
Resúmenes SIIC

● CUANDO SE PRESUME NEUMONIA ES IMPRESCINDIBLE CONFIRMARLA O EXCLUIRLA POR RADIOLOGIA PARA EVITAR DIAGNOSTICOS EQUIVOCADOS

Utrecht, Países Bajos

No siempre coincide el diagnóstico clínico que formula el médico frente a un paciente con síntomas de infección respiratoria con las imágenes radiográficas. Esto se debe a que el cuadro de neumopatía aguda puede ser similar al de una bronquitis intensa. El tratamiento se debe programar tanto sobre la base de los hallazgos semiológicos como de los radiográficos, por lo cual son importantes un exhaustivo examen físico así como el estudio radiológico.

European Respiratory Journal 28(5):933-938, Nov 2006

Autores:

Speets AM, Hoes AW, Mali WPTHM

Institución/es participante/s en la investigación:

University Medical Centre Utrecht

Título original:

Chest Radiography and Pneumonia in Primary Care: Diagnostic Yield and Consequences for Patient Management

Título en castellano:

Radiografía de Tórax y Neumonía en Atención Primaria: Rendimiento Diagnóstico y Consecuencias para el Manejo del Paciente

Introducción

Para diagnosticar o excluir neumonía, los médicos de atención primaria (MAP) por lo general confían en los antecedentes del paciente, así como en los signos y síntomas que ellos presentan. Sin embargo, el cuadro clínico clásico de hipertermia y tos, no siempre es indicativo de la enfermedad, tal como ocurre con frecuencia en la práctica asistencial. La radiografía de tórax (Rx) es el estudio diagnóstico que los MAP europeos piden con más asiduidad. En el 22% de los pacientes en quienes se sospechan infecciones del tracto respiratorio inferior, se solicita la Rx por ser considerada como el criterio de referencia para el diagnóstico de neumonía. En esos casos es posible reconocer un infiltrado que denuncia la enfermedad, y diferenciarlo de otras afecciones que se pueden presentar de manera similar, tal como la bronquitis aguda. Además, las imágenes pueden sugerir etiologías específicas como el absceso de pulmón, identificar afecciones coexistentes como la obstrucción bronquial y aun evaluar la gravedad del proceso. A pesar de que la Rx se emplea para diagnosticar neuropatía aguda, poco se sabe de qué modo el estudio sirve de base para que el MAP formule el diagnóstico correcto y determine el tratamiento que corresponde a la situación. Una publicación al respecto comunicó que la Rx incidió en el manejo del 48% de 97 pacientes con características radiológicas de infecciones agudas. Sin embargo, no se estudió una cohorte de pacientes con cuadros clínicos de compromiso respiratorio sino un subgrupo en que las radiografías eran demostrativas de un compromiso del parénquima pulmonar.

Por ello, los autores de este artículo programaron un estudio prospectivo a los efectos de evaluar los siguientes puntos: el efecto de la Rx sobre la probabilidad de sospecha de neumonía por parte del MAP, la influencia de la Rx sobre el manejo del paciente, y las consecuencias de los resultados que brinda la Rx. La población incorporada al ensayo consistió en enfermos asistidos en centros de atención primaria con sospecha clínica de neumopatía aguda para quienes el MAP había solicitado Rx.

Metodología

El estudio se inició en abril de 2003 y finalizó en diciembre de 2004, y fue llevado a cabo por 78 MAP asociados a 3 hospitales generales de Holanda. Se integró con 870 pacientes mayores de 18 años en quienes indicó Rx en incidencias frontal y lateral. El MAP podía optar entre 3 diagnósticos probables en el formulario de pedido del estudio. Del total, 222 tenían el diagnóstico de neumonía entre uno de los probables. Ello significa que solamente fueron incluidos los pacientes cuyo cuadro clínico y antecedentes, así como el examen físico aportaron información insuficiente al MAP como para distinguir aquellos con neumonía de los que no padecían dicha enfermedad. Todos los MAP completaron un formulario antes de solicitar la Rx que incluyó información sobre antecedentes, cuadro actual, examen físico, indicación y diagnóstico presuntivo con las probabilidades estimadas de encontrarse con signos radiológicos compatibles con compromiso del parénquima pulmonar. Dichas probabilidades debían ser volcadas en una escala analógica de 0 a 100%. Las opciones de manejo del paciente que habrían de hacer constar a continuación podían ser cualquiera de las siguientes: 1) derivación a un especialista, 2) prescripción de medicamentos, 3) reaseguro del paciente, 4) seguimiento por el MAP (con dos alternativas: vigilancia expectante o solicitud de estudios adicionales).

Los hallazgos radiológicos se categorizaron en los siguientes grupos: 1) neumonía, 2) otras anormalidades clínicamente importantes, 3) anomalías ya conocidas, por haber sido detectadas en Rx previas y 4) ausencia de anormalidades. Se definió neumonía como el infiltrado o la consolidación, con frecuencia resumido con el término de neumonía en la conclusión del informe radiográfico escrito y firmado por el radiólogo. Se envió un breve cuestionario a los pacientes al cabo de los 6 meses de la Rx, el cual fue respondido por el 84% de quienes lo recibieron, a fin de evaluar los padecimientos actuales.

Las determinaciones propendieron a establecer la proporción de individuos en los cuales hubo un cambio indudable en la probabilidad de estimación de neumonía por parte del MAP, y la de pacientes en quienes hubo un cambio en el manejo por parte del MAP a continuación de que éste recibiera el resultado de la Rx.

Resultados

La edad promedio de los pacientes (56% de sexo masculino) con sospecha clínica de neumonía fue de 56.8 ± 17.6 años. El 15% tenía diagnóstico previo de la enfermedad. La tos se presentó en 60% de los casos y fue el síntoma más frecuente. Hubo signos anormales a la auscultación en 59% de los casos y a la percusión en 26%.

Las Rx pusieron de manifiesto imágenes compatibles con neumonía en 14% de los pacientes, otras anormalidades de significación en 17%, anomalías ya conocidas por Rx previas en 19% y ausencia de anormalidades en 52%. En el grupo correspondiente a otras anormalidades se halló un tumor en 1 sujeto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 23 y, en los 8 restantes, afecciones que requirieron estudios diagnósticos. Dos grandes grupos con baja o alta probabilidad previa de neumonía fueron derivados para Rx, 64 (33%) y 30 (16%) pacientes, respectivamente.

Después de la Rx, se diagnosticó neumonía en 4 de los 64 (6%) pacientes con baja probabilidad y en 15 (50%) de los 30 sujetos con alta probabilidad. La estimación de la probabilidad de neumonía se modificó claramente por la Rx en 53% de los pacientes. La proporción de sujetos en quienes el manejo se modificó por influencia de la Rx fue del 69%. Esos cambios consistieron sobre todo en la reducción del número de casos que recibió medicación, la cual a todas luces hubiera sido innecesaria.

Discusión

La Rx fue determinante para el diagnóstico en 56% de los pacientes a quienes se les indicó el estudio por sospecha clínica de neumonía. En la mitad de los casos se excluyó la existencia de la enfermedad y la probabilidad de diagnóstico positivo aumentó en 6% de los pacientes. En el 69%

de los casos el manejo de los enfermos se modificó por efecto de los resultados de la Rx, especialmente debido a una disminución en la prescripción de medicamentos. Los autores de este artículo creen que el suyo es el primer estudio en que se evalúan los efectos de la Rx sobre la probabilidad de estimación de neumonía por parte de los MAP. El número de pacientes cuyo manejo se modificó es más alto que el hallado en trabajos previos. La probabilidad de un 50% de diagnosticar neumonía sobre la base de la información clínica, desapareció cuando se llevó a cabo la Rx. Es interesante hacer notar que casi la mitad de los pacientes con neumopatías verdaderas fueron derivados ya sea con baja o, por el contrario, con muy alta probabilidad de que la enfermedad estuviera presente (33% y 16%, respectivamente). En 75% de los casos con baja probabilidad previa a la Rx, el MAP consideró diagnósticos diferenciales adicionales tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o bronquitis aguda. Después de la Rx, el diagnóstico de neumonía se concretó en 6% de los pacientes con muy baja probabilidad clínica, por lo cual en ellos la Rx no resultó una herramienta de significativa utilidad. El diagnóstico de neumonía se confirmó en 50% de los pacientes con muy alta probabilidad. Las manifestaciones radiológicas de neumonía son variadas, lo cual depende del grado de inflamación y del estadio en que se encuentra la enfermedad al momento de llevarse a cabo el estudio. Es por ello que en las etapas iniciales es muy difícil, si no imposible, establecer un diagnóstico de certeza sobre la base de la radiografía simple. Sin embargo, aun con radiografías carentes de imágenes típicas, es posible establecer un diagnóstico correcto sustentado en signos clínicos patognomónicos.

Conclusiones

En este estudio, el cuadro de neumonía fue clínicamente diagnosticado en exceso por parte de los MAP. La radiografía simple de tórax es un recurso valioso en pacientes asistidos por este tipo de profesionales en los correspondientes centros de atención. Los efectos demostrados como consecuencia de haber indicado la radiografía fueron la reducción significativa del número de sujetos con diagnósticos equivocados, en especial cuando se presume neumonía y después no se confirma el padecimiento. Cuando la probabilidad clínica de que la enfermedad esté presente es baja, la radiografía no resulta muy útil.

Autoevaluación de Lectura

¿A través de cuál de las siguientes imágenes se manifiesta una neumonía en una radiografía simple de tórax?

- A. Nódulo.**
- B. Infiltrado.**
- C. Velo.**
- D. Línea.**

[Respuesta Correcta](#)

● EFECTIVIDAD DEL CAMBIO TEMPRANO DE LA TERAPIA INTRAVENOSA A LA ORAL EN LA NEUMONIA EXTRAHOSPITALARIA GRAVE

Utrecht, Países Bajos

El cambio temprano de la terapia intravenosa a oral en pacientes con neumonía extrahospitalaria grave resultó seguro y disminuyó la duración de la internación en aproximadamente 2 días.

