



Volumen 10, Número 2, Setiembre 2007

Resúmenes SIIC

● EL GENOTIPO DE VIRUS DENGUE DETERMINA LA CAPACIDAD VECTORIAL DE AEDES AEGYPTI

San Antonio, EE.UU.

La capacidad vectorial de *Aedes Aegypti* depende del genotipo viral y está controlada por factores vectoriales intrínsecos y extrínsecos.

American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 75(5):886-892, Nov 2006

Autores:

Anderson JR, Rico-Hesse R

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Aedes Aegypti Vectorial Capacity is Determined by the Infecting Genotype of Dengue Virus

Título en castellano:

Capacidad Vectorial de *Aedes Aegypti* Determinada según el Genotipo de Virus Dengue

En el mundo se diagnostican 50 millones de casos de fiebre por dengue en el año, de los cuales 500 000 progresan a formas graves de fiebre hemorrágica por dengue (FHD). Existen 4 serotipos de virus y la infección por uno de éstos no confiere inmunidad para otro; la FHD es secundaria a infecciones repetidas por distintos serotipos. Las formas graves de dengue se asocian con la respuesta inmune del huésped. Los seres humanos son los únicos huéspedes del virus y el ciclo se mantiene vía ser humano-mosquito-ser humano; el vector principal es el mosquito *Aedes aegypti*. Actualmente no existen vacunas o antivirales para combatir la enfermedad.

El serotipo 2 del virus dengue (DENV-2) se agrupa filogenéticamente en 4 genotipos. Los autores investigaron 2 de ellos: el americano (AM) y el del sudeste asiático (SEA). El primero fue endémico en el hemisferio occidental y en las islas del Pacífico sur durante 5 décadas; no obstante, no se documentaron casos de FHD por este genotipo. El segundo se describió en América durante la epidemia cubana de 1981 y muchos casos de FHD fueron documentados. Aparentemente, el genotipo AM desplazó al del SEA debido a diferentes índices de replicación, diseminación e infección diferencial de los mosquitos. La cepa del SEA infecta mayor proporción de mosquitos que la AM y mayor número de mosquitos infectados por la primera desarrollan infección diseminada. A su vez, las células dendríticas humanas infectadas por el virus SEA producen mayor cantidad de cadenas negativas de ARN (signo indirecto de replicación) y mayor progenie viral por cada célula

infectada en comparación con la cepa AM.

Epidemiológicamente, se evalúa la capacidad vectorial del mosquito y el período de incubación extrínseca (tiempo necesario para que el patógeno sea infectante). La capacidad vectorial depende de factores vectoriales intrínsecos (competencia vectorial y preferencia del huésped) y extrínsecos (temperatura y humedad). Los autores investigaron las diferencias de diseminación entre los genotipos AM y del SEA del virus DENV-2 y cómo estas diferencias influyeron en la dinámica de transmisión. Además, demostraron que los genotipos SEA y AM tienen diferentes períodos de incubación extrínseca. El presente es el primer informe que demostró cómo la dinámica de replicación y diseminación de las cepas contribuyen con la capacidad vectorial global de *A. aegypti*.

Materiales y métodos

Los autores criaron mosquitos *A. aegypti* de la cepa McAllen de sexo femenino dentro de condiciones atmosféricas óptimas. Luego de determinado tiempo, los infectaron con el virus DENV-2 genotipo SEA o AM y los retuvieron durante 14 días. Todos los insectos procedieron de un mismo progenitor. Los índices de diseminación se investigaron durante 14 días mediante la búsqueda de proteína viral proveniente de la extracción de ARN total en los intestinos y las glándulas salivales del mosquito. Los investigadores realizaron amplificación del material genético mediante distintos métodos comerciales. Se evaluaron los índices de infección de la porción media del intestino y las glándulas salivales mediante distintos análisis estadísticos. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.005$.

Resultados

Durante 14 días, los autores disecaron órganos de 6 a 10 mosquitos por día, para investigar los principales órganos del insecto donde se replica el virus dengue (porción media del intestino y glándulas salivales). La infección se presentó rápidamente en los mosquitos infectados con el genotipo viral SEA. Con métodos de inmunofluorescencia se verificó que el 80% de los intestinos se encontraban infectados al cuarto día de investigación. Los primeros antígenos SEA en las glándulas salivales aparecieron al segundo día y, al séptimo día luego de infección, el 50% de las glándulas se encontraba infectado. La infección de los mosquitos por la cepa AM fue más lenta en comparación con la cepa SEA. El 45% de los intestinos tuvieron antígenos positivos al cuarto día, mientras que el 80% estuvo infectado recién al duodécimo día. Los índices de diseminación fueron igualmente lentos en las glándulas salivales: se observó 50% de infección al día 14 posterior a la infección, 7 días después que con el genotipo viral SEA.

Los investigadores evaluaron las variaciones entre los genotipos con métodos estadísticos y encontraron diferencias significativas entre ambos. Respecto de las diferencias de diseminación entre los genotipos, se estudió la cadena positiva y negativa de ARN del intestino los días 1-14 posteriores a la infección. La replicación de los virus SEA fue mayor que la encontrada en el genotipo viral AM; no obstante, los autores detectaron mayores cantidades de ARN viral proveniente de los intestinos, horas después de la infección en el genotipo AM en comparación con el proveniente del SEA.

Discusión

El virus dengue, responsable de la enfermedad grave, aún se disemina en el mundo y desplaza virus autóctonos menos virulentos. Por ejemplo, el virus DENV-2 genotipo SEA ha desplazado de manera significativa el genotipo viral AM presente originalmente en el hemisferio occidental y las islas del Pacífico sur. Este último es endémico sólo en Perú y el norte de México. Un estudio reciente informó el desplazamiento del genotipo viral AM por SEA también en este último país. Los resultados del presente estudio explican uno de los factores que podría facilitar el desplazamiento y el aumento de la transmisión de los genotipos causantes de FHD.

Según los expertos, ambos genotipos virales infectaron rápidamente los intestinos de los mosquitos. El antígeno de dengue fue evidente en casi el 100% de los insectos infectados, si bien se produjo un retraso significativo en el tiempo de infección con el genotipo AM. Sin embargo, la producción temprana de ARN viral fue mayor con esta cepa que con SEA, lo que sugiere que el

genotipo AM infecta mayor proporción de células intestinales. Se observaron resultados similares con células dendríticas humanas infectadas *ex vivo* con la cepa AM; no obstante, la cepa SEA generó mayor progenie viral por cada célula infectada y mayor producción de viriones.

La mayor replicación viral del genotipo SEA, en comparación con el AM en el intestino medio, contribuye con la mayor diseminación, dado que los índices de infección de las glándulas salivales fueron similares en ambos genotipos. Es decir, estos índices de infección son similares con ambos genotipos una vez que el virus se disemina desde el intestino medio. Otros autores sugieren que las diferencias traslacionales contribuirían con el crecimiento o la virulencia de los fenotipos; por lo tanto, no aumentaría el ARN viral sino que la mayor expresión viral de sus proteínas produciría más viriones.

La capacidad vectorial de un virus/vector comprende el número de casos que aparecerán luego de la introducción de un único caso en un área determinada. Las estimaciones de la capacidad vectorial han asumido implícitamente que la cepa infectante de un virus en particular tiene poco o escaso efecto sobre la habilidad vectorial de transmitir enfermedad o sobre la duración del período de incubación extrínseco. No obstante, los autores demostraron que, al mantener todos los factores constantes, la cepa infectante puede tener un efecto sustancial sobre la capacidad vectorial debido a la relación exponencial que existe entre p (probabilidad de supervivencia diaria) y n (duración del período de incubación extrínseca expresada en días). Cuando los valores de p (supervivencia) son relativamente bajos, los mosquitos infectados con el genotipo viral SEA tienen 65 veces más probabilidades de sobrevivir el período de incubación extrínseca y transmitir el virus. Estas diferencias entre las cepas parecen manifestarse sobre b (competencia vectorial). El 80% de los mosquitos infectados por el genotipo viral SEA transmitirá el virus al final de los 14 días del período de incubación extrínseca *versus* el 60% de los insectos infectados por el genotipo viral AM, si se asume que la presencia de antígeno en las glándulas salivales indica la capacidad de transmitir el virus.

