



CARTA

# Infectológica



XV CONGRESO PANAMERICANO DE INFECTOLOGÍA  
URUGUAY 2011



## Editorial

Prof. Dr. Eduardo Savio Larriera

- **Glicopéptidos: teicoplanina-vancomicina**  
Dres. J. Prieto, S. Griot, J. Medina  
4
- **Toxoplasmosis y embarazo**  
Dra. Z. Arteta  
7
- **Nuevas evidencias en VIH: hacia una auténtica prevención**  
Dres. S. Cabrera, Z. Arteta, V. Píriz  
13
- **TBC multirresistente: una amenaza para el control de la TBC**  
Dras. K. Tenaglia, V. Antelo  
17
- **Vacunas en adultos candidatos y receptores de trasplante de órgano sólido: un enfoque global**  
Dres. G. Pérez Sartori, J. Medina  
20
- **Caso Clínico 1.**  
Respuesta en siguiente Carta  
23

**Eventos / Noticias de la Cátedra**  
24

Este nuevo número de la **Carta Infectológica** encuentra a muchos infectólogos del país y del exterior trabajando en la preparación del **XV Congreso Panamericano de Infectología** que se efectuará del 7 al 11 de abril de 2011 en Punta del Este. Será la primera vez que un Congreso de la Asociación Panamericana de Infectología llegue al Uruguay. Se abordarán múltiples temas de la especialidad y hay información preliminar disponible en [www.apiuruguay.com](http://www.apiuruguay.com), estando además abiertas las inscripciones *on line*. La recepción de *abstracts* se inicia el 7 de julio de 2010.

Iniciamos esta **Carta** con un artículo de revisión de vancomicina y teicoplanina. Continúa con una práctica revisión sobre toxoplasmosis y embarazo, con énfasis en la metodología de diagnóstico de toxoplasmosis pre-natal y la conducta terapéutica. La

tuberculosis es un problema siempre vigente. En Uruguay hubo un aumento en el número de casos de 9,7% en 2007, comparado con el año previo. Se hace un análisis de las formas de tuberculosis multi-resistentes (MR) y extremadamente multi-resistentes (XDR), que si bien no afectan directamente al país sí son un grave problema sanitario en otros entornos y que debemos conocer. Las vacunas son un área que requiere continua actualización. En este número se hace un enfoque de aquellas de especial interés para aplicar a los candidatos a recibir trasplante de órganos sólidos, procedimiento que continúa creciendo en nuestro país. La infección por VIH sigue siendo una de las áreas que más espacio ocupa a los infectólogos en todo el mundo en lo que hace a asistencia, docencia e investigación: en este número los Dres. Cabrera,



### Cátedra de Enfermedades Infecciosas

Dr. Eduardo Savio Larriera, Profesor Director | Profesor Adjunto Dr. Julio Medina  
Profesora Adjunta Dra. Mariela Breijo | Docente Calificada Honoraria Dra. Susana  
Cabrera | Asistente Dra. Zaida Arteta | Asistente Dra. Daniela Paciel. Residentes:  
Dres. Virginia Antelo y Gabriel Gonzales. Sra. Valeria Tejera, Sec. Administrativa

Arteta y Píriz hacen una aproximación realista hacia la prevención del VIH, en la base que tratamiento y prevención van necesariamente asociados y que los Programas de Salud que trabajan en esa área deberían las estrategias desde una óptica no divisible, donde prevención y tratamiento tienen que abordarse en forma igualitaria y complementaria. En la experiencia asistencial de nuestro grupo de trabajo, en 2007, de 192 nuevos casos identificados el 55% lo hizo en una fase tardía, cuando la oportunidad de recuperación bajo terapéutica es

más dificultosa que cuando el paciente es identificado en fases más precoces.

Incorporamos una nueva Sección en la **Carta**, que es el breve análisis de un Caso Clínico. Se hace un resumen de datos clínicos y paraclínicos y luego, en forma de preguntas, se solicita su opinión. Las respuestas estarán en el próximo número de la **Carta Infectológica**.

Como es habitual, señalamos algunos eventos científicos de importancia en Infectología para los próximos meses.

Destacamos especialmente la **9ª Jornada de Antimicrobianos** que esta Cátedra hará el viernes 30 de julio de 2010, coincidiendo con la celebración del **Día del Infectólogo 2010**. La Jornada cuenta con el auspicio de la **Sociedad de Infectología Clínica del Uruguay (SICU)**, **Sociedad Uruguaya de Medicina Intensiva (SUMI)** y **Asociación Panamericana de Infectología**. Además de los expositores nacionales este año incorporamos al **Dr. Marcelo Galas**, de Argentina, quien dará una conferencia sobre la importancia en clínica de los modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos.