BMJ 333(7580): 1181-1182, Dic 2006

Autores:

Oosterheert JJ, Bonten MJM, Hoepelman AIM
Institución/es participante/s en la investigación:
University Medical Centre

Título original:

Effectiveness of Early Switch from Intravenous to Oral Antibiotics in Severe Community Acquired Pneumonia: Multicentre Randomised Trial

Título en castellano:

Efectividad del Cambio Temprano de la Terapia Antibiótica Intravenosa a la Oral en la Neumonía Extrahospitalaria Grave: Estudio Aleatorizado Multicéntrico

Introducción

La neumonía extrahospitalaria constituye una infección frecuente y potencialmente mortal, con elevados costos de atención. En los pacientes internados, por lo general, los antibióticos se administran en forma intravenosa. La duración del tratamiento intravenoso es un factor determinante importante de la duración de la estadía hospitalaria. El cambio a la terapia oral permite el alta precoz y la reducción de los costos por drogas, pero puede incrementar las tasas de fracasos terapéuticos, reinternaciones y muerte, y la carga de trabajo para la familia y los profesionales de la salud que se desempeñan ambulatoriamente. El cambio temprano de la terapia intravenosa a aquella por vía oral se evaluó sólo en las neumonías extrahospitalarias leves a moderadas y raramente en ensayos aleatorizados. El objetivo de este estudio multicéntrico y aleatorizado fue evaluar la efectividad del cambio temprano de la terapia intravenosa a la oral con respecto al curso estándar de 7 días de tratamiento intravenoso en la neumonía extrahospitalaria grave.

Pacientes y métodos

El diseño del estudio clínico fue aleatorizado, de tipo abierto y multicéntrico, y fue realizado en dos centros médicos universitarios y cinco hospitales escuela de los Países Bajos. Fueron elegibles para su inclusión en el ensayo los adultos de 18 años o más con neumonía extrahospitalaria grave internados en la sala general que no requirieron ingreso en las unidades de cuidados intensivos. Se definió neumonía como la aparición de un infiltrado nuevo o un infiltrado progresivo en la radiografía de tórax, más al menos dos de los siguientes criterios: tos, expectoración, temperatura rectal $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36.1^{\circ}\text{C}$, signos auscultatorios compatibles con neumonía, leucocitosis ($> 10^9$ glóbulos blancos/l o $> 15\%$ de neutrófilos en banda), niveles de proteína C-reactiva superiores a tres veces el límite superior de lo normal o hemocultivos positivos o cultivos de líquido pleural positivos. La neumonía grave se definió de acuerdo con un índice de gravedad de la neumonía de clase IV o V o el cumplimiento de los criterios de la *American Thoracic Society* para neumonía extrahospitalaria grave. Los pacientes que cumplían este criterio, estables clínicamente (frecuencia respiratoria < 25 respiraciones/min, saturación de oxígeno $> 90\%$ o presión arterial de oxígeno > 55 mm Hg, con estabilidad hemodinámica, $> 1^{\circ}\text{C}$ de disminución de la temperatura en caso de fiebre, ausencia de confusión mental y capacidad de ingerir medicamentos por vía oral) se dividieron al azar en dos grupos: el grupo de intervención y el grupo control. El primero recibió terapia intravenosa durante 3 días en el hospital y luego por vía oral por un total de 10 días y el

grupo control recibió el régimen estándar de 7 días de tratamiento intravenoso. La necesidad de terapia antibiótica adicional quedó a discreción de los médicos tratantes. Estos eligieron los antibióticos sobre la base de las normas terapéuticas de los Países Bajos. El criterio principal de valoración fue la curación clínica. El criterio secundario de valoración fue la duración de la estadía hospitalaria. Los participantes recibieron un seguimiento de hasta 28 días. Al momento del ingreso (día 0) se realizó un examen físico, radiografía de tórax y se tomaron muestras de sangre para los análisis de los gases en sangre arterial, hematológicos y de marcadores bioquímicos. Se registraron los datos clínicos y demográficos y el tratamiento intravenoso inicial. Durante el seguimiento se registraron los datos clínicos intrahospitalarios. Se valoró la estabilidad clínica después de tres días de terapia intravenosa en ambos grupos y se evaluó diariamente la presencia de los criterios predeterminados para el alta (temperatura < 37.8°C, saturación de oxígeno > 92%, presión arterial normal, frecuencia cardíaca < 100 latidos/min, frecuencia respiratoria < 25 respiraciones/min, ausencia de confusión mental y capacidad de ingerir medicación por vía oral). A los pacientes dados de alta dentro de los 28 días se les pidió que retornasen a los 28 días de la inclusión en el estudio, momento en el cual se les realizó una historia clínica, un examen físico, análisis bioquímico en sangre y radiografía de tórax. Se emplearon cuestionarios para medir el efecto del alta temprana sobre los eventos adversos, la adhesión terapéutica y cómo la vía de administración influyó sobre la libertad de movimientos. El fracaso terapéutico se definió como la muerte, la permanencia en el hospital en el día 28 del ensayo o el deterioro clínico (aumento de la temperatura después de la mejoría inicial o la necesidad de ventilación mecánica, el cambio nuevamente a la terapia intravenosa o la reinternación por reinfección pulmonar después del alta). La curación clínica fue definida como el alta con buena salud sin signos ni síntomas de neumonía y ausencia de fracaso terapéutico durante el seguimiento. Se utilizaron los procedimientos estándar para recolectar, cultivar y evaluar el esputo y las muestras de sangre. Las muestras de suero en el período agudo y de convalecencia se evaluaron para detectar *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Chlamydia pneumoniae* y las de orina para la identificación de antígenos de *L. pneumophila* y *Streptococcus pneumoniae*.

En cuanto a la metodología estadística, las diferencias en las variables continuas se mostraron como diferencias absolutas con los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC). Se utilizó la prueba de chi cuadrado para comparar los datos dicotómicos. Las diferencias en el porcentaje de las tasas de curación se presentaron con los IC. Se realizó el análisis de intención de tratar y el análisis por protocolo de las personas que recibieron antibióticos por al menos la duración establecida en el protocolo de estudio y que se encontraban clínicamente estables al tercer día de la internación y fueron elegibles para el cambio temprano de la terapia intravenosa a la oral.

Resultados

Para la inclusión en el estudio se consideraron todos los pacientes internados entre julio de 2000 y marzo de 2004 por neumonía extrahospitalaria grave. En total, se aleatorizaron 302 pacientes (edad promedio 69.5 años, desviación estándar [DE] 14 años), 150 se asignaron al grupo control para recibir el régimen estándar de 7 días de tratamiento intravenoso y 152 al grupo de intervención (cambio temprano de la terapia intravenosa a aquella por vía oral). Las características iniciales fueron similares en ambos grupos. Más del 80% de los participantes tuvieron un índice de gravedad de neumonía de clase IV o V (puntaje medio 112.7, DE 26). La mayoría de los pacientes recibieron monoterapia empírica con amoxicilina o amoxicilina más ácido clavulánico (n = 174; 58%) o una cefalosporina (n = 59; 20%), lo cual concuerda con las normas terapéuticas de los Países Bajos. El microorganismo más frecuentemente identificado fue *S. pneumoniae* (n = 76; 25%); los patógenos atípicos se detectaron en 33 personas (11%). Antes del día 3, 37 pacientes (12%) se excluyeron del análisis, con lo cual quedaron 132 personas en el grupo de intervención y 133 en el grupo control. Después de 3 días de terapia intravenosa, 108 de 132 pacientes (81%) en el grupo de intervención pasaron a la vía oral, de los cuales 102 (94%) recibieron amoxicilina más ácido clavulánico (500 mg + 125 mg cada 8 horas). En el grupo control, 5 participantes no recibieron la terapia intravenosa por 7 días debido a la aparición de flebitis; ninguno requirió tratamiento para sepsis secundaria a la venopuntura. La duración total del tratamiento antibiótico fue de 10.1 días en el grupo de intervención y de 9.3 días en el grupo control (diferencia media 0.8 días, IC -0.6 a 2).

En el análisis de intención de tratar se produjo fracaso terapéutico en 22 personas (17%) en el

grupo de intervención y en 20 (15%) del grupo control (-2%, IC -10% a 7%). En el grupo control, 9 participantes (7%) permanecieron en el hospital hasta el día 28 y 8 (6%) tuvieron deterioro clínico. En el grupo de intervención, 6 pacientes (5%) permanecieron en el hospital y 6 (5%) presentaron deterioro clínico. La tasa de mortalidad a los 28 días fue del 4% (n = 5) en el grupo de intervención y del 6% (n = 8) en el grupo control (diferencia media 2%, IC -3% a 8%). La tasa de curación clínica fue del 83% en el grupo de intervención y del 85% entre los controles (diferencia media 2%, IC -7% a 10%). La duración del tratamiento intravenoso fue significativamente más corta en el grupo de intervención: media 3.6 (DE 1.5) días vs. 7 (DE 2) días, diferencia media 3.4, IC 2.8 a 3.9. El tiempo promedio para alcanzar los criterios de alta fue de 5.2 (DE 2.9) días en el grupo de intervención y de 5.7 (DE 3.1) días en el grupo control (diferencia media 0.5 días, -0.3 a 1.2). La duración total de la estadía hospitalaria fue de 9.6 (DE 5) días en el grupo de intervención y de 11.5 (DE 4.9) días en el grupo control (diferencia media 1.9 días, IC 0.6 a 3.2). El análisis por protocolo mostró resultados comparables para los desenlaces clínicos y la duración de la estadía hospitalaria. A los pacientes que cumplieron los criterios de alta no siempre se les otorgó inmediatamente; las principales razones fueron resolución incompleta de todos los criterios clínicos de neumonía o enfermedades concomitantes, la previsión de la falta de atención continuada después del alta y el criterio del médico tratante. En general, los pacientes tratados con antibióticos orales o intravenosos tuvieron los mismos problemas con respecto a la movilidad y los efectos adversos.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los pacientes internados por neumonía extrahospitalaria grave pueden tratarse de modo más eficiente con el cambio temprano de la terapia intravenosa a la vía oral. El 81% de los sujetos pudo cambiar al tratamiento por vía oral a los 3 días, lo cual redujo la duración promedio de la estadía hospitalaria en 1.9 días. Este estudio brinda pruebas de que el cambio temprano de la terapia intravenosa a la oral es seguro en las personas con neumonía extrahospitalaria grave. Estos resultados probablemente puedan generalizarse debido a que las características de los participantes fueron similares a las de otras cohortes con esta enfermedad en cuanto a la duración promedio de la internación en el hospital del grupo control, la etiología y la tasa de mortalidad.

En conclusión, el cambio temprano del tratamiento intravenoso a la vía oral en pacientes con neumonía extrahospitalaria grave fue seguro y disminuyó la duración de la estadía hospitalaria en aproximadamente 2 días.

Autoevaluación de Lectura

¿En cuánto se redujo la estadía hospitalaria con la implementación del cambio temprano de la terapia intravenosa a la oral para tratar la neumonía extrahospitalaria?

- A. En aproximadamente 5 días.**
- B. En alrededor de 3 días.**
- C. Cerca de 2 días.**
- D. En aproximadamente 1 día.**

Respuesta Correcta

● ACTUALIZACION SOBRE LOS INHIBIDORES NO NUCLEOSIDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Londres, Reino Unido

Los regímenes basados en inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa son los más evaluados y convenientes para pacientes sin tratamiento antirretroviral previo.