Según los investigadores, la transmisión fue oral por la mera presencia de los antígenos en las glándulas salivales de los mosquitos, aunque esto no fue validado en el estudio. No obstante, otro trabajo que evaluó el DENV-2 en mosquitos demostró la transmisión oral según la cantidad de tejido glandular positivo para antígeno de dengue y señaló que ésta no se produjo hasta que el virus fue aislado en las glándulas salivales.

En conclusión, los autores demostraron que la transmisión y diseminación del virus DENV-2 cepa SEA a través del vector *A. aegypti* fue más rápida en comparación con la cepa AM. Las diferencias en la diseminación pueden deberse a las diferencias en la replicación viral y, quizá también, a los índices de traslación viral del ARN mensajero. El presente es el primer estudio que documenta el efecto de la cepa viral infectante sobre la capacidad vectorial del mosquito.

Autoevaluación de Lectura

¿Aproximadamente cuántos casos de dengue se diagnostican en el mundo anualmente?

- A. Quince millones.
- B. Treinta millones.
- C. Cuarenta millones.
- D. Cincuenta millones.

[Respuesta Correcta](#)

● EFECTIVIDAD DE LA NITAZOXANIDA EN NIÑOS Y ADULTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INVASIVA INTESTINAL POR *E. HISTOLYTICA*

Tampa, EE.UU.

La nitazoxanida es efectiva para el tratamiento de la amebiasis intestinal invasiva y para eliminar la colonización por *E. histolytica* del tracto intestinal.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene ():0-0, Jul 2007

Autores:

Rosignol JF, Kabil SM, El-Gohary Y, Younis AM
Institución/es participante/s en la investigación:
Romark Institute for Medical Research

Título original:

Nitazoxanide in the Treatment of Amoebiasis

Título en castellano:

Nitazoxanida en el Tratamiento de la Amebiasis

Introducción

La amebiasis –una enfermedad parasitaria causada por *Entamoeba histolytica*– es la tercera causa de enfermedades parasitarias luego de la malaria y la esquistosomiasis. Es frecuente en países en vías de desarrollo y constituye un riesgo para la salud para las personas que viajan.

El 90% de las infecciones por *E. histolytica* se presenta como colonizaciones asintomáticas del tracto gastrointestinal. La enfermedad sintomática puede aparecer como diarrea transitoria hasta casos más graves de colitis fulminante, con manifestaciones que pueden incluir las del síndrome disentérico, megacolon tóxico y peritonitis hasta la enfermedad extraintestinal, cuya manifestación más frecuente es el absceso hepático o la amebiasis hepática. Hasta la fecha no se conocen por completo los factores involucrados en la invasividad de *E. histolytica*.

Para el diagnóstico de la infección es importante diferenciarla de la producida por *E. dispar*. Las pruebas serológicas para detectar anticuerpos contra *E. histolytica* pueden realizarse mediante hemaglutinación indirecta (IHA [*indirect haemagglutination assay*]) o por inmunoelectroforesis de contracorriente. El enzimoimmunoanálisis (ELISA) basado en antígenos también es sensible y específico para su diagnóstico en materia fecal pero se requieren muestras frescas o congeladas. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa resultan poco prácticas en la mayor parte del mundo.

El tratamiento de la amebiasis sintomática, tanto intestinal como extraintestinal, comprende el empleo de metronidazol u otro nitroimidazólico seguido de un amebicida con actividad en la luz intestinal como iodoquinol, paromomicina o furoato de diloxanida. Respecto de la infección asintomática, dado el riesgo de transmisión y de la gravedad de la enfermedad invasiva, se recomienda su tratamiento con un agente de acción local.

La nitazoxanida (NTZ) tiene actividad contra bacterias anaerobias, parásitos y virus y ha sido aprobada en los EE.UU. para el tratamiento de la diarrea y enteritis por *Cryptosporidium* spp y *Giardia lamblia* y se evalúa su empleo para la infección por *Clostridium difficile*, la gastroenteritis por rotavirus y norovirus y la hepatitis C crónica.

Los estudios *in vitro* mostraron que la NTZ y su metabolito activo –la tizoxanida– son al menos tan potentes como el metronidazol frente a cepas de *E. histolytica* sensibles a este agente y mantienen

la actividad contra cepas resistentes o poco sensibles a metronidazol.

Los autores realizaron 2 estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo de NTZ para el tratamiento de la diarrea y enteritis asociadas con *E. histolytica* como único patógeno entérico. Efectuaron un estudio en adultos y otro en niños y también publicaron los resultados de 17 pacientes con amebiasis hepática tratados con NTZ.

Materiales y métodos

Un estudio incluyó participantes = 12 años tratados con tabletas de NTZ y, el otro, niños de entre 1 y 11 años que recibieron una suspensión oral del mismo agente. El objetivo fue evaluar la efectividad de la droga para el tratamiento de la diarrea y enteritis por *E. histolytica* (quistes o trofozoítos de *E. histolytica* y *dispar* observados en materia fecal con microscopio y ELISA+ para *E. histolytica*). Se empleó un control con placebo. Los pacientes en los que los síntomas se agravaron, como presencia de sangre en materia fecal, fueron separados del estudio para recibir tratamiento de rescate.

El criterio de valoración principal de los estudios fue la respuesta clínica registrada a los 7 días en la visita de seguimiento, que fue clasificada como buena (ausencia de síntomas, de diarrea acuosa y no más de 2 deposiciones blandas, y ausencia de hematoquecia en las últimas 24 horas y de síntomas y materia fecal blanda en las últimas 48 horas) o persistencia de la enfermedad. El criterio de valoración secundario residió en la respuesta microbiológica definida como erradicación (ausencia de quistes o trofozoítos de *E. histolytica* en 2 muestras de materia fecal recolectadas entre los días 7 y 10 del estudio) o persistencia.

Fueron evaluados para la inclusión en el estudio los pacientes que consultaron por diarrea en la clínica ambulatoria del *Benha University Hospital* o el *University Hospital* de Alejandría, en Egipto. Los participantes presentaban diarrea (= 3 deposiciones no formadas por día), = 1 síntoma digestivo (dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia), trofozoítos de *E. histolytica/dispar* identificados en materia fecal mediante microscopía y ELISA+ en materia fecal para *E. histolytica*. Los criterios de exclusión abarcaron la presencia de otros patógenos intestinales, embarazo o lactancia, empleo de drogas con actividad contra protozoos en las 2 semanas previas y pacientes con sida u otros trastornos inmunológicos.

Los pacientes = 12 años recibieron una tableta de 500 mg de NTZ o placebo 2 veces por día, durante 3 días consecutivos; en tanto que los participantes entre 4 y 11 años fueron tratados con 10 ml de la suspensión de NTZ 100 mg/5 ml o placebo, 2 veces por día, durante 3 días y los pacientes de entre 1 y 3 años, 5 ml de esta suspensión o placebo 2 veces por día, por 3 días. El fármaco debía tomarse junto con las comidas. Los pacientes debían registrar diariamente la frecuencia y consistencia de la materia fecal y otros síntomas. Además de la medicación, los participantes recibieron terapia de rehidratación junto con indicaciones para el correcto manejo metabólico y nutricional de la diarrea.

El día 7, los pacientes debían concurrir a la clínica para una evaluación. Se tomaron muestras de materia fecal: 2 al menos con 24 horas de diferencia entre los días 7 y 10, y una tercera muestra en el día 14, que fueron examinadas mediante microscopio, incluyendo una prueba de ELISA para *E. histolytica*.

Los pacientes que consultaron en el *University Hospital* de Alejandría fueron evaluados para ser incluidos en un estudio no controlado sobre el tratamiento de la amebiasis hepática con NTZ. Los criterios de inclusión comprendieron fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia, serología reactiva para *E. histolytica* por IHA y masa única hipoeoica hepática en la ecografía, compatible con absceso. Fueron excluidos aquellos que presentaron abscesos múltiples, con peligro de ruptura inminente y las mujeres embarazadas o en período de lactancia. Los participantes recibieron una tableta de 500 mg de NTZ con las comidas, cada 12 horas, durante 10 días y permanecieron internados durante el tratamiento. La respuesta clínica fue definida como la resolución de los síntomas clínicos de amebiasis invasiva (fiebre, dolor abdominal y hepatomegalia) y de la leucocitosis al final de la terapia, sin recurrencia de la amebiasis hepática hacia el día 30 del estudio.

