacientes sobrevivieron al menos durante 4 meses, por lo que fueron incluidos en el estudio de seguimiento. Durante éste, el 44.1% de ellos mostró ADN del VHB en su sangre, con concentraciones entre 50 y 500 copias genómicas/mL. En los pacientes individuales, no se observó asociación entre la presencia de este ADN en suero antes y después del trasplante. De la comparación entre los pacientes con ADN viral y sin éste, después del trasplante, surgió que la presencia del ADN era más frecuente entre los pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C (VHC); la viremia posterior al trasplante también fue más común en los receptores que eran negativos a los anticuerpos contra el antígeno de superficie, o los habían perdido durante el seguimiento. Ninguno de los 34 receptores mostró, durante el seguimiento, elevaciones de la actividad de la alanina aminotransferasa, o signos clínicos sugestivos de una hepatitis asociada por VHB, por lo cual ninguno recibió terapia antiviral.

Los autores concluyen que la infección por VHB persiste en un significativo número de pacientes con una infección resuelta, y puede reactivarse durante la inmunosupresión, como el trasplante de un órgano sólido. Los receptores de un trasplante que muestran pruebas moleculares o serológicas de esta reactivación no parecen presentar signos clínicos o bioquímicos de lesión hepática relacionada con el virus.