International Journal of Clinical Practice 61(1):105-118, Ene 2007

Autores:

Waters L, John L, Nelson M

Título original:

Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: A Review

Título en castellano:

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa: Revisión

Introducción

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) logró reducciones significativas en la morbimortalidad asociada con el sida. Las pautas para iniciar este tratamiento recomiendan 2 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI [*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*]) combinados con 1 inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (NNRTI [*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*]) o 1 inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir (IP/r). Las combinaciones de 3 NRTI se utilizan en determinadas circunstancias, como en el tratamiento concomitante con tuberculostáticos.

El esquema inicial de la TARGA depende de las comorbilidades del paciente, la resistencia inicial del virus, la posibilidad de embarazo, la adhesión al tratamiento y los costos. Tanto la *British HIV Association* como la *International AIDS Society* (IAS) favorecen a los NNRTI sobre los IP como drogas para el inicio de la TARGA.

Historia de la TARGA

Este tratamiento se inició en 1996 con saquinavir (SQV), el primer IP; a partir de entonces, se introdujeron otros agentes al mercado. Sin embargo, el elevado número de pastillas, los horarios y las toxicidades asociadas con los IP afectaron la tolerabilidad y adhesión al tratamiento. En 1998 se introdujeron los NNRTI con esquemas más simples y tolerables. En general, estos agentes se utilizan como primera elección, mientras que los IP son menos preferidos debido a los efectos secundarios (lipodistrofia, dislipidemia e interacciones farmacológicas).

En la actualidad, en Europa hay 2 NNRTI autorizados: nevirapina (NVP) y efavirenz (EFV). El tercero, delavirdina, fue aprobado en 1997 por la *Food and Drug Administration* pero no está autorizado en Europa ni lo recomienda la IAS.

Ventajas del régimen antirretroviral a base de IP

Resistencia primaria

Muchos estudios informan el aumento de los índices de resistencia primaria en individuos recientemente infectados por VIH. No obstante, la base de datos de Inglaterra señala la disminución de la resistencia primaria del virus de 16% en 2002 a 9% en 2004.

Las recomendaciones vigentes sugieren realizar pruebas de resistencia en todo individuo con VIH que iniciará TARGA. En lugares en los que no se dispone de pruebas de resistencia o que demoran en informar los resultados sería prudente iniciar el tratamiento con IP/r. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda realizar estudios iniciales de genotipificación cuando la prevalencia total de resistencia basal supera el 5%.

Según el modelo matemático elaborado por Blower y colaboradores, los estudios de genotipificación y resistencia no serían necesarios hasta dentro de 10 años en países subdesarrollados. Los índices de resistencia se mantendrían por debajo del 5% recomendado por la

OMS. En conclusión, no se sugiere realizar pruebas de genotipificación de manera sistemática ni cambiar de tratamiento de primera elección en lugares con porcentajes reducidos de resistencia (< 5%). Por lo tanto, los regímenes con NNRTI aún constituyen la primera elección.

Barrera de resistencia

Los NNRTI tienen baja "barrera de resistencia" o baja "barrera genética" y generan resistencia cruzada a todo el grupo ante una mutación puntual en una de las drogas. Por el contrario, los IP tienen elevada barrera de resistencia y se requieren varias mutaciones para que aparezca resistencia significativa. Este es un argumento a favor de los IP como drogas de primera línea. La mutación K103N asociada con EFV confiere resistencia a todos los NNRTI autorizados; sin embargo, la relativa fragilidad genética de estos agentes asociada con un buen "esqueleto" de NRTI podría ser útil como esquema de primera línea con NRTI activos.

Los regímenes potenciados con IP se indican en individuos que no adhieren al tratamiento. Según estudios clínicos, no aparece resistencia ante fracasos terapéuticos con regímenes basados con IP potenciados. Los pacientes con mala adhesión muestran más mutaciones con regímenes con NNRTI en comparación con esquemas con IP.

Eficacia

Los regímenes de antirretrovirales (ARV) de primera elección basados en NNRTI tomaron importancia luego del estudio *Dupont 006*, que demostró mayor respuesta al tratamiento con zidovudina (AZT)/lamivudina (3TC)/EFV versus AZT/3TC/indinavir en pacientes sin terapia previa. Diferentes estudios demostraron la superioridad de regímenes con EFV más 2 NRTI en comparación con un IP (IDV) no potenciado con ritonavir.

IP potenciados versus NNRTI

El primer estudio amplio y aleatorizado que comparó esquemas de tratamiento basados en IP o NNRTI fue el ACTG 5412. Los pacientes infectados por VIH fueron divididos en forma aleatoria en 3 grupos para recibir lopinavir (LPV)/r + 2 NRTI (n = 255), EFV + 2 NRTI (n = 250) o un esquema "ahorrador" de nucleósidos: EFV + LPV/r. Los NRTI fueron 3TC, tenofovir, estavudina o AZT. El fracaso virológico aconteció más tempranamente en pacientes tratados con LPV/r + 2 NRTI en comparación con EFV + 2 NRTI ($p = 0.006$). Los incrementos de células T CD4⁺ fueron mayores en el grupo tratado con LPV/r ($p = 0.01$) y se observaron más mutaciones y grado de resistencia en el grupo que recibió EFV + 2 NRTI. Estos resultados determinaron cambios en las normas británicas de tratamiento que recomiendan regímenes con EFV en lugar de IP potenciados. En términos comparativos, EFV demostró superioridad sobre los regímenes de IP potenciados como fosamprenavir/r, SQV/r y LPV/r.

Barlett y colaboradores revisaron 49 ensayos en un metaanálisis y no encontraron diferencias respecto de la supresión virológica entre regímenes basados en IP/r o NNRTI. Sin embargo, los pacientes bajo regímenes basados en IP potenciados mostraron aumento significativo de las células T CD4⁺.

Los estudios que evaluaron cambios y rotaciones del esquema terapéutico apoyaron el uso de NNRTI sobre IP. En el estudio ATHENA se eligieron pacientes con carga viral < 50 copias/ml en tratamiento con IP para continuar con el IP o cambiar en forma aleatoria por abacavir o EFV. Luego de 104 semanas de seguimiento, se observó fracaso virológico (carga viral detectable > 500 copias/ml) en 5.7% de los pacientes que continuaron con el IP, en 10.1% de los cambiados a abacavir y en el 2.9% de los que recibieron EFV.

Esquemas con NNRTI versus regímenes con 3 NRTI

El estudio ACTG 5095 demostró la superioridad de los esquemas ARV con 2 o 3 nucleósidos más EFV respecto de los regímenes combinados con 3 NRTI (AZT/3TC/abacavir). No obstante, este esquema puede ser utilizado como inducción-mantenimiento.

EFV versus NVP

En el estudio 2NN, 1 200 pacientes sin tratamiento ARV previo fueron divididos en forma aleatoria para recibir 4 combinaciones posibles basadas en estavudina/3TC: 200 mg de NVP cada 12 horas, 400 mg 1 vez al día de NVP, 600 mg/día de EFV, o 400 mg de NVP + 800 mg/día de NVP. Se observó fracaso terapéutico (definido como fracaso virológico, progresión de la enfermedad o

necesidad de cambio de tratamiento) en el 43.6%, 43.7%, 37.8% y 53.1% de los grupos, respectivamente. A las 48 semanas, los fracasos terapéuticos fueron significativamente inferiores en el grupo que recibió EFV en comparación con EFV/NVP ($p = 0.0003$); no obstante, no hubo diferencias significativas en relación con la supresión viral (< 50 copias/ml a las 48 semanas) o la recuperación inmunológica entre los grupos. No se recomienda asociar NVP con EFV debido a la mayor incidencia de toxicidad y eventos adversos sin mejoría significativa en la eficacia. Diferentes estudios de cohorte y retrospectivos publicaron distintos resultados a favor y en contra de NVP y EFV. Los pacientes tratados con regímenes con EFV tienen mayor posibilidad de presentar efectos adversos de la esfera neuropsiquiátrica, mientras que la hepatotoxicidad y las reacciones cutáneas (exantemas) resultan más frecuentes en aquellos que reciben NVP.

Efectos adversos

Hepatotoxicidad

Se observa con frecuencia en pacientes con VIH y coinfección por el virus de hepatitis B o C (VHC). En la actualidad, es la causa de mortalidad más frecuente en esta población. Se estima que dos tercios de los pacientes infectados por VIH se encuentran coinfectados por VHC. Los regímenes ARV vigentes se asocian con diferentes grados de hepatotoxicidad (1 a 4). La droga más hepatotóxica es NVP y este efecto adverso se incrementa en pacientes coinfectados. En el estudio 2NN se diagnosticaron con mayor frecuencia efectos adversos hepatobiliares con expresión clínica y alteraciones de laboratorio entre los pacientes tratados con NVP *versus* EFV. Además, la hepatotoxicidad fue más habitual cuando la NVP se administró en dosis única de 400 mg que cuando se indicó cada 12 horas (200 mg cada 12 horas). Las transaminasas se elevan durante las primeras 6 semanas de tratamiento.

Un estudio prospectivo encontró hepatotoxicidad grave (grado 3 o 4) en 568 pacientes que recibieron NNRTI como parte de la TARGA. El 15.6% fue tratado con NVP y el 8%, con EFV. Debe destacarse que sólo el 32% y 50% de los episodios producidos por NVP y EFV, respectivamente, fueron diagnosticados durante las 12 primeras semanas de tratamiento (período de mayor riesgo). El riesgo fue superior en pacientes con coinfección por virus de hepatitis o que recibieron IP. No obstante, el 84% de los sujetos coinfectados por el virus de la hepatitis B o C no evidenciaron hepatotoxicidad grave. Por lo tanto, la coinfección por el virus de la hepatitis B o C no contraindica necesariamente la administración de NNRTI.

Otro estudio retrospectivo realizado en mujeres que iniciaron TARGA durante el embarazo señaló mayor grado de hepatotoxicidad (grado 3 o 4) en aquellas con niveles basales de CD4 más elevados en comparación con las que presentaron menor grado de hepatotoxicidad. Según un metaanálisis (Benhamou y colaboradores) en el que se revisaron 20 estudios, se observaron elevaciones de las transaminasas más marcadas en pacientes que recibieron NNRTI en comparación con aquellos tratados con NRTI, IP/r e IP no potenciados. Sin embargo, el aumento del nivel de las transaminasas fue registrado en un número significativamente mayor de individuos tratados con IP e IP potenciados con ritonavir en comparación con los NRTI. Los pacientes coinfectados por VHC mostraron tendencias similares que no alcanzaron significación estadística.