Resultados

Entre febrero de 2004 y octubre de 2005, los investigadores examinaron las muestras de materia fecal de 4 587 pacientes sintomáticos. Se observaron quistes o trofozoítos de *E. histolytica/dispar* en muestras de 5.5% de los pacientes y 3.4% de éstas fueron confirmadas mediante prueba de ELISA. Ambos estudios abarcaron 100 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Dos participantes tratados con tabletas (ambos del grupo placebo) no concurren al seguimiento y se consideraron fracasos terapéuticos de acuerdo con el protocolo.

Para el criterio principal de análisis (exclusión de pacientes sin quistes o trofozoítos de *E. histolytica* en la muestra inicial y sujetos con otros patógenos), las tasas de respuesta por grupo de tratamiento fueron 94% de respuesta clínica en el grupo activo frente a 50% en el grupo placebo ($p < 0.001$) y 94% de respuesta microbiológica con tratamiento activo frente a 43% con placebo ($p < 0.001$). La correlación entre la respuesta clínica y microbiológica fue casi perfecta en los grupos con NTZ, con 30 de 32 pacientes con respuesta clínica libres de quistes o trofozoítos de *E. histolytica* en las muestras de materia fecal de los días 7 a 10. Doce de los 15 fracasos clínicos en los grupos tratados con placebo presentaban *E. histolytica* en la muestra de materia fecal de seguimiento y 10 de los 15 pacientes con respuesta clínica en los grupos placebo resultaron negativos para el parásito en las muestras de los días 7 a 10. Uno (2%) de los 47 pacientes con respuesta clínica en el grupo que recibió NTZ presentó *E. histolytica* en la muestra de materia fecal del día 14, que señaló reinfección o respuesta incompleta al tratamiento. El resto de los 46 pacientes con respuesta clínica persistieron negativos para *E. histolytica* hacia el día 14 de estudio. El 17% de los 23 pacientes con respuesta microbiológica en el grupo tratado con placebo presentó *E. histolytica* en la muestra de materia fecal del día 14.

Durante el seguimiento, 14 pacientes refirieron 1 o más efectos adversos, independientemente de la causa; éstos abarcaron somnolencia (4 NTZ), dolor abdominal (2 NTZ, 1 placebo), cefalea (2 NTZ, 1 placebo), fatiga (1 NTZ, 1 placebo), orina amarillenta (1 NTZ, 1 placebo), náuseas (1 placebo), vómitos (1 placebo) y dispepsia (1 NTZ). En general, los efectos adversos fueron leves y transitorios y ninguno requirió la interrupción del tratamiento.

Por otro lado, fueron incluidos en el estudio de amebiasis hepática 17 adultos (14 de sexo masculino), con una media de edad de 29 años y peso corporal medio de 63.8 kg. Cada uno de los pacientes presentó fiebre, dolor abdominal y hepatomegalia y en la ecografía mostraron una única masa hipoeoica hepática compatible con absceso. La serología para *E. histolytica* (IHA) mostró títulos elevados en los 17 casos y se comprobó leucocitosis en el 71% de los pacientes. Se identificó *E. histolytica* en la materia fecal de un solo paciente antes del tratamiento. Los 17 participantes respondieron a la terapia, con resolución de los síntomas antes del final del estudio. Antes del quinto día de tratamiento, la temperatura era $< 37.5^{\circ} \text{C}$ en el 82% de los casos y, al final del tratamiento, ninguno de los pacientes presentaba fiebre. La leucocitosis también se resolvió en todos los participantes hacia el día 10 de estudio. Ninguno de los pacientes tuvo complicaciones 20 días posteriores al tratamiento, tampoco abandonaron la terapia ni requirieron aspiración de material purulento del hígado. Las muestras de materia fecal recolectadas en los días 10 y 30 fueron negativas para *E. histolytica* en los 17 pacientes. No se informaron eventos adversos.

Discusión

Los estudios aquí presentados muestran la efectividad de la NTZ en el tratamiento de la enfermedad invasiva del tracto intestinal y el hígado causada por la infección con *E. histolytica*. Además, mostraron la efectividad de la NTZ para eliminar *E. histolytica* del tracto intestinal. Un esquema de 3 días con NTZ podría reemplazar tratamientos más prolongados de metronidazol seguido por un amebicida de acción luminal. En caso de enfermedades más graves, la duración del tratamiento puede extenderse más de 3 días.

En muchos casos no puede realizarse el diagnóstico de infección por *E. histolytica* debido a tiempo, costos o carencia de métodos diagnósticos confiables. En estos casos, concluyen los autores, el tratamiento empírico con NTZ sobre la base del diagnóstico clínico puede ser una opción apropiada.

Autoevaluación de Lectura

Señale contra qué microorganismos es activa la nitazoxanida:

- A. Virus.
- B. Bacterias anaerobias.
- C. Parásitos.
- D. Todas son correctas.

Respuesta Correcta

● AUMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO CON LIPODISTROFIA EN PACIENTES CON INFECCION POR EL VIH

Villajoyosa, España

La alteración de la distribución de la grasa corporal en los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral se asocia con aumento significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Medicina Clínica 122(19): 721-726, 0 2004

Autores:

Ena J, Benito C, Amador C

Institución/es participante/s en la investigación:

Hospital Marina Baixa

Título original:

Distribución Anormal de la Grasa Corporal y Tipo de Tratamiento Antirretroviral como Predictores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Pacientes Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Título en castellano:

Distribución Anormal de la Grasa Corporal y Tipo de Tratamiento Antirretroviral como Predictores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Pacientes Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

El tratamiento antirretroviral se asocia con alteraciones metabólicas que pueden conducir a la aparición prematura de aterosclerosis. Los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa (IP) presentan insulinoresistencia, diabetes mellitus (DM) e incremento de la presión arterial. No obstante, aún resulta controvertida la asociación entre el tratamiento antirretroviral con IP y el riesgo cardiovascular. Si bien las tasas son reducidas (1.42 casos por 1 000 personas-año de observación), Holmberg y colaboradores describieron que los pacientes tratados con IP presentan un riesgo 3 veces superior de sufrir infarto de miocardio que aquellos que no reciben este tratamiento. Por el contrario, Bozzette y colaboradores, en un estudio de cohorte retrospectivo que

incluyó a 37 000 pacientes con un seguimiento promedio de 40 meses, no observaron esta asociación.

Además, las alteraciones metabólicas de los pacientes tratados con drogas antirretrovirales se asocian frecuentemente con una serie de anormalidades en la distribución de la grasa corporal, conocidas como lipodistrofia. El síndrome de lipodistrofia asociado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) comprende la presencia de giba de búfalo, acumulación de grasa troncular y visceral, disminución de la grasa subcutánea y perivenular en las extremidades y, en algunos casos, lipomatosis. Los pacientes con lipodistrofia presentan incremento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol y glucosa, por lo que este síndrome parece ser un marcador de acumulación de factores de riesgo cardiovascular.

En el presente estudio se evaluó el efecto causado por la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) o por la presencia de lipodistrofia sobre el riesgo cardiovascular a 10 años en pacientes con infección por el VIH.

Pacientes y métodos

Entre febrero y abril de 2002 se solicitó la participación en el estudio de los pacientes con infección por VIH atendidos en el Hospital de Día de la Marina Baixa (Alicante). Los participantes completaron un cuestionario sobre los factores de riesgo cardiovascular. Se registraron los datos sobre la infección por VIH y el tratamiento antirretroviral. Se establecieron determinados parámetros de cada paciente –como peso, talla y perímetro de la cintura– y se midió la presión arterial en 2 ocasiones separadas por 5 minutos. Se analizaron muestras de sangre tomadas después de 12 horas de ayuno para establecer los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos y glucosa. Los investigadores realizaron recuento de linfocitos CD4 por citometría de flujo y cuantificación de la carga viral de VIH.