Hipersensibilidad cutánea

La mayor incidencia de *rash* cutáneo aparece durante las 6 primeras semanas de tratamiento y puede ser causa de abandono de la terapia. La frecuencia de *rash* cutáneo grave observada en el estudio 2NN fue mayor con NVP (1 vez al día) que con EFV; sin embargo, señalan los autores, cualquier ARV puede producirlo.

Fibrosis hepática

La TARGA puede demorar la fibrosis que aparece en pacientes coinfectados por VIH/VHC, aunque se desconoce la correlación entre fibrosis hepática y ARV. Según estudios histopatológicos realizados por Macías y colaboradores, los sujetos tratados con NVP en comparación con IP presentaron mayor riesgo de fibrosis grave (grado 3 o 4).

Efectos adversos asociados con IP: dislipidemia

En estadios avanzados, la misma infección por VIH *per se* es causa de dislipidemia. Los IP se asocian con elevación de los niveles de lípidos, colesterol y triglicéridos. Incluso el atazanavir, vinculado a un buen perfil lipídico, puede producir dislipidemia. En el estudio 2NN, la NVP se asoció

con mejorías en los valores de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc [*high-density lipoprotein cholesterol*]) y en la tasa colesterol total/HDLc.

Eventos cardiovasculares

El riesgo cardiovascular aumenta de manera proporcional a la expectativa de vida. Los pacientes con VIH presentan con frecuencia enfermedad cardíaca isquémica asintomática. La TARGA aumenta levemente el riesgo de infarto de miocardio; no obstante, desde 2001 se observa menor número de casos, quizá debido al mejor control de la dislipidemia.

Recientemente, se comparó la presión arterial de pacientes con VIH bajo TARGA basada en EFV o LPV/r. Los pacientes que recibieron la última combinación presentaron aumentos significativos de la presión arterial (mediados por el incremento del índice de masa corporal) en comparación con aquellos tratados con EFV.

Neurotoxicidad

Los efectos neuropsiquiátricos secundarios a EFV (mareos, dificultad de concentración, cambio en los hábitos del sueño) se observan al inicio del tratamiento y suelen disminuir en forma significativa con el tiempo.

Número de pastillas (*pill burden*)

Incluso las reducciones pequeñas en el número de comprimidos del esquema ARV se asocian con mejorías significativas en la calidad de vida. Se han producido resultados contrapuestos respecto de si el menor número de pastillas de un esquema se asocia con mejor adhesión al tratamiento. Los esquemas con NNRTI cuentan con el menor número de comprimidos diarios a pesar de los adelantos alcanzados con los IP.

Resistencia

Los regímenes de ARV con NNRTI deben interrumpirse en 2 tiempos debido a la vida media prolongada de EFV y NVP; primero deben abandonarse los NRTI. La interrupción simultánea de todos los fármacos puede resultar en monoterapia con NNRTI que aumenta el riesgo de resistencia. La monoterapia con NVP selecciona rápidamente cepas resistentes con mutaciones (Y181C). Según algunos estudios, los niveles plasmáticos de NVP y EFV permanecen activos hasta 7 y 14 días, respectivamente, después de haber suspendido ambas drogas. El EFV se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático citocromo p450, isoenzima 2B6. El polimorfismo presente en el gen *2B6* altera la velocidad de eliminación de EFV.

Embarazo

La utilización de NVP o EFV durante el embarazo se asocia con defectos de nacimiento. Diferentes estudios señalaron su prevalencia con NNRTI administrados durante el primer trimestre de 2% y 2.2% con NVP y EFV, respectivamente. Estos valores son similares con índices globales de defectos de nacimiento (3.1%). Debe destacarse que la NVP pertenece a la categoría C (no descarta riesgos en seres humanos) de drogas utilizadas durante el embarazo en comparación con la categoría B (no existe información de riesgo en seres humanos) de SQV, atazanavir y emtricitabina. El EFV fue recategorizado de C a D (información de riesgo) en 2004 luego de observarse defectos neurales en recién nacidos de madres tratadas con la droga durante el primer trimestre y, en la actualidad, se recomienda evitarlo durante la gestación. Antes de iniciar EFV en mujeres fértiles deben realizarse pruebas de embarazo y elegir drogas alternativas si el embarazo se diagnostica durante el tratamiento con EFV.

En general, NVP se utiliza durante el embarazo y no hay estudios en animales que demuestren teratogenicidad. Sus limitaciones dependen del nivel de CD4 y aplican para mujeres que iniciarán TARGA durante la gestación. Los ensayos clínicos y estudios de cohorte señalan seguridad de NVP durante el embarazo cuando se administra dentro de los límites recomendados de CD4. Los únicos IP aprobados por las *US Guidelines* para ser utilizados en el embarazo son NVP y SQV/r.

Transmisión maternofetal

La infección neonatal es infrecuente cuando se indica TARGA a la madre y se realiza una planificación cuidadosa del parto. Las drogas comúnmente utilizadas en el embarazo son AZT y NVP en dosis única (NVPdu). El estudio HIVNET 012, realizado en Uganda en 600 mujeres

embarazadas, demostró menor número de infecciones por VIH en recién nacidos de madres tratadas durante la gestación con NVPdu (200 mg a la madre durante el trabajo de parto y 2 mg/kg durante 72 horas al recién nacido) en comparación con AZT (600 mg al inicio del trabajo de parto y luego 300 mg cada 3 horas hasta el parto a la madre y 4 mg/kg cada 12 horas durante 7 días al recién nacido). La frecuencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos. La desventaja del régimen NVPdu es la futura aparición de resistencia a NNRTI; el 19% de las mujeres la presentaron luego de 6 a 8 semanas de NVPdu. El porcentaje de mutaciones en NNRTI depende del subtipo viral. Las mujeres infectadas por el subtipo C tuvieron 69.2% de resistencia en comparación con 19.4% y 36.1% de pacientes infectadas por los subtipos A y D ($p < 0.0001$). El agregado de NRTI al régimen con NVPdu puede limitar la emergencia de mutaciones de resistencia. A pesar de las ventajas del régimen NVPdu por su eficacia y bajo costo, existe riesgo de transmisión de VIH a través de la lactancia. Por lo tanto, se recomienda tratamiento ARV prolongado posterior al parto en lugares donde la lactancia es la única forma de alimentación.

Interacciones farmacológicas

Deben considerarse al iniciar la TARGA. Pueden ser complejas, impredecibles y, aún, muchas se desconocen. La interacción entre ARV y tuberculostáticos es de importancia en países subdesarrollados. En Uganda, la interacción con drogas antituberculosas es la razón principal de cambio o suspensión de la TARGA. Si es posible, la TARGA debe iniciarse luego de completar la fase de inducción del tratamiento antituberculoso. La rifampicina es un potente inductor del sistema enzimático citocromo p450 que disminuye las concentraciones de la mayoría de los IP en un 75% a 79%. Está contraindicada con SQV/r porque causa aumento de la hepatotoxicidad. La interacción de rifampicina con NNRTI es menos marcada, reduce las concentraciones de EFV en 25% en individuos con más de 50 kilos y es aconsejable elevar la dosis de EFV de 600 mg a 800 mg, aunque no siempre es necesario. Por último, las drogas antimaláricas pueden interactuar potencialmente con agentes ARV; por ejemplo, la quinina se metaboliza por la CYP 3A4 y puede interactuar con NNRTI e IP potenciados.

Conclusiones

Los regímenes con NNRTI son los más evaluados y convenientes para pacientes sin tratamiento ARV previo. En la actualidad, estos esquemas pueden ser útiles en países subdesarrollados pero existe riesgo de interrupción del tratamiento. La administración de NVPdu puede aumentar la resistencia y, en el futuro, debe considerarse a los IP como tratamiento de primera línea.

Autoevaluación de Lectura

Los esquemas con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa causan efectos adversos como *rash* cutáneo. ¿En qué momento del tratamiento se observa con mayor frecuencia?

- A. Durante las primeras 6 semanas.**
- B. Entre la sexta y octava semana.**
- C. Después de la octava semana.**
- D. Luego de suspender el tratamiento.**

[Respuesta Correcta](#)

● ACTUALIZACION SOBRE TRICOMONIASIS EN HOMBRES

Chapel Hill, EE.UU.

La mayoría de los compañeros sexuales de mujeres con *Trichomonas vaginalis* se encuentran infectados a pesar de no presentar síntomas.

Clinical Infectious Diseases 44(1):13-22, Ene 2007

Autores:

Seña AC, Miller WC, Cohen MS

Título original:

Trichomonas vaginalis Infection in Male Sexual Partners: Implications for Diagnosis, Treatment, and Prevention

Título en castellano:

Infección por *Trichomonas vaginalis* en Compañeros Sexuales de Mujeres Infectadas: Consecuencias en la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento

A pesar de la elevada frecuencia mundial de infecciones de transmisión sexual por *Trichomonas vaginalis*, no hay programas de controles efectivos para combatir esta infección protozoaria. La prevalencia de tricomoniasis en mujeres varía entre 3% y 48%; sin embargo, esta infección difícilmente sea diagnosticada en hombres debido a la reducida sensibilidad de las pruebas diagnósticas.

Las complicaciones de esta infección en mujeres no tratadas pueden incluir enfermedad inflamatoria pélvica, neoplasia intraepitelial cervical y partos prematuros. Por su parte, los hombres no tratados pueden presentar uretritis, epididimitis, prostatitis e infertilidad. A su vez, la infección aumenta 2 a 3 veces el riesgo de adquirir infección por VIH. Según investigaciones previas, el 45% de los hombres adquiere la infección de sus compañeras sexuales y el 100% de las mujeres, de sus compañeros sexuales.

El método de elección para diagnosticar infección por *T. vaginalis* es el cultivo, a pesar de su baja sensibilidad. No obstante, existen pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) que aumentan notablemente la sensibilidad diagnóstica (85% a 100%).

Los autores investigaron parejas sexuales masculinas de mujeres con diagnóstico de tricomoniasis en clínicas de transmisión sexual de los EE.UU.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo y transversal en 3 clínicas de transmisión sexual ubicadas en Carolina del Norte y Alabama. Fueron incluidas mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de *T. vaginalis* por fresco o cultivo, que tuvieron relaciones sexuales en los últimos 60 días y no recibieron metronidazol en las últimas 4 semanas. Las participantes debieron informar a sus parejas sexuales más frecuentes (hombres con quienes habían tenido el mayor número de relaciones sexuales en los últimos 60 días) y recientes. Además, se incluyeron hombres = 18 años, controlados dentro de los 30 días del diagnóstico de sus parejas sexuales.