La hipertensión se definió por valores = 140/90 mm Hg tomados en 2 ocasiones o por el requerimiento de tratamiento antihipertensivo. Se emplearon los criterios de la *American Diabetes Association* de 1998 para la definición de glucemia normal (< 110 mg/dl), glucemia anormalmente elevada (111 a 124 mg/dl) y diabetes mellitus (> 124 mg/dl). En la evaluación de la distribución de la grasa se examinaron la cara, brazos y piernas para diagnosticar lipoatrofia y el abdomen y el cuello para lipoacumulación (Carr y col, 1999). Los cambios se clasificaron según un puntaje en ausentes (0), leves (1), moderados (2) y graves (3). La autoevaluación consistió en preguntar a los pacientes si notaban cambios y si éstos eran visibles cuando se inspeccionaba específicamente. Se sumaron todas las puntuaciones y se clasificó al cambio global de distribución de la grasa corporal en ausente (0 puntos), leve (1 a 6), moderado (7 a 12) y grave (> 12).

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales incluyeron hipertensión arterial, historia familiar de infarto de miocardio en parientes de primer grado menores de 60 años, tabaquismo, HDLc bajo y edad = 45 años para los hombres y = 55 años para las mujeres. El riesgo cardiovascular a 10 años se calculó según la puntuación de Framingham.

Resultados

Fueron incluidos en el estudio 219 pacientes consecutivos sobre un total de 269 atendidos en forma habitual (81%). De estos pacientes, 31 no recibían tratamiento antirretroviral, 35 recibían TARGA sin IP y 153, TARGA con IP. No se observaron entre estos grupos diferencias significativas en la edad, sexo, vía de transmisión del VIH y año de diagnóstico de la infección. Los pacientes que recibían tratamiento antirretroviral presentaban cifras más elevadas de linfocitos T CD4 + y menores de carga viral. La proporción de pacientes con criterios diagnósticos de sida fue superior en el grupo de pacientes en tratamiento antirretroviral. El período de seguimiento (retrospectivo) desde el diagnóstico de la infección por VIH fue mayor en el grupo de pacientes que no recibían tratamiento antirretroviral.

El riesgo cardiovascular a 10 años aumentó significativamente en todos los grupos evaluados: un

5.89% en los pacientes sin tratamiento antirretroviral, 7.47% en aquellos que recibían TARGA sin IP y 9.61% en los que recibían TARGA con IP (ANOVA, P = 0,038). En todos los grupos, fueron similares la proporción de pacientes en tratamiento antihipertensivo, normolipemiente o antidiabético, la proporción de aquellos con antecedente familiar de infarto de miocardio y las cifras de presión arterial. No obstante, los pacientes que recibían tratamiento antirretroviral presentaban niveles séricos más elevados de colesterol total, triglicéridos y glucosa respecto de aquellos que no recibían tratamiento. Además, se observaron diferencias entre los tres grupos en la distribución de la grasa corporal autoevaluada. Los pacientes tratados con TARGA, con IP o sin ellos, presentaron una puntuación de lipodistrofia mayor que aquellos que no recibían TARGA. El grupo de pacientes que recibió TARGA con IP presentó puntuaciones superiores de lipoatrofia y de lipoacumulación en comparación con el grupo sin tratamiento. Los pacientes con mayor perímetro de cintura fueron aquellos que recibían TARGA con IP. Sin embargo, el índice de masa corporal fue similar entre los tres grupos.

El riesgo cardiovascular a 10 años aumentó significativamente según el grado de lipodistrofia. Este incremento fue del 7.63% en los pacientes sin lipodistrofia; del 7.31% en aquellos con lipodistrofia leve; del 11.6% en quienes presentaban lipodistrofia moderada y del 19.5% en los casos de lipodistrofia grave. Los investigadores no observaron diferencias significativas en el riesgo cardiovascular a 10 años entre los pacientes sin lipodistrofia o con lipodistrofia leve, por lo que agruparon ambas categorías en una sola.

Se observó una asociación lineal entre la exposición al tratamiento antirretroviral y el grado de lipodistrofia con cada uno de los fármacos –inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NRTI [*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*]), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI [*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*]) e IP-. Los pacientes con lipodistrofia moderada o grave eran de mayor edad que aquellos sin lipodistrofia o con lipodistrofia leve. No se observaron diferencias entre los grupos respecto del sexo, vía de transmisión del VIH, año de diagnóstico de la infección por VIH, proporción de pacientes con enfermedades marcadoras de sida, recuento de CD4 y carga viral. Los pacientes con lipodistrofia moderada y grave recibían con mayor frecuencia tratamiento antihipertensivo, normolipemiente (para la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) y presentaban valores séricos más elevados de colesterol, triglicéridos y glucosa en comparación con aquellos sin lipodistrofia o con lipodistrofia leve.

Antes de la fecha de inicio del estudio, 7 pacientes sufrieron episodios cardiovasculares no fatales (1 paciente sufrió 2 episodios); se produjeron 4 episodios coronarios y 4 cerebrovasculares; 4 pacientes recibían TARGA con IP, 1, tratamiento con NNRTI y otros 2 habían tenido exposición escasa a TARGA en el momento del episodio cardiovascular. La exposición a IP había sido breve, en tanto que el período de exposición a NRTI había sido considerable. La mayoría de los pacientes presentaban 2 factores de riesgo cardiovascular y 3 de ellos tenían diagnóstico de diabetes mellitus. No se evaluó el grado de lipodistrofia Al momento de sufrir el episodio cardiovascular.

Discusión y conclusión

El presente estudio demuestra que los pacientes con infección por VIH que reciben TARGA presentan mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular que aquellos que no reciben esta terapia. La proporción de hiperlipemia, hiperglucemia y la gravedad de la lipodistrofia aumentó significativamente en los pacientes tratados con TARGA, con IP o sin ellos. Si bien estos factores son determinantes del riesgo cardiovascular, el reducido número de eventos cardiovasculares observado no permitió a los investigadores analizar su asociación. No obstante, se pudo comprobar que la mayoría de los pacientes con eventos cardiovasculares había tenido una exposición prolongada a NRTI y escasa exposición a los IP.

La aparición de lipodistrofia ocurre luego de un promedio de 5 años de exposición al tratamiento antirretroviral. En el presente estudio se observó que la lipodistrofia tuvo una asociación más fuerte con el riesgo cardiovascular que el tipo de tratamiento antirretroviral utilizado. Es posible, señalan los autores, que las alteraciones metabólicas inducidas por el tratamiento antirretroviral requieran cierta evolución; de modo que el trastorno metabólico y la alteración de la distribución

de la grasa corporal se observan cuando la exposición a los fármacos es suficientemente prolongada. Las alteraciones metabólicas tienen correlación con la presencia de ateromatosis, que se evalúa por la medición ecográfica del grosor de las capas íntima y media. Si bien existe preocupación por la posible epidemia de enfermedades cardiovasculares inducida por la terapia antirretroviral, debe ser más importante, afirman los autores, la disminución inmediata de la morbilidad y mortalidad por inmunodepresión grave que el posible incremento del riesgo cardiovascular inducido por la TARGA. No obstante, una vez logrado el control virológico, deberían considerarse las posibles complicaciones del tratamiento antirretroviral, principalmente en los individuos con elevado riesgo cardiovascular de base. Las medidas de control del riesgo cardiovascular incluyen el abandono del tabaquismo, la promoción del ejercicio físico y la modificación de los hábitos alimenticios, especialmente en los pacientes con infección por VIH con riesgo cardiovascular elevado (> 10% en 10 años). El tratamiento de la hiperlipemia de acuerdo con las normas de práctica clínica debería constituir una práctica habitual. En conclusión, la alteración de la distribución de la grasa corporal en los pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral se asocia con aumento significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular. Esta población requiere atención de los factores de riesgo cardiovasculares modificables y un control dietético y farmacológico de las alteraciones metabólicas.

Autoevaluación de Lectura

El síndrome de lipodistrofia asociado con el VIH comprende la presencia de:

- A. Giba de búfalo.
- B. Acumulación de grasa troncular y visceral.
- C. Disminución de la grasa subcutánea y Lipomatosis.
- D. Todas son correctas

Respuesta Correcta

● CARACTERÍSTICAS DE LAS ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO EN PACIENTES DEL ESTUDIO EURODIALE

Maastricht, Países Bajos

Un considerable número de pacientes con úlceras de pie diabético presentaron condición grave, las úlceras no plantares fueron las más frecuentes y la mayor comorbilidad se asoció con gravedad creciente de la enfermedad del pie.

Diabetologia 50(1):18-25, Ene 2007

Autores:
Prompers L, Huijberts M, Schaper N

Institución/es participante/s en la investigación:
University Hospital Maastricht

Título original:

High Prevalence of Ischaemia, Infection and Serious Comorbidity in Patients with Diabetic Foot Disease in Europe

Título en castellano:

Alta Prevalencia de Isquemia, Infección y Comorbilidad Grave en Pacientes con Pie Diabético en Europa

Introducción

Uno de cada siete pacientes con diabetes (DBT) presentará una úlcera de pie durante su vida. Muchas de estas úlceras requerirán manejo intensivo e incluso internación, con tratamientos prolongados y, en ciertos casos, amputación.

En la formación de las úlceras de pie diabético se hallan involucrados varios mecanismos: neuropatía, aumento del estrés biomecánico, trauma externo y enfermedad arterial periférica (EAP). Estas úlceras suelen complicarse con infección.

El *European Study Group on Diabetes and the Lower Extremity* (Eurodiale) es una red colaborativa de 14 centros europeos, creada originalmente para estimular la investigación multidisciplinaria en el área del pie diabético. Uno de los principales objetivos del grupo Eurodiale es la obtención de información sobre la evolución clínica de pacientes con diferentes fenotipos de úlceras y gravedad de la enfermedad para aportar datos de referencia internacionales sobre la tasa y el tiempo de curación y además sobre evolución adversa como ausencia de curación, amputación y muerte. La identificación de los principales determinantes de la evolución fue un objetivo importante del estudio.

Este grupo multidisciplinario –que incluyó diabetólogos, cirujanos vasculares y traumatólogos– inició la recolección prospectiva de datos iniciales y a los 12 meses de seguimiento de todos los pacientes tratados en dichos centros por una nueva úlcera de pie. A continuación se describen las características basales de la cohorte Eurodiale para mostrar la gravedad de esta enfermedad en un paciente europeo promedio con una úlcera de pie diabético.

Pacientes y métodos

Fueron incluidos en el estudio 1 229 sujetos que consultaron, entre 2003 y 2004, por una úlcera de pie en uno de 14 centros de pie diabético de 10 países europeos. Los pacientes fueron seguidos hasta la curación, amputación mayor o durante un período máximo de 1 año. Las visitas de seguimiento se realizaron cada 4 semanas. En total debían registrarse al inicio 80 puntos para describir los factores individuales y de la enfermedad más importantes que podrían influenciar el abordaje y la evolución.

La úlcera de pie fue definida como aquella situada por debajo del tobillo. Los criterios de exclusión comprendieron: tratamiento para una úlcera en el mismo pie durante los 12 meses previos y una expectativa de vida < 1 año. El número promedio de pacientes por centro fue 88 (entre 40 y 126). El 37% de los participantes habían sido derivados por un especialista y el resto por un médico general o consultaron por su cuenta.

Las características registradas de los pacientes incluyeron comorbilidades, condiciones de vida y tratamiento previo. Fue definida como comorbilidad incapacitante, la presencia de compromiso visual grave (incapacidad de leer el diario luego de la corrección), enfermedad renal terminal, insuficiencia cardíaca o angina de pecho clase III o IV (NYHA) o incapacidad de pararse o caminar sin ayuda.

En el presente estudio, todos los pacientes fueron examinados de acuerdo con el sistema PEDIS, que clasifica a las úlceras de pie en 5 categorías: perfusión, extensión, profundidad, infección y sensibilidad. Este sistema fue elaborado por el *International Consensus on the Diabetic Foot*. La perfusión fue estudiada mediante la evaluación de la presencia de pulsos pedios y medición del

índice de presión tobillo-humeral (ITH) con un aparato Doppler manual. La presencia de EAP fue definida por un ITH < 0.9 o ausencia de pulsos en el pie. El ITH < 0.5 fue clasificado como isquemia grave de miembros. La extensión fue determinada multiplicando el diámetro mayor por el segundo diámetro mayor perpendicular al primero. Se consideraron úlceras superficiales las lesiones cutáneas que no pasaran a la capa subcutánea y profundas a aquellas que sí lo hicieran. La infección se diagnosticó en presencia de al menos 2 de los siguientes signos: secreción purulenta, incremento de temperatura local, eritema, linfangitis, edema, dolor, fiebre y mal olor. La neuropatía se evaluó con la prueba del monofilamento (sensibilidad a la presión), sensibilidad táctil mediante algodón sobre el dorso del pie), sensibilidad vibratoria (128 Hz sobre el dorso del *hallux*) y discriminación filoso/no filoso. La neuropatía fue diagnosticada con 2 resultados anormales de dichas pruebas como mínimo. Además, se determinó el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y creatinina.

Las úlceras de pie fueron clasificadas en 4 estadios de acuerdo con la presencia o ausencia de infección y EAP: estadio A (sin infección ni EAP) 24%, estadio B (infección) 27%, estadio C (EAP) 18% y estadio D (con infección y EAP) 31%. Con esta clasificación se informaron tasas de curación de 90% en el estadio A; 89% en el B; 69% en el C y 36% en el D.

Resultados

Al inicio del estudio, 27% de los participantes fueron internados. El 63% habían sido tratados previamente en el ámbito de la atención primaria o no habían recibido tratamiento. Las características generales de los pacientes fueron similares en todos los centros: media de edad 65 años, 64% de hombres, 49% con HbA_{1c} $> 8.4\%$, 70% con más de 10 años de duración de la DBT y 32% con comorbilidad incapacitante (15% con alteración visual grave, 6% con enfermedad renal terminal, 11% con insuficiencia cardíaca o angina de pecho NYHA III/IV y 10% con incapacidad para deambular sin ayuda). El 60% de los pacientes tenían un familiar que los ayudaba en el cuidado diario personal; 18% no tenían trabajo; 19% trabajaban y 64% estaban retirados. Entre los pacientes con patología subyacente, 49% presentaban EAP, lo que podría ser una subestimación dado que 32% de los ITH fueron > 1.2 y, por tanto, no confiables. La EAP se observó con mayor frecuencia en sujetos de mayor edad (en 71% de los pacientes > 70 años) y en pacientes con comorbilidad incapacitante (60%). La isquemia grave de los miembros, definida por un ITH < 0.5 , se observó en 12% de los pacientes. Se diagnosticó neuropatía diabética en 86% y otros trastornos neurológicos asociados con pérdida de la función sensorial o motora (accidente cerebrovascular) en 7%.

En la primera evaluación, 58% de las úlceras estaban infectadas. De los pacientes internados, 82% presentaban infección. En los sujetos con EAP se diagnosticó infección con mayor frecuencia (63% frente a 53%, $p < 0.05$).

El 52% eran úlceras no plantares. La localización más frecuente fue la zona dorsal o interdigital (32%). La clásica úlcera plantar de la parte anterior o media del pie se observó en 22% de los pacientes. El 45% presentó úlceras profundas que comprometían tendones, músculo o hueso. El tamaño de las úlceras osciló entre 1 y 5 cm² en 52% de los pacientes y fue > 5 cm² en 11%. La duración de la úlcera al momento del ingreso al estudio fue < 1 semana en 16% de los pacientes, de entre 1 semana y 3 meses en 57% y > 3 meses en 27%.

Presentaban estadio D (infección y EAP) 31% de los pacientes. Las úlceras en estos sujetos fueron predominantemente profundas (64% frente a 20% en estadio A; $p < 0.001$) y > 5 cm² (20% frente a 4% en estadio A, $p < 0.001$). Las úlceras en estadio D fueron con mayor frecuencia no plantares (65% frente a 36% en estadio A, $p < 0.001$). La mayor gravedad de la enfermedad se asoció con la edad (56% en estadio D frente a 22% en estadio A eran > 70 años, $p < 0.001$) y con la prevalencia de comorbilidad incapacitante (38% en estadio D frente a 23% en estadio A, $p < 0.001$).

Discusión

Este estudio refleja lo observado en la práctica clínica diaria en Europa. Los principales hallazgos fueron que un considerable número de sujetos se halla en condición grave (presencia de infección

y EAP en un tercio de los pacientes), que las úlceras de pie no plantares son más frecuentes que las plantares, especialmente en individuos con enfermedad grave y que la comorbilidad grave aumenta significativamente con la gravedad creciente de la enfermedad del pie.

La EAP y la presencia de infección son factores pronósticos conocidos en el pie diabético. En el presente estudio, la EAP se registró en 49% de los pacientes, pero osciló entre 22% y 73% en los diferentes centros. Esta variación podría estar relacionada con diferencias en la prevalencia de EAP o en la organización de la atención de la salud con diferentes patrones de derivación.