Las mujeres fueron sometidas a pruebas diagnósticas de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, sífilis y VIH. Los exudados vaginales fueron teñidos con gram y cultivados. Los hombres fueron evaluados en búsqueda de sífilis e infección por VIH. Se realizó la tinción de gram del exudado uretral y el cultivo inmediato para *T. vaginalis*. También se efectuó reacción en cadena de la polimerasa (PCR [*polymerase chain reaction*]) para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. Las muestras de semen que pudieron evaluarse fueron analizadas para *T. vaginalis* mediante PCR y cultivo. Los cultivos de *T. vaginalis* fueron revisados diariamente durante 5 días a partir de la inoculación. La positividad del cultivo se manifestó por la presencia de tricomonas móviles en el examen en fresco en cualquiera de los 5 días.

Los autores realizaron un análisis descriptivo de la población de estudio mediante la determinación de frecuencias demográficas y características clínicas. En los análisis multifactoriales no se

incluyeron variables con ausencia de más del 20% de los datos.

El objetivo principal del estudio fue el diagnóstico de la infección concordante con *T. vaginalis* de parejas sexuales masculinas mediante hisopado uretral, urocultivo o PCR en orina. El objetivo secundario consistió en la identificación de *T. vaginalis* mediante PCR proveniente de semen. Los investigadores identificaron factores potencialmente asociados con infección concordante de investigaciones previas. Además, realizaron análisis multifactoriales mediante regresión logística incondicional. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Entre noviembre de 2001 y julio de 2003 fueron identificadas 790 mujeres con *T. vaginalis* mediante fresco o cultivo. Sólo 540 pacientes (68.4%) fueron admitidas al estudio que señalaron 1 solo hombre como compañero sexual más frecuente y reciente. La mayoría de las mujeres con tricomoniasis fueron de raza negra y solteras, con una edad promedio de 29 años. La mayoría (58.6%) presentó flujo vaginal con pH elevado (> 4.5) e infección bacteriana concomitante definida como vaginosis. El 26.8% no refirió síntomas. Sólo el 1.4% de las mujeres evaluadas presentó infección por VIH. La mayoría (68.6%) manifestó haber tenido 1 solo compañero sexual en los últimos 60 días. En promedio, los compañeros sexuales perduraron durante 2 años y la frecuencia de relaciones sexuales fue de 3 veces por semana con la pareja que más frecuentaron. Más de la mitad de las mujeres (56.8%) tuvo antecedentes de infección por *T. vaginalis*. El diagnóstico de *T. vaginalis* en hombres dependió de la muestra y el método diagnóstico utilizado. El más sensible fue la PCR en orina. Ciento setenta y siete hombres fueron diagnosticados mediante cultivo de exudado uretral, urocultivo y PCR, en comparación con 40 pacientes diagnosticados con urocultivo o cultivo del exudado uretral. El 81.1% de las muestras de semen fueron positivas para infección concordante por *T. vaginalis*. El 76.8% de los hombres con tricomoniasis no presentó síntomas y la minoría refirió exudación uretral. El 20.9% tuvo secreción uretral y el 33.9%, más de 5 leucocitos por campo en la tinción de gram. El 10% de los hombres presentó coinfección por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. En el total (93) de pacientes evaluados no se detectaron casos de infección por VIH.

Las mujeres con tricomoniasis y pH vaginal > 4.5 tuvieron el doble de posibilidad de infectar a sus compañeros sexuales. Otros factores como la edad, el estado civil, los síntomas vaginales, el número de compañeros sexuales y la ducha vaginal no estuvieron significativamente asociados con infección concordante. La infección de los compañeros sexuales no se asoció con la carga parasitaria observada en el fresco del exudado vaginal.

Los hombres circuncidados tuvieron 2 veces más probabilidades de presentar tricomoniasis y los factores que no se asociaron con este trastorno fueron la edad, el estado civil, los signos de compromiso uretral, el número de parejas sexuales y la coinfección con otros agentes. La micción poscoital no disminuyó los riesgos de infección por *T. vaginalis*. La infección concordante no se relacionó con la duración del acto sexual, el número de coitos, las relaciones sexuales intramenstruales o la utilización de anticonceptivos o preservativos. Por el contrario, el pH vaginal anormal se asoció de manera independiente con la infección concordante por *T. vaginalis* en el compañero sexual luego de ajustar otras variables. Otro factor relacionado en forma independiente con la infección por *T. vaginalis* fue la edad. Los pacientes de entre 30 y 39 años mostraron 4 veces más riesgo de contraer la infección en comparación con los hombres de 40 años o más.

Discusión

La tricomoniasis no es una enfermedad de denuncia obligatoria pero se estima que en 2004 se produjeron 221 000 consultas femeninas por esta causa en los EE.UU. A pesar de ser una enfermedad de transmisión sexual, los compañeros sexuales no son evaluados en forma rutinaria en clínicas privadas especializadas. Según un estudio, el 42% de los médicos no realiza estudios microscópicos en mujeres con síntomas vulvovaginales y sólo el 6% de los establecimientos públicos efectúa cultivos de *T. vaginalis*. Las recomendaciones de tratamiento para la tricomoniasis derivan de estudios realizados (exudado uretral, sedimento urinario, masaje prostático) en la década de 1960 a compañeros sexuales de mujeres infectadas.

En el presente estudio, los autores optimizaron el diagnóstico masculino de *T. vaginalis* mediante el cultivo y la PCR proveniente de diferentes sitios. En la mayoría de los compañeros sexuales de las mujeres infectadas, el diagnóstico se efectuó mediante PCR (70%) en comparación con urocultivo (5%). La PCR efectuada en el semen también tuvo elevada sensibilidad diagnóstica. El 72% de los

hombres fue diagnosticado con tricomoniasis al combinar el cultivo de exudado uretral y la PCR en orina.

Un estudio reciente (2005) publicó porcentajes reducidos de detección de infección por *T. vaginalis* (37%) en hombres al utilizar PAAN, quizá debido al bajo número de pacientes evaluados y a la inclusión de sujetos con menos exposiciones sexuales que los hombres incluidos en el presente estudio. Existen métodos comerciales de detección de infección por *T. vaginalis* en mujeres con sensibilidad y especificidad elevadas. La PAAN aumenta significativamente la detección de casos masculinos infectados.

La minoría de los hombres presentó síntomas uretrales con secreción inespecífica compatibles con uretritis que pudieron corresponder con cualquier otra infección de transmisión sexual. Los hombres de 30 a 39 años tuvieron el doble de posibilidades de contraer infección por *T. vaginalis* en comparación con los hombres mayores de 40 años.

Los investigadores buscaron factores que pudiesen predecir la infección por *T. vaginalis* en compañeros sexuales de mujeres infectadas. Es interesante mencionar que no encontraron relación entre la duración del acto sexual, el promedio de coitos y el uso de preservativo; no obstante, el pH vaginal elevado fue el único factor femenino que predijo la infección. Las tricomonas producen aminas durante el crecimiento que elevan este parámetro; crecen óptimamente *in vitro*, con niveles de pH entre 6.0 y 6.3. La elevada carga parasitaria observada en el examen en fresco no se asoció con tricomoniasis del compañero sexual.

Entre 10% y 13% de las mujeres y sus respectivos compañeros sexuales estuvieron coinfectados con *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*; por lo tanto, debe investigarse la infección por *T. vaginalis* en pacientes infectados por estos gérmenes.

Las limitaciones del estudio abarcaron la imposibilidad de incluir a todos los pacientes evaluados en las clínicas privadas durante los años de estudio, dado que el presente trabajo abarcó sólo compañeros sexuales más frecuentes y recientes. Las clínicas de transmisión sexual elegidas para la investigación cuentan con los mayores índices de infección de este tipo en los EE.UU.; por lo tanto, los resultados no son generalizables a otras poblaciones.

La mayoría de los compañeros sexuales asintomáticos de mujeres con tricomoniasis fueron diagnosticados mediante PCR. La elevada prevalencia de este trastorno sugiere una mayor búsqueda de hombres con infección por *T. vaginalis*. La notificación obligatoria de esta enfermedad debe ser incluida en las clínicas privadas, concluyen los autores.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el único factor femenino que predice la infección por *Trichomonas vaginalis* en hombres?

- A. La coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual.
- B. La frecuencia de relaciones sexuales semanales.
- C. La falta de micción poscoital.
- D. El pH vaginal.

[Respuesta Correcta](#)

● POSIBILIDAD DE TRANSMISION INTERHUMANA DE HANTAVIRUS

Bariloche, Argentina

En 1996, durante un brote de síndrome pulmonar por hantavirus, se confirmó la transmisión interhumana en el sur de la Argentina, donde el virus Andes es endémico.

Emerging Infectious Diseases 13(1): 104-110, Ene 2007

Autores:

Lázaro ME, Cantoni GE, González Cappa SM

Título original:

Clusters of Hantavirus Infection, Southern Argentina

Título en castellano:

Brotos de Infecciones por Hantavirus en el Sur de la Argentina

El virus responsable de la infección por hantavirus pertenece a la familia *Bunyaviridae*, género *Hantavirus* (ARN), que se transmite por roedores. Existen hantavirus del viejo y del nuevo mundo: los primeros se asocian con fiebre hemorrágica con síndrome renal, mientras que los últimos son responsables del síndrome pulmonar por hantavirus (SPH). Los seres humanos se infectan por la inhalación de excreciones contaminadas de roedores. En 1996 en el sur de la Argentina se comunicó la primera transmisión de hantavirus entre personas, durante un brote de SPH por el virus Andes, documentado por primera vez en 1995 en una investigación de un brote familiar con compromiso respiratorio. Hasta el momento, el virus Andes es el único que infecta seres humanos en esa región y el responsable de la mayoría de los casos de SPH publicados en Chile.

El brote aparecido en la Argentina en 1996 tuvo características particulares. Los casos se registraron en 3 ciudades en un lapso de 11 semanas, y cada caso tuvo contacto con SPH confirmado. Estas características facilitaron la identificación de la cadena epidemiológica. La similitud de las secuencias virales de nucleótidos apoyaron la hipótesis de una nueva forma de transmisión: de persona a persona. Muchas veces, estos brotes reducidos aparecidos en áreas rurales pequeñas no son investigados por completo. Los autores revisaron la epidemiología de SPH y la formación de grupos con el fin de evaluar otros posibles brotes de transmisión interhumana en el sur de la Argentina.