En sujetos no diabéticos, la medición del ITH es el pilar para la evaluación de EAP. Sin embargo, en los pacientes diabéticos puede observarse falta de compresibilidad de las arterias de miembros inferiores como resultado de calcificación de la media (esclerosis de Mönckeberg), que produce una elevación falsa del ITH. En el presente estudio esto se observó (ITH > 1.2) en 32% de los pacientes. Los valores de ITH < 0.9 son claramente indicativos de EAP tanto en sujetos no diabéticos como diabéticos. Las técnicas alternativas para el diagnóstico de EAP –como las mediciones de la presión sistólica de la punta del pie o explorador dúplex de la pierna– no estaban disponibles en todos los centros. Además, los investigadores hallaron una tasa relativamente alta de infección (58%).

Los resultados del presente estudio indican claramente que las úlceras y las características de los pacientes con EAP e infección difieren de lo observado en aquellos sin EAP ni infección. En los primeros, las úlceras son principalmente no plantares (65%) y se asocian con más pérdida tisular y mayor profundidad y extensión. Estos sujetos son más viejos y más frágiles, con mayor comorbilidad. El estudio también muestra que los pacientes con peor estado de salud presentan mayor gravedad de la lesión del pie y requieren terapia más intensa.

Conclusión

Muchos individuos con úlceras de pie diabético se encuentran gravemente enfermos y esto se refleja por la enfermedad subyacente más grave y la presencia de comorbilidad incapacitante. Un tercio de los pacientes presentaban tanto EAP como infección, las úlceras de pie no plantares fueron más frecuentes, en especial en sujetos con enfermedad más grave y la mayor comorbilidad se asoció con gravedad creciente de la enfermedad del pie.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles de los siguientes valores del índice tobillo-humeral se asocian con probable esclerosis de Mönckeberg's?

- A. < 0.5.
- B. 1.
- C. < 0.9.
- D. > 1.2.

[Respuesta Correcta](#)

● ES NECESARIO EL COMPROMISO POLITICO PARA REDUCIR LA TRANSMISION VERTICAL DEL VIH

Se evaluaron dos estrategias de alimentación para hijos VIH negativos de madres VIH positivas, consistentes en lactancia por cuatro meses y fórmula exclusiva; los resultados parecen alentadores pero de difícil implementación.

Lancet Infectious Diseases 7(3):183-183, Mar 2007

Autores:

Phillips ML

Institución/es participante/s en la investigación:

Título original:

Options for Breastfeeding Mothers with HIV

Título en castellano:

Opciones para Madres con VIH que Amamantan

En los países en desarrollo, en lugar de la lactancia prolongada, la alimentación a pecho por corto plazo o exclusivamente con fórmulas pueden ser alternativas seguras para madres infectadas con VIH, de acuerdo con los informes de un grupo de investigadores.

La transmisión por leche materna origina un 40% de las infecciones pediátricas por VIH, en el África subsahariana; pero de acuerdo con los informes del conductor del estudio, este riesgo puede evitarse si se impide la exposición a la leche materna desde el nacimiento, o bien disminuirse si se acorta el tiempo de lactancia. Sin embargo, el investigador señaló que los niños que no reciben alimentación a pecho se encuentran en riesgo elevado de presentar malnutrición y enfermedades infecciosas.

Los investigadores evaluaron madres VIH positivas, para comprobar cuál alternativa de alimentación de sus hijos, entre lactancia por 4 meses y alimentación por fórmula, resultaba en mejor evolución y estado de salud de los niños. Con este propósito, se entrevistaron 643 embarazadas VIH positivas ubicadas en Abidjan, Costa de Marfil, a las que se les solicitó que eligieran entre las dos alternativas de alimentación. Para ello se les brindó apoyo, asesoramiento, tratamiento antirretroviral periparto y libre disponibilidad de fórmula. Luego del nacimiento, los bebés fueron seguidos durante un período de 2 años. Los resultados mostraron que, una vez excluidos los recién nacidos portadores de VIH, la evolución fue buena, con los niños libres de resultados adversos, en porcentajes semejantes para los que recibieron fórmula exclusiva (37%) y los alimentados a pecho por corto plazo (34%).

Se realizó la comparación de estos hallazgos con los datos de un trabajo previo efectuado en la misma zona, con madres VIH positivas que habían alimentado a sus hijos con lactancia prolongada. Los investigadores encontraron una tasa de 22% de transmisión del VIH a los 18 meses en el grupo con lactancia prolongada; mientras que para la lactancia a corto plazo dicha tasa fue de 7%, y de 6% para los niños alimentados con fórmula. Además, las tasas de supervivencia en los niños VIH negativos fue semejante para los bebés alimentados con fórmula y lactancia por corto plazo (96%), y para aquellos niños que habían recibido lactancia prolongada.

En opinión de otros autores, la opción de la alimentación con fórmula exclusiva puede ser segura en una localización urbana africana, siempre que se brinde el apoyo necesario y se asegure la disponibilidad de agua limpia; sin embargo, estos hallazgos sólo pueden ser aplicados en madres adecuadamente contenidas, señaló otra autora. El trabajo del equipo de investigadores permitió obviar las dificultades habituales para lograr una alimentación artificial segura, pero esta última autora señala que estas condiciones no se cumplen necesariamente en la realidad.

El autor de la investigación expresó que para implementar estrategias de alimentación de estos niños, es conveniente la existencia de programas que brinden cuidado y contención a las personas

que viven con VIH; sin embargo, señaló que se necesita fundamentalmente un activo compromiso político para lograr la implementación práctica en la realidad de estas alternativas de alimentación seguras, en reemplazo de la lactancia prolongada.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué opción de alimentación se asocia con mejores resultados a largo plazo en hijos de madres VIH positivas?

- A. La alimentación a pecho exclusiva prolongada.
- B. La alimentación con fórmula exclusiva.
- C. Lactancia exclusiva por dos meses.
- D. No hubo diferencias entre lactancia exclusiva por cuatro meses y alimentación con fórmula.

[Respuesta Correcta](#)

● RECOMIENDAN NO USAR FLUOROQUINOLONAS PARA TRATAR LAS INFECCIONES GONOCOCICAS

Atlanta, EE.UU.

A causa de la creciente notificación de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a las fluoroquinolonas, las normas terapéuticas actuales recomiendan no utilizar esta clase de antibacterianos para el tratamiento de las infecciones gonocócicas.

Morbidity and Mortality Weekly Report 56(14):332-336, Abr 2007

Autores:

del Rio C, Hall G, Weinstock HS

Institución/es participante/s en la investigación:

Emory University

Título original:

Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006: Fluoroquinolones no Longer Recommended for Treatment of Gonococcal Infections

Título en castellano:

Actualización de las Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, de los CDC (2006): Retiran la Recomendación de las Fluoroquinolonas para el Tratamiento de las Infecciones Gonocócicas

Introducción

En los EE.UU., la gonococcia es la segunda causa más frecuente entre las afecciones de notificación obligatoria. A partir de 1993, las fluoroquinolonas (es decir, la ciprofloxacina, la ofloxacina o la

levofloxacina) han constituido la alternativa terapéutica más prescrita para el tratamiento de esta infección, debido a su elevada eficacia, rápida biodisponibilidad y facilidad de administración (vía oral y dosis única). Sin embargo, la creciente prevalencia de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a las quinolonas (NGRQ) ha generado cambios importantes en las recomendaciones terapéuticas.

Ya en el año 2000, en los EE.UU. se desaconsejó el empleo de fluoroquinolonas para el tratamiento de la gonorrea adquirida en Asia o en las islas del Pacífico, incluido Hawái; en 2002, esta advertencia se hizo extensiva al Estado de California. Posteriormente, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomendaron evitar estos agentes para tratar a los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), infectados.

El presente trabajo está basado en los datos aportados por el *Gonococcal Isolate Surveillance Project* (GISP), iniciado en 1986 con el apoyo de los CDC en los EE.UU. Se presenta información referente a la prevalencia de las cepas de NGRQ entre los varones heterosexuales y los HSH y se actualizan las recomendaciones actuales para el tratamiento de las infecciones causadas por *N gonorrhoeae*, acorde con las *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines* de 2006.

Evolución del problema mundial de la resistencia a las quinolonas

El GISP es un programa de vigilancia epidemiológica, cuyo objetivo es evaluar la resistencia de las cepas de *N gonorrhoeae* a los agentes antibacterianos. Se basa en el cotejo de aproximadamente 6 000 cepas de gonococos, recolectadas anualmente mediante hisopado uretral, en varones que concurren a 30 consultorios especializados en enfermedades de transmisión sexual, distribuidos en todo el país. Los datos analizados permiten elaborar recomendaciones terapéuticas.

En 1990, este programa comenzó a investigar de manera sistemática la resistencia a la ciprofloxacina. En conjunto, la prevalencia de cepas de NGRQ fue inferior al 1% desde ese momento hasta 2001, pero comenzó a incrementarse año tras año (desde 2.2% en 2002 hasta 6.8% en 2004). En 2005, el 9.4% de las cepas identificadas presentó resistencia a la ciprofloxacina, cifra que alcanzó el 13.3% durante los 6 primeros meses de 2006; luego de la exclusión de los casos diagnosticados en California y Hawái, el 6.1% y 8.6% de los cultivos, respectivamente, correspondió a NGRQ. Por su parte, el porcentaje de detección de resistencia intermedia se ha mantenido estable en el tiempo, con variación entre 0.4% y 1.1%, entre 1990 y 2006.

Además, a partir de 2001, se ha observado aumento progresivo de la resistencia antibacteriana en los microorganismos aislados en muestras recolectadas en HSH y, más recientemente, en los varones heterosexuales. Las cifras informadas fueron 1.6% y 0.6%, respectivamente, en 2001, en comparación con 29% y 3.8%, en 2005. Entre las cepas no provenientes de las regiones de Hawái o California se identificaron NGRQ en 30.7% de los HSH y en 5.1% de los varones heterosexuales durante el primer semestre de 2006.

La información correspondiente al año 2005 y los comienzos de 2006, aportada por el GISP, ha demostrado que la frecuencia de detección de NGRQ continúa en aumento entre los varones heterosexuales en todo el país. Por ejemplo, en 2006 se halló prevalencia de resistencia en 15.3% de las muestras analizadas provenientes de Miami.

Comentarios adicionales

Debido a que el cultivo se emplea cada vez menos para diagnosticar la gonococia, el GISP es una fuente de información muy valiosa para conocer la resistencia del microorganismo causal a los agentes antibacterianos en uso. A pesar de constituir el único sistema de vigilancia a nivel nacional, es posible que se subestime la población de personas infectadas, dado que sólo se analizan las muestras obtenidas de la uretra masculina.

Entre enero y junio de 2006 se identificaron NGRQ en 25 de los 26 centros adscritos al GISP, en cultivos obtenidos de varones heterosexuales u HSH. En consecuencia, los CDC han retirado la recomendación de las fluoroquinolonas para el tratamiento de la gonorrea en los EE.UU. De modo similar, también se ha desaconsejado su empleo para otras afecciones posiblemente debidas a *N gonorrhoeae*, por ejemplo, la enfermedad pélvica inflamatoria.

Aunque los primeros casos de resistencia del gonococo a las fluoroquinolonas fueron notificados en Asia en 1991, en los EE.UU. esta situación constituyó un hallazgo esporádico durante la década del 90. Sin embargo, a partir de 1999, la identificación de NGRQ ha mostrado incremento progresivo, con extensión regional (primero en Hawai y California, luego en el resto del territorio) y en diversas poblaciones (HSH y, posteriormente, varones heterosexuales). Como consecuencia, los CDC han cambiado las recomendaciones terapéuticas para las circunstancias en que las cepas de NGRQ superen el 5% de las aisladas en cultivo, en determinados grupos de pacientes y zonas geográficas, con consideración de otros factores, como la prevalencia regional de infecciones gonocócicas, la disponibilidad de información sobre la susceptibilidad de los microorganismos y el costo de las pruebas de diagnóstico y de las alternativas terapéuticas. El límite de 5% en la frecuencia de resistencia a las quinolonas ha sido escogido para que el tratamiento sea eficaz en lograr la curación en el 95% de los casos.

Recomendaciones actuales de los CDC para el tratamiento de las infecciones gonocócicas

La exclusión de las fluoroquinolonas de las normas terapéuticas ha reducido las opciones farmacológicas para las infecciones causadas por *N gonorrhoeae*. Para el tratamiento de la gonococcia urogenital o anorrectal no complicada los CDC recomiendan dosis únicas de 125 mg de ceftriaxona, por vía intramuscular, o de 400 mg de cefixima, por vía oral. Sin embargo, esta última cefalosporina se encuentra disponible sólo como suspensión. Algunos estudios sugieren que la cefpodoxima (400 mg) o la acetil cefuroxima (1 g), ambas por vía oral y en dosis única, pueden emplearse como alternativa de las anteriores.

Los regímenes de administración parenteral de tratamiento para los casos mencionados incluyen 500 mg de ceftizoxima, 2 g de cefoxitina (junto con 1 g de probenecid, por vía oral) o 500 mg de cefotaxima, en dosis únicas. No obstante, estos agentes no ofrecen ninguna ventaja terapéutica en relación con la ceftriaxona.

Para los pacientes con hipersensibilidad a la penicilina o a las cefalosporinas puede indicarse espectinomocina, en dosis de 2 g (no disponible en los EE.UU.).

Las infecciones faríngeas pueden ser tratadas con 125 mg de ceftriaxona, administrada por vía intramuscular, por única vez. La espectinomocina, la cefixima, la cefpodoxima y la acetil cefuroxima no constituyen opciones adecuadas para erradicar los microorganismos en esta situación.

La azitromicina, en dosis única de 2 g por vía oral, es eficaz para tratar las infecciones gonocócicas no complicadas, pero los CDC no recomiendan su uso difundido debido a la preocupación por el rápido incremento de las cepas resistentes a este antibacteriano. Por lo tanto, este régimen puede indicarse en individuos alérgicos a la penicilina o a las cefalosporinas, con infección gonocócica no complicada, de cualquier localización (urogenital, anorrectal o faríngea).

Además, los pacientes con diagnóstico de gonorrea presentan frecuentemente coinfección por *Chlamydia trachomatis*, de modo que deben recibir tratamiento con azitromicina (1g por vía oral, por única vez) o doxiciclina (100 mg, 2 veces por día, por vía oral, durante 1 semana).

Los CDC no indican verificar la curación cuando se han empleado las alternativas terapéuticas recomendadas en pacientes con cuadros no complicados; por el contrario, en los casos de persistencia de los síntomas o rápida recurrencia de ellos después del tratamiento, aconsejan realizar cultivos y, en caso de aislarse cepas de *N gonorrhoeae*, verificar su susceptibilidad a los antibacterianos. Tanto los médicos como los laboratorios deberían notificar los fracasos terapéuticos o el hallazgo de microorganismos resistentes a las autoridades de salud.

Debido a que las cefalosporinas constituyen la única clase de agentes antibacterianos recomendados para el tratamiento de la gonorrea, es de fundamental importancia la vigilancia de aparición de resistencia a estos fármacos. Se aconseja que los laboratorios regionales de análisis microbiológicos mantengan o desarrollen su capacidad para realizar cultivos y pruebas de resistencia a los antibióticos, al menos para ceftriaxona, espectinomocina, azitromicina o cualquier otro régimen terapéutico prescrito localmente.

Conclusiones

Debido a la creciente comunicación del aislamiento de cepas de NGRQ en todo el mundo, los CDC

de los EE.UU. desaconsejan el empleo de estos fármacos para tratar la gonococia. En su lugar, recomiendan regímenes terapéuticos basados en el empleo de cefalosporinas. Además, destacan la importancia de la evaluación de la resistencia del microorganismo a los antibacterianos a nivel local.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son las alternativas terapéuticas actualmente recomendadas para el tratamiento de la infección gonocócica urogenital o anorrectal, no complicada?