Materiales y métodos

La región endémica de SPH de la Argentina comprende la Patagonia occidental, que limita con Chile. Las provincias incluidas son Neuquén, Río Negro, Chubut y Santa Cruz. Desde 1995 existe un sistema de vigilancia que registra casos de hantavirus, resultado de investigaciones ambientales y epidemiológicas y de datos clínicos. Este registro se utilizó para identificar grupos de infecciones por hantavirus entre noviembre de 1993 y junio de 2005. Los autores investigaron casos de diagnóstico definitivo de infección por este virus (residencia en la zona por más de 45 días antes del inicio de los síntomas, presencia de información molecular de infección por virus Andes o ambas).

Un paciente con SPH confirmado (caso índice) con más de un contacto con información bioquímica de infección por hantavirus dentro de las 6 semanas del inicio de los síntomas fue denominado grupo. La confirmación diagnóstica se realizó en varios laboratorios de referencia. Las muestras fueron procesadas en búsqueda de inmunoglobulinas M y G mediante la prueba de ELISA. Los investigadores también amplificaron el ARN viral en sangre, tejidos y plasma mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Luego de confirmar el caso de hantavirus se inició la investigación epidemiológica de los lugares visitados por el paciente en las últimas 6 semanas previas al inicio de los síntomas y se colocaron trampas de roedores en los sitios potenciales de exposición. La aparición de un nuevo caso desencadenó otra búsqueda activa de la fuente de infección.

Se consideraron graves los pacientes que requirieron ventilación mecánica, mientras que aquellos que no la precisaron fueron definidos como moderados. Las infecciones sin compromiso pulmonar fueron definidas como leves.

Los autores utilizaron la prueba exacta de Fisher y la de la *t* de Student para comparar variables independientes. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Los investigadores detectaron 2 tipos de grupos según el lapso transcurrido entre los casos (inicio de los síntomas): en el tipo A, las infecciones aparecieron en menos de 1 semana y en el tipo B, luego de 2 semanas. Una sola infección tipo A se produjo en agosto de 2002 en 2 estudiantes que realizaron actividades de alto riesgo en la provincia de Río Negro y zona limítrofe con Chile. Se enfermaron el día 21 y 23, respectivamente, del retorno de sus vacaciones. Ambos presentaron formas moderadas de SPH y sobrevivieron.

Las infecciones tipo B fueron 8, en 18 pacientes. Cada grupo tuvo su caso índice seguido de infección de un miembro familiar luego de 19-40 días del caso índice. El grupo B1 apareció en septiembre de 1994 en el Bolsón, Río Negro. Falleció una paciente de 21 años, madre, luego de presentar síndrome similar gripal con distrés respiratorio posterior. La mujer no fue evaluada para SPH. Los estudios retrospectivos de su hija de 7 meses confirmaron infección por hantavirus. El grupo B2 se presentó en la misma zona, El Bolsón, Río Negro, entre marzo y abril de 1995. Un paciente de 38 años, distribuidor de bebidas no alcohólicas, falleció por SPH. Tres miembros de su familia mostraron información serológica de infección por hantavirus con diferente gravedad. Se enfermaron luego de 19, 25 y 27 días del inicio de los síntomas del caso índice. El caso índice había concurrido a una excursión de pesca con su novia e hijo semanas antes de la aparición de los síntomas. El grupo B3 apareció en Loncopué, Neuquén, en noviembre y diciembre de 1997. Un paciente de 41 años, trabajador rural, con exposición laboral a excrementos de roedores, murió con sospecha de SPH durante el traslado al hospital. A los 20 días de su muerte, su esposa de 31 años presentó síntomas compatibles con una forma grave de SPH; fue internada y sobrevivió. El grupo B4 aconteció en Bariloche, Río Negro, en abril y mayo de 2000. Una paciente de 26 años, jardinera, fallece por SPH. Vivía y trabajaba en zona rural. Seis o 7 semanas antes de su muerte había limpiado casas desocupadas. Su esposo de 63 años, también jardinero, presentó 20 días después una forma grave de SPH y sobrevivió. El grupo B5 se originó en Lago Puelo, Chubut, en mayo de 2006. Una paciente de 36 años fue internada con una forma moderada de SPH (sobrevivió). Luego de 19 días del alta médica, su hija de 3 años –a la que había amamantado– presentó fiebre, mialgias y congestión nasal sin manifestaciones clínicas o radiológicas de compromiso pulmonar (forma leve). El diagnóstico se confirmó por seroconversión. El grupo B6 se produjo en Paraje El Morado, El Hucú, Neuquén, en mayo y junio de 2000. Un paciente de 46 años, campesino, muere por SPH. Semanas previas había realizado una investigación ecológica en áreas desérticas de Neuquén y sur de Chile. Veinte días después, su esposa de 44 años recibe el diagnóstico de una forma moderada de SPH. Estaban separados pero durante la enfermedad la mujer cuidó a su ex marido. El grupo B8 apareció en El Bolsón, Río Negro, entre octubre y noviembre de 2003. Un paciente de 33 años, constructor, falleció por SPH. Semanas previas había limpiado malezas en un terreno baldío para construir una casa pequeña. Cuarenta días después, su esposa de 28 años se enfermó y murió por una forma grave de SPH. No había realizado actividades de riesgo como su marido.

Los grupos B comprometieron a miembros familiares y la mayoría apareció en otoño; los pacientes vivían en zonas rurales o semirurales. La mayoría comprometió a 2 personas, excepto 1 que generó 4. La exposición de los casos índices en los grupos B3, B4, B6 y B7 fue ocupacional, mientras que en los grupos B2 y B5 pudo haber sido ocupacional o recreacional. Los casos secundarios fueron miembros familiares de los casos índices. Los niños tuvieron contacto directo con sus padres (por ejemplo, besos, caricias, abrazos). La vía sexual pudo haber sido otra forma de transmisión en los grupos B2, B3, B4 y B8. La lactancia estuvo presente en los grupos B1 y B5. En ningún grupo puede excluirse la transmisión aérea. Todos los roedores capturados tuvieron serología negativa para hantavirus. El promedio de días desde la aparición de los síntomas del caso índice y los secundarios fue de 23.4 ± 6.8 días. Las muestras obtenidas de contactos familiares asintomáticos de los casos índices fueron negativas para hantavirus. Todos los casos índices presentaron síntomas característicos de SPH. Siete de 10 casos secundarios cumplieron con los criterios de esta enfermedad, mientras que los 3 restantes fueron 2 niños con infección moderada

(grupos B2 y B4) y 1 lactante asintomático (grupo B1). Los casos índices tuvieron mayor mortalidad en comparación con los casos secundarios (87.5% vs. 30%; $p = 0.023$). El riesgo de generar casos secundarios se asoció con la gravedad del caso índice.

Discusión

En general, las infecciones por hantavirus se presentan como casos esporádicos debido al reducido número de pacientes infectados luego de la exposición a los mismos riesgos. Los autores agruparon el 39.2% de los casos. Los pacientes pertenecientes al grupo A vivían en lugares diferentes pero se enfermaron de manera casi simultánea luego de 3 semanas de compartir actividades de alto riesgo, lo que sugiere exposición simultánea a roedores. Los sujetos pertenecientes al grupo B tuvieron 1 caso índice, casi siempre fallecido, seguido de la infección de = 1 contacto del paciente.

El período de incubación de la enfermedad por hantavirus se prolonga entre 8 y 45 días pero, en general, varía entre 2 y 3 semanas. Los intervalos del grupo B señalan una probable transmisión persona a persona y, a diferencia del brote de 1996, no se detectó transmisión a partir de los casos secundarios.

En la región sur de la Argentina no pueden excluirse riesgos de exposición a roedores. Aun en zonas urbanas se observa vegetación silvestre mezclada en los poblados y el contacto estrecho con áreas rurales permite la circulación del *Oligoryzomys longicaudatus*. La sospecha de transmisión persona a persona fue subestimada durante el brote de 1996 debido a que los primeros pacientes visitaron o vivían en esos poblados. La sospecha fue mayor a partir de la muerte del primer paciente fuera del área endémica para el virus Andes. El médico receptor falleció por SPH 3 semanas después sin tener otro factor de riesgo de exposición al virus. Por lo tanto, la transmisión persona a persona es evidente ante ciertas circunstancias (por ejemplo, paciente infectado disemina el virus fuera del área endémica). En estas ocasiones, los estudios moleculares son útiles para demostrar la similitud de casos con secuencias idénticas diagnosticados en zonas geográficas diferentes. A su vez, cuando los casos aparecen en zonas endémicas, la infección se atribuye a otras fuentes, lo que desestima la transmisión interpersonal.

El contacto directo y la transmisión por aerosoles deben considerarse mecanismos de transmisión de persona a persona. El contacto directo siempre estuvo presente entre miembros familiares (grupo B). La saliva puede desempeñar un papel importante en la transmisión durante los estadios iniciales, la transmisión sexual puede explicar el contagio de las parejas y la lactancia no se puede excluir como forma de transmisión en los grupos madre-hijo. Los roedores transmiten la infección a los seres humanos por la vía respiratoria, que también puede ser responsable de la transmisión entre personas. Las secreciones respiratorias pueden ser fuente de infección debido al compromiso pulmonar observado en el SPH.

La transmisión interhumana podría requerir de contacto estrecho y prolongado. Los médicos se exponen a la enfermedad durante los últimos estadios, cuando la infección ha progresado a la fase cardiopulmonar; no obstante, deben tomarse medidas universales de prevención ante todo paciente sospechoso (barbijos, bata, guantes, filtro HEPA y habitaciones individuales).

Los autores sugieren sospechar la transmisión del virus Andes ante la aparición de 2 casos y sus contactos concomitantes con síntomas compatibles en un período aproximado de 3 semanas. Los casos índices fatales tienen mayor riesgo de generar casos secundarios. La vigilancia de los contactos familiares facilita la identificación de casos moderados. Por último, señalan los investigadores, todos los contactos deben buscar atención médica inmediata ante la presencia de síntomas febriles para la realización de pruebas diagnósticas específicas.

Autoevaluación de Lectura

Los estudios de brotes detectan casos índices (primer caso diagnosticado) y secundarios. ¿En cuáles se verifica mayor mortalidad?

- A. En los casos índices.
- B. En los casos secundarios.
- C. En los casos índices, la mortalidad es similar a los casos secundarios.
- D. Los casos índices y secundarios sobreviven.

[Respuesta Correcta](#)

CLINICA Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES INTESTINALES POR PROTOZOOS

Londres, Reino Unido

La nitazoxanida es útil para el tratamiento de la criptosporidiosis; el cotrimoxazol, contra *Cyclospora cayetanensis* e *Isospora belli* y para la microsporidiosis pueden ser efectivos el albendazol y la fumagilina.

Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 3(8):436-445, Ago 2006

Autores:

Farthing MJ

Institución/es participante/s en la investigación:

St. George's, University of London

Título original:

Treatment Options for the Eradication of Intestinal Protozoa

Título en castellano:

Opciones Terapéuticas para la Erradicación de Protozoos Intestinales

Introducción

Los protozoos intestinales patógenos colonizan el intestino delgado o grueso de seres humanos y producen diarrea y otros síntomas.

Giardia intestinalis y *Cryptosporidium parvum* colonizan el intestino delgado y tienen mayor impacto en los niños. *Entamoeba histolytica* es un patógeno del intestino grueso que afecta a todos los grupos etarios, pero con efectos más marcados en los adultos. Estos parásitos –principalmente *C. parvum* e *Isospora belli*– producen efectos más devastadores en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Aún no existen vacunas para ninguna de las infecciones intestinales por protozoos. Por tanto, actualmente el manejo de estas patologías depende del empleo de antimicrobianos y de una adecuada respuesta inmune.

Los protozoos intestinales de relevancia clínica incluyen *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Balantidium coli*, *Cryptosporidium parvum*, *Isospora belli*, *Cyclospora cayetanensis*, *Sarcocystis* spp., *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon intestinalis*.

Giardia intestinalis

Este patógeno no invasivo (también llamado *G. lamblia* o *G. duodenalis*) produce infecciones

agudas y crónicas. Las infecciones crónicas se asocian con síndrome de malabsorción, y en los niños esto puede conducir a retraso del crecimiento y del desarrollo. No obstante, lo más frecuente es la portación asintomática del parásito, común en áreas endémicas.

En individuos inmunocompetentes, la erradicación de *G. intestinalis* depende de los mecanismos de defensa y de la administración de fármacos antiparasitarios con actividad frente a *Giardia*, lo que reduce la gravedad de los síntomas y la duración de la enfermedad. El tratamiento de pacientes asintomáticos es discutido.

Un metaanálisis reciente mostró que el esquema terapéutico de preferencia es un curso corto de un derivado nitroimidazólico como metronidazol (2 g/d por 3 días; eficacia 60% a 100%), tinidazol (2 g/d, única dosis), ornidazol o secnidazol.

Los nitrofuranos (furazolidona) tienen menor eficacia que los nitroimidazoles pero son útiles para el tratamiento de la giardiasis en los niños por los relativamente escasos efectos adversos y su disponibilidad como suspensión, aunque deben administrarse por 7 días. El albendazol también es eficaz para tratar la giardiasis en adultos (400 mg/d x 5 d) y niños.

La nitazoxanida tiene actividad antiparasitaria de amplio espectro, con eficacia contra giardias similar a los nitroimidazoles: 100 a 200 mg 2 veces/d de nitazoxanida son tan efectivos como el esquema de metronidazol por 5 d en niños y adultos. La nitazoxanida es efectiva en la giardiasis resistente a metronidazol y albendazol. Durante el embarazo, la droga de elección es la paromomicina (500 mg 3 v/d por 5 a 10 d).

***Cryptosporidium* spp**

Los pacientes con infección por VIH presentan un riesgo de infección por *C. parvum* del 10%. No obstante, este protozoo también produce brotes de diarrea transmitidos por el agua en individuos inmunocompetentes y diarrea en viajeros y niños.

El principal avance en el tratamiento de la criptosporidiosis se observó luego de la introducción de esquemas combinados para reducir la carga viral en pacientes con infección por VIH, que también lograron la resolución de la diarrea por *C. parvum*. Las únicas drogas que demostraron beneficio clínico contra *Cryptosporidium* son la paromomicina y la nitazoxanida. La paromomicina se administra en esquemas de 500 mg 4 v/d por 7 a 14 d, y algunos autores recomiendan una terapia de mantenimiento de 500 mg 2 v/d.

Un estudio aleatorizado controlado con placebo confirmó la actividad de la nitazoxanida contra la criptosporidiosis en pacientes con sida: 500 mg 2 v/d y 1 g 2 v/d lograron la erradicación del parásito en 63% y 67% de los pacientes, respectivamente. Otros estudios clínicos confirmaron la eficacia de esta droga contra esta infección parasitaria.

La actividad antiparasitaria de amplio espectro de la nitazoxanida permite el empleo empírico de esta droga en lugares del mundo con dificultades para realizar estudios de laboratorio.

En un estudio aleatorizado y controlado, en Zambia, en pacientes con diarrea persistente asociada a VIH, la administración de 800 mg de albendazol 2 v/d por 14 d redujo significativamente el número de días con diarrea durante un seguimiento de 6 meses y produjo remisión completa en 26% de los pacientes.

Además, el albendazol parece ser activo para la diarrea por *C. parvum* en pacientes con infección por VIH, y en algunos pacientes permite erradicar la infección por completo.

Isospora belli

Este protozoo coloniza el intestino delgado. Su importancia como patógeno en seres humanos fue confirmada por su papel como agente oportunista en pacientes con sida. La isosporosis provoca diarrea autolimitada en pacientes inmunocompetentes y diarrea crónica en pacientes inmunocomprometidos.

La administración de cotrimoxazol (160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol) 4 v/d durante una semana disminuye la diarrea y elimina el parásito en un gran número de pacientes. No obstante, 50% de los pacientes presentan recaída, generalmente luego de 12 semanas. Si bien el retratamiento suele ser efectivo, puede ser necesaria la administración profiláctica de cotrimoxazol. También es efectiva la combinación de 25 mg de pirimetamina más 500 mg de sulfadoxina. La ciprofloxacina también es efectiva.

***Sarcocystis* spp**

La infección por el coccidio *Sarcocystis hominis* es infrecuente. La biología de *Sarcocystis* es similar

a la de *Isospora belli*. No obstante, su ciclo de vida requiere la infección de huéspedes intermediarios (cerdos, ganado) y de huéspedes definitivos (seres humanos). Los bradizoítos intracelulares de *Sarcocystis* spp no pueden infectar nuevas células humanas, por lo que no existe riesgo de recrudescimiento. Por ello, la terapia específica es innecesaria. Para tratar la reacción de hipersensibilidad luego de la ruptura del quiste los corticoides pueden ser de utilidad.

Cyclospora cayetanensis

Este parásito fue identificado por primera vez en la década del ochenta en personas con infección por VIH con diarrea persistente y antecedente de viajes al extranjero. En Nepal se han descrito brotes estacionales en residentes extranjeros y viajeros. *Cyclospora* también puede transmitirse a través de comida contaminada, como las frambuesas. *Cyclospora cayetanensis* provoca diarrea persistente tanto en personas inmunocompetentes como con compromiso del sistema inmunitario. La diarrea puede persistir durante 1 a 8 días y asociarse con dolor abdominal, náuseas, vómitos y anorexia.

El cotrimoxazol constituye el tratamiento de elección para la infección por *C. cayetanensis*, administrado 2 v/d durante 7 días. Este esquema erradica la infección en más del 90% de los individuos. En el resto de los pacientes, la curación se logra con 3 días adicionales de tratamiento. En los pacientes que no pueden tolerar el cotrimoxazol, la ciprofloxacina resulta adecuada, aunque puede ser menos efectiva. La quimiopprofilaxis con cotrimoxazol está indicada en pacientes inmunocomprometidos que sufren reinfecciones frecuentes con *Cyclospora* spp o en aquellos que no pueden curar la infección con los esquemas de tratamiento estándar.

Enterocytozoon bieneusi

Pertencen a la clase Microspora y son organismos intracelulares obligados formadores de esporas. La infección se limita al intestino delgado, principalmente al duodeno distal o al íleon. La infección por este parásito raramente se produce fuera del contexto de la diarrea asociada al sida.

El tratamiento de elección es el albendazol, 400 mg 2 v/d durante 4 semanas. Los síntomas mejoran y disminuye la carga parasitaria en las heces, pero no se produce erradicación. Es frecuente la recaída un mes después de la interrupción del tratamiento en los pacientes que alcanzan una respuesta clínica.

La fumagilina inhibe la angiogénesis y el crecimiento de microsporidios *in vitro*. Un estudio aleatorizado controlado con placebo en pacientes con sida e infección con *E. bieneusi* mostró mejoría sintomática y depuración del parásito luego del tratamiento con 60 mg/d de fumagilina durante 14 días.

Encephalitozoon intestinalis

Pertenece a la clase Microspora. El albendazol en dosis de 400 mg 2 v/d durante 4 semanas puede aliviar los síntomas y erradicar el parásito en pacientes con infección por VIH.

Entamoeba histolytica

La amebosis o entamoebosis afecta a aproximadamente 500 millones de personas en todo el mundo y se asocia con una mortalidad anual de 40 000 a 110 000 personas.

La infección por *Entamoeba histolytica* puede variar desde la portación asintomática hasta enfermedad invasiva grave. La mayoría de las personas infectadas por *E. histolytica* resuelven la infección espontáneamente y sólo 10% manifiestan colitis que puede ser leve a grave, incluso fulminante con perforación colónica. La forma más común de amebosis invasiva es el absceso amebiano hepático y, desde ahí, puede extenderse a la cavidad pleuropulmonar y pericárdica. En pacientes inmunocomprometidos puede diseminarse y afectar incluso huesos y cerebro.

El tratamiento de los parásitos localizados en la luz intestinal incluye paromomicina, furoato de diloxanida y yodoquinol. Los nitroimidazoles (metronidazol) son efectivos en el tratamiento de la enfermedad invasiva, pero menos efectivos para las formas intestinales o lumbinales. Son las drogas de elección para el tratamiento de la colitis (750 a 800 mg de metronidazol 3 v/d por 5 a 10 días o 2 g/d de tinidazol durante 3 días; seguidos por un amebicida luminal) y del absceso hepático (750 a 800 mg de metronidazol 3 v/d por 10 días o tinidazol seguido de un amebicida luminal). La cirugía está indicada en pacientes con ruptura del absceso, sobreinfección bacteriana o inaccesibilidad por vía percutánea.

Balantidium coli

Produce infecciones similares a las amebianas, incluso colitis grave. El principal reservorio animal son los cerdos. Para su tratamiento se emplea tetraciclina en dosis de 500 mg 4 v/d por 10 días.

Blastocystis hominis

Este parásito puede coexistir con su huésped sin producir diarrea o puede causar diarrea aguda o crónica. Parece ser más prevalente en pacientes inmunocomprometidos. La vía de transmisión es fecal-oral.

El cotrimoxazol 2 v/d durante 7 días logra erradicar el parásito en más del 90% de los pacientes sintomáticos. Una nueva droga promisorio es la nitazoxanida. El metronidazol es efectivo en algunos pacientes.