- A. Dosis únicas de 125 mg de ceftriaxona, vía intramuscular, Cuatrocientos mg de cefixima, vía oral dosis única.
- B. Espectinomicina o azitromicina (2 g, por vía oral), para los pacientes con hipersensibilidad a la penicilina o a las cefalosporinas.
- C. Quinientos mg de ceftizoxima, 2 g de cefoxitina (junto con 1 g de probenecid, vía oral) o 500 mg de cefotaxima, en dosis únicas, como regímenes alternativos por vía parenteral.
- D. Todas son correctas

Respuesta Correcta

● SEGURIDAD DE LAS DROGAS UTILIZADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES URINARIAS DURANTE LA LACTANCIA

Charlotte, EE.UU.

Análisis de la seguridad y eficacia de las drogas utilizadas para el tratamiento de las infecciones urinarias durante el amamantamiento.

Journal of Family Practice 56(3): 225-228, Mar 2007

Autores:

Kaiser J, McPherson V, Kaufmann L

Institución/es participante/s en la investigación:

Carolinas Medical Center

Título original:

Which UTI Therapies are Safe and Effective during Breastfeeding?

Título en castellano:

¿Qué Terapias para las Infecciones Urinarias son Seguras y Efectivas Durante la Lactancia?

Introducción

Las infecciones urinarias (IU) son frecuentes en las mujeres en edad reproductiva. En aquellas que amamantan es importante seleccionar el tratamiento, no sólo con base en su efectividad sino

también en cuanto a su seguridad con la lactancia. No hay estudios en la bibliografía que comparen la seguridad y eficacia de las terapias para las IU en las mujeres que amamantan y los lactantes. Las recomendaciones se extrapolan de los ensayos sobre eficacia en la población general, de los estudios sobre la penetración de los antibióticos en la leche materna y de los efectos de los antimicrobianos administrados directamente a los niños. En esta reseña se analizó la seguridad y eficacia durante el amamantamiento de las drogas utilizadas para el tratamiento de las IU.

Eficacia de los diferentes tratamientos para las IU

La mejor prueba de la eficacia de los diferentes tratamientos para las IU proviene de un metaanálisis realizado en 1999 en mujeres no embarazadas, que no amamantaban, con IU no complicadas. Se encontró que trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX), el antibiótico más ampliamente estudiado, tuvo una tasa de erradicación bacteriana del 93% y se utilizó como estándar para la comparación con otras terapias. La nitrofurantoína y las quinolonas (ofloxacina y ciprofloxacina, entre otras) presentaron tasas de erradicación similares a las de TMP/SMX. No se recomienda la administración de este último si la tasa de resistencia local es superior al 10-20%. La terapia durante 3 días de las IU no complicadas es más efectiva que el tratamiento con dosis únicas y similar a los cursos más prolongados para la mayoría de los antibióticos. Sin embargo, con nitrofurantoína, los cursos de 7 días fueron más eficaces que los cursos cortos. Los beta lactámicos se asociaron con altos niveles de resistencia y no se recomiendan como tratamiento empírico de las IU.

Pasaje de los antibióticos a la leche materna

La mayoría de los datos con respecto al pasaje de los antibióticos a la leche materna provinieron de series de casos. En una serie sudafricana se midieron los niveles de TMP y de SMX en 50 mujeres bantúes tratadas con TMP/SMX por diversas infecciones, inclusive IU. Las participantes recibieron 160 mg de TMP y 800 mg de SMX 2 a 3 veces por día hasta por 5 días. El nivel promedio de TMP en la leche materna fue de 2 µg/ml y el de SMX de 4.7 µg/ml. Se calculó que un lactante promedio ingerirá sólo 1 mg de TMP y 2.5 mg de SMX por día. En general, TMP/SMX se considera seguro para los niños amamantados en ausencia de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). En una serie de casos, 9 mujeres que amamantaban recibieron 100 mg de nitrofurantoína cada 6 horas por 1 día. En el día 2, luego de dosis únicas de 100 mg a 200 mg, los niveles de la droga en la leche, 2 horas después de la dosis, variaron de 0 (6 de 9 mujeres) a un máximo de 0.5 µg/ml en 1. Debe administrarse con precaución en poblaciones de alto riesgo de deficiencia de G6PD debido a que aun pequeñas cantidades de nitrofurantoína pueden desencadenar una reacción hemolítica en estos pacientes.

En otra serie de casos se administraron 750 mg de ciprofloxacina, 400 mg de pefloxacina o 400 mg de ofloxacina 2 veces por día a 3 grupos de 10 mujeres cada uno. Se obtuvieron muestras de leche materna en 6 ocasiones durante un período de 24 horas luego de la tercera dosis de antibióticos. Los niveles máximos de las drogas en la leche materna se observaron 2 horas después de la dosis y fueron 3.79, 3.54 y 2.41 µg/ml para ciprofloxacina, pefloxacina y ofloxacina, respectivamente. Las 3 quinolonas alcanzaron concentraciones más elevadas en la leche materna que en el suero.

Seguridad de las drogas en los lactantes

Los antibióticos TMP/SMX y nitrofurantoína se consideran generalmente seguros cuando se administran a lactantes y niños (excepto aquellos con deficiencia de G6PD); en tanto que los datos son discutibles con respecto a la seguridad de las quinolonas. La *Food and Drug Administration* de los EE.UU. limita las indicaciones de la ciprofloxacina en los niños a la profilaxis posexposición al ántrax debido a las pruebas de toxicidad articular inducida por fluoroquinolonas en estudios con animales. Sin embargo, se han prescrito en gran número de pacientes pediátricos en situaciones especiales como inmunocompromiso secundario a quimioterapia, fibrosis quística, IU complicadas e infecciones por salmonelas. Un informe de datos de seguridad provenientes de la base de datos de un laboratorio farmacéutico sobre el uso de ciprofloxacina indicó que se administraron 2 030 cursos terapéuticos con este antibiótico a 1 795 niños de hasta 17 años por diversas infecciones; sólo el 3% era menor de 5 años. La mayoría de los pacientes recibieron 21 a 40 mg/kg de ciprofloxacina por día

y la duración del tratamiento fue de 1 a 303 días. El 1.5% de los niños presentó artralgias, la mayoría de ellos con diagnóstico de fibrosis quística. De los 31 pacientes afectados, se produjo resolución de las artralgias en 25, mejoría en 1 y otro permaneció sin cambios.

Diversas recomendaciones

El *American Academy of Pediatrics' Committee on Drugs* considera a los siguientes antibióticos, utilizados generalmente para las IU, compatibles con el amamantamiento: ciprofloxacina, ofloxacina, nitrofurantoína (precaución en lactantes con deficiencia de G6PD) y TMP/SMX.

En la séptima edición de 2005 de *Drugs in Pregnancy and Lactation* de Briggs, Freeman y Yaffe, se considera a la TMP y al SMX compatibles con el amamantamiento, pero se aconseja precaución con el uso de SMX en lactantes con deficiencia de G6PD. Los autores categorizan a la nitrofurantoína, ciprofloxacina y ofloxacina como probablemente compatibles/datos limitados en seres humanos y advierten sobre la utilización de nitrofurantoína en niños con deficiencia de G6PD.

Conclusión basada en la evidencia

TMP/SMX tiene una alta tasa de eficacia en la erradicación de la bacteriuria en mujeres con IU y es compatible con el amamantamiento (fuerza de la recomendación: C, basada en la extrapolación de estudios con mujeres que no amamantan y resultados orientados a la enfermedad. Las quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina) son efectivas y probablemente compatibles con la lactancia, aunque diversos investigadores no las recomiendan debido a los informes sobre aparición de artropatía en los estudios con animales (fuerza de la recomendación: C, basada en la extrapolación de series de casos y los resultados orientados a la enfermedad).

Un curso de 7 días con nitrofurantoína tuvo eficacia similar a TMP/SMX y es compatible con la lactancia, pero debe evitarse en poblaciones de alto riesgo de deficiencia de G6PD (fuerza de la recomendación: C, extrapolación de estudios con mujeres que no amamantan y de los resultados orientados a la enfermedad).

Autoevaluación de Lectura

En mujeres con infección urinaria que amamantan, ¿qué recomendaciones se establecen con el uso de quinolonas en cuanto a su efectividad y seguridad durante la lactancia?

- A. Están contraindicadas por el riesgo de artropatía basado en estudios en niños y con animales.**
- B. Son ampliamente recomendadas.**
- C. Probablemente compatibles; los datos son limitados en seres humanos.**
- D. Son compatibles con la lactancia, pero de escasa efectividad en el tratamiento de las infecciones urinarias.**

Respuesta Correcta