Conclusiones

Las infecciones por parásitos intestinales pueden ser graves en personas con deterioro de la inmunidad celular, como sucede en los pacientes con VIH. Sin embargo, el impacto clínico de estas infecciones se ha reducido con el empleo de la terapia antirretroviral de gran actividad. La nitazoxanida es útil para el tratamiento de la criptosporidiosis y es efectiva y segura en niños. El cotrimoxazol es útil para tratar las infecciones por *C. cayetanensis* e *I. belli*. Para la microsporidiosis pueden ser efectivos el albendazol y la fumagilina.

Autoevaluación de Lectura

Señale cuáles son los protozoos intestinales de relevancia clínica:

- A. *Entamoeba histolytica*.
- B. *Giardia intestinalis*.
- C. *Cryptosporidium parvum*.
- D. Todos ellos.

[Respuesta Correcta](#)

● ESTRATEGIA MULTIDISCIPLINARIA PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

Dakar, Senegal

Los países de bajos recursos económicos pueden implementar una estrategia multidisciplinaria que involucra a pacientes, médicos, enfermeros, trabajadores sociales y centros periféricos de salud con el fin de aumentar la adherencia al tratamiento antituberculoso.

JAMA 297(4):380-386, Ene 2007

Autores:

Thiam S, LeFevre AM, Lienhardt C

Título original:

Effectiveness of a Strategy to Improve Adherence to Tuberculosis Treatment in a Resource-Poor Setting

Título en castellano:

Eficacia de Una Estrategia para Mejorar la Adherencia al Tratamiento Antituberculosos en Países Subdesarrollados

El obstáculo principal para lograr la curación de la tuberculosis (TBC) es la reducida adhesión al tratamiento, y las razones que la explican son complejas y multifacéticas. La naturaleza crónica de la enfermedad, el contexto sociocultural del paciente y la pobreza interactúan con los médicos, las enfermeras y otros trabajadores de la salud y modifican el acceso y la adhesión al tratamiento. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 11% de los pacientes con baciloscopia positiva de esputo para *Mycobacterium tuberculosis* diagnosticados en Africa en el año 2002 abandonaron el tratamiento. El porcentaje de curación de TBC fue de 52% entre los años 2000 y 2002.

Los autores emprendieron un proyecto interdisciplinario que combinó estudios cualitativos (investigaron determinantes de curación) y una evaluación cuantitativa con una prueba novedosa y una estrategia sostenible con el fin de señalar el problema de la reducida adhesión al tratamiento y poder mejorar la evolución de los pacientes. Los principales impedimentos para completar el tratamiento abarcaron el difícil acceso a la terapia, la comunicación reducida entre el personal de la salud y el paciente, la débil aplicación del tratamiento observado directamente (TOD), la falta de estrategia de búsqueda de pacientes que abandonan el tratamiento y la limitada supervisión de la terapia por parte del equipo de salud.

Métodos

Diseño del estudio. Los servicios de salud de Senegal cuentan con 53 centros de salud distritales (CSD). El diagnóstico y el tratamiento de la TBC está integrado en un servicio de salud y lo llevan a cabo unidades de control de TBC en los CSD. El tratamiento es gratuito y dura 8 meses (fase intensiva [2 meses] con 4 drogas y fase de mantenimiento [6 meses] con isoniacida y etambutol). El *National TB Control Program* (NTCP) se encarga de la provisión de medicamentos y de los controles. El diseño se basó en los CSD; por lo tanto, éstos fueron las unidades de aleatorización. El propósito de la intervención fue mejorar el acceso a los centros de salud y aumentar la adhesión al tratamiento y, en forma simultánea, capacitar al *staff* médico de los CSD. Los objetivos consistieron en mejorar la comunicación entre los médicos y los pacientes, realizar tratamiento descentralizado, reforzar la estrategia TOD y controlar los centros de salud mediante un equipo supervisor.

El tratamiento se iniciaba bajo supervisión de una enfermera que luego derivaba al paciente a un centro de salud cercano a su domicilio. En éste, otra enfermera brindaba la información necesaria para entender el TOD y el paciente elegía un "supervisor", encargado de examinar el cumplimiento de las tomas. En la fase intensiva del tratamiento, el supervisor recibía medicación todas las semanas, mientras que en la fase de mantenimiento, se entregaba cada 15 días. Los trabajadores sociales realizaban visitas sistemáticas a los pacientes en riesgo de abandonar, animándolos a

continuar y así lograr una mejor adhesión. Por su parte, los pacientes incluidos como control recibieron el cuidado habitual del NTCP y fueron controlados por enfermeras de cada CSD. Según los análisis estadísticos realizados por los autores se necesitaron 8 CSD por grupo para obtener resultados significativos. Los investigadores eligieron los CSD con buenos índices de detección de TBC para la distribución aleatoria en grupos de tratamiento o control. Las enfermeras de cada centro fueron responsables del tratamiento y el seguimiento de los pacientes. El personal del laboratorio desconocía a qué grupo correspondía cada CSD.

Seguimiento de los pacientes. Fueron incluidos todos los individuos con nueva baciloscopia de esputo positiva, mayores de 15 años y atendidos en los CSD entre junio de 2003 y mayo de 2004. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado y fueron incorporados para seguimiento durante los 8 meses de tratamiento. Las enfermeras capacitadas fueron responsables de la evaluación, inclusión, inscripción, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes y personal específico realizó visitas formales mensuales para evaluar las actividades realizadas por cada CSD.

Análisis. Los objetivos de la intervención se midieron con los resultados obtenidos al final del tratamiento. Se definió como paciente curado aquel que mostró baciloscopia de esputo negativa al octavo mes y por lo menos en otra ocasión, se determinó como paciente con tratamiento completo aquel que finalizó los 8 meses de tratamiento sin controles baciloscópicos y fue paciente incumplidor aquel que abandonó el tratamiento antes de los 8 meses. Los autores utilizaron diferentes métodos y análisis estadísticos para publicar y comparar los resultados entre los diferentes grupos evaluados.

Resultados

Fueron incluidos 778 pacientes en el grupo de intervención y 744 en el grupo control; cada CSD evaluó entre 21 y 239 pacientes. Al inicio, los participantes de ambos grupos fueron divididos en forma aleatoria según la edad, el sexo y sus características. Los porcentajes de eficacia fueron del 87.7% en el grupo de intervención *versus* 75.7% del grupo control. Dos de las clínicas que atendieron pacientes controles lograron más del 80% de eficacia, mientras que tuvieron este nivel todas las clínicas que se ocuparon de sujetos bajo TOD. Los porcentajes de abandono fueron del 5.5% y 16.8% en el grupo de intervención y control, respectivamente. La descentralización involucró 42 centros con un promedio de 5 centros periféricos de salud por cada CSD. Cada centro periférico de salud controló un promedio de 9 pacientes (entre 1-98 pacientes). En el 59.4%, la supervisión del tratamiento la realizó un familiar, en el 31.5% una enfermera del CSD y en el resto, un trabajador social. Los pacientes supervisados por un familiar tuvieron porcentajes de curación mayores (88%) que aquellos controlados por otras personas (77%). A su vez, el porcentaje de abandono del tratamiento fue menor cuando la supervisión la efectuó un familiar *versus* otro supervisor (3.9% *versus* 7.9%)

Comentario

La intervención comprensiva y multidisciplinaria intentó mejorar la comunicación entre el personal de la salud y el paciente, descentralizar el tratamiento al involucrar profesionales, flexibilidad en la elección del "supervisor" del tratamiento y reforzar las actividades de supervisión de los centros periféricos de salud. Los resultados fueron beneficiosos en comparación con las medidas estándares de control del NTCP. Además, se observaron mejores resultados cuando los pacientes eligieron un familiar para controlar el tratamiento en comparación con otros "supervisores". En los últimos 15 años se han implementado diferentes estrategias para lograr mayor adhesión al tratamiento antituberculoso, como entrega de incentivos, búsqueda de pacientes incumplidores, aplicación de medidas legales y mejoras en la motivación del personal de la salud. Dos de 3 ensayos controlados y aleatorizados demostraron leve mejoría en la adhesión al tratamiento en pacientes sin supervisión y en aquellos sólo bajo TOD, debido a que aproximadamente el 30% de los sujetos abandonan el tratamiento independientemente de la supervisión. Esto dio lugar a un enfoque multidisciplinario que involucra pacientes, médicos, enfermeras y la comunidad. Uno de los principales problemas de la TBC reside en el abandono del tratamiento. Diversos estudios realizados en la India y Madagascar señalaron algunos factores responsables de la falta de adhesión al tratamiento: comunicación reducida entre médicos y pacientes, falta de apoyo y comunicación en las clínicas, entre otros. En el presente estudio, los autores comprobaron el

importante papel que cumple el personal de la salud en el cumplimiento del tratamiento. Todos los pacientes deben tener acceso a los centros de salud y los fármacos, dado que son pilares del tratamiento antituberculoso. Como los individuos que viven lejos se ven imposibilitados de recibir el tratamiento, el presente trabajo sugirió la descentralización como medio para que todos los pacientes puedan recibir el esquema terapéutico completo.

En 1994, la OMS propuso el TOD como parte central de la estrategia mundial para mejorar la efectividad del tratamiento antituberculoso. Diversos estudios cualitativos señalan mayores probabilidades de eficacia en el cumplimiento en los individuos que reciben apoyo por parte de sus familiares. Los pacientes determinaron por sí mismos el modo más apropiado de supervisión según sus actividades al poder elegir sus supervisores. Otra acción necesaria para mejorar el control en la TBC es mantener la supervisión y asegurar la continuidad de la estrategia mediante el equipo de salud.

Al momento del estudio, la detección del VIH no era rutinaria en Senegal, por lo que no se realizó. Su prevalencia en la población general es de 1.4%.

Los CSD que participaron en la investigación constituyen una muestra representativa de todos los CSD en Senegal y corresponden a centros de áreas urbanas, semiurbanas o rurales.

Según los autores, el control de la TBC se logra con tratamiento eficaz y con estrategias efectivas que apoyan todo el proceso, desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el final del tratamiento.

De acuerdo con estudios cualitativos, la clave consiste en identificar una intervención factible, sostenible y aceptada por completo por el paciente y los servicios de salud. Por último, concluyen, la intervención realizada mejoró la adhesión al tratamiento antituberculoso y podría implementarse de manera progresiva en todo Senegal.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué pacientes lograron mayor curación con el tratamiento observado directamente?

- A. Aquellos "supervisados" por un familiar.
- B. Aquellos "supervisados por una enfermera".
- C. Aquellos "supervisados por un trabajador social".
- D. Aquellos "supervisados" por un amigo.

Respuesta Correcta