---



# Glicopéptidos: teicoplanina–vancomicina

Dres. Jimena Prieto<sup>1</sup>, Sofía Griot<sup>2</sup>, Julio Medina<sup>3</sup>

1. Ex residente Medicina Interna. Clínica Médica “3”. Pasante Cátedra de Enfermedades Infecciosas. (UdelaR)

2. Residente Medicina Interna. Clínica Médica “1”. Pasante. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. (UdelaR)

3. Profesor Adjunto de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. (UdelaR)

Los glicopéptidos son moléculas de estructura compleja que actúan en la pared bacteriana inhibiendo la síntesis del peptidoglicano. Estos antimicrobianos se han considerado el tratamiento de elección en las infecciones por microorganismos grampositivos multi-resistentes.<sup>(1)</sup>

A los fármacos clásicos, vancomicina y teicoplanina, se han añadido nuevos derivados semisintéticos como telavancina, oritovancina y dalbavancina con espectro de actividad similar pero más activos que vancomicina y con una vida media más prolongada.<sup>(2)</sup>

Nos referiremos a los dos primeros, ya que son los que se comercializan en Uruguay.

## FARMACOCINÉTICA

Los principales parámetros se muestran en la tabla 1.

La teicoplanina difiere de la vancomicina, en sus propiedades farmacocinéticas. Se caracteriza por una concentración alta y prolongada en el suero, como resultado de una vida media muy larga, que puede ser explicada por

una mayor unión a las proteínas del suero y resorción tubular renal.

Ambos tienen mala absorción vía oral, excretándose grandes cantidades por las heces luego de su administración.

Se eliminan por vía renal, por lo que deberá ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que ambos fármacos no se dializan, no es necesario administrar dosis suplementarias. No interactúan con fármacos por la vía del citocromo P450.

La escasa penetración en el sistema nervioso central (SNC) limita su uso para el tratamiento de la meningitis, por lo que en caso de necesidad se administrará por vía intratecal.

Aunque el porcentaje de penetración en hueso es similar a ambos glucopéptidos (15–20%) la concentración de teicoplanina en hueso es más elevada ya que sus valores séricos son superiores.

La eliminación fecal de los glucopéptidos cuando se administran por vía parenteral es escasa, por lo que en la diarrea por *Clostridium difficile* es preferible su administración vía oral.

La vancomicina no debe administrarse

por vía intramuscular ya que produce necrosis muscular.<sup>(2–3)</sup>

## ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Presentan actividad contra cocos y bacilos grampositivos incluidos algunos anaerobios. Contra *S. aureus* la actividad de la vancomicina y de la teicoplanina es similar e incluye SAMR (*S. aureus* meticilino resistente). La teicoplanina es menos activa que la vancomicina contra algunos estafilococos coagulasa negativos, pero más activa contra estreptococos.

Tanto la teicoplanina como la vancomicina son ambas moléculas de gran tamaño no pudiendo penetrar en la membrana lipídica de las bacterias gramnegativas, por lo que son inactivos frente a estas.<sup>(2–4)</sup>

Son activos a su vez contra *L. monocytogenes*, *Bacillus spp*, *corinebacterias*, algunos *actinomicetos* y bacterias anaerobias (*Clostridium spp*, entre ellas *C. difficile* y *Peptostreptococcus spp*).

Entre los aislados de *S. aureus* hay diversos grados de resistencia o sensibilidad disminuida a la vancomicina considerándose cepas sensibles a aquellas que tengan una CIM 1.5 o 2 µg/ml, siendo éste el límite superior de sensibilidad. Cuando la CIM es > 1 µg/ml, se ha observado que no alcanzaría el parámetro farmacodinámico que predice la buena eficacia de la vancomicina es decir, una relación ABC (área bajo de la curva)/CIM > 400. Por otro lado, se ha demostrado una reducción en la eficacia de la vancomicina en cepas con CIM de 1,5 µg/ml y especialmente cuando ésta es de 2 µg/ml.

Los nuevos datos farmacocinéticos y farmacodinámicos indican que el cociente de ABC de vancomicina 24 h / MIC debe ser mayor a 400 para curación y mayor a 800 para erradicación.

Tabla 1.

Farmacocinética de los glucopéptidos

	Vancomicina	Teicoplanina
Absorción oral	Mala	Mala
Máximo sérico (mg/l) i.v	20–50	20 >120
Valle (mg/l)	2–12	4–8
Vida media (h)	6–8	>70
Administración intramuscular	No	Si
Unión a proteínas (%)	30	90
Eliminación renal (%)	90	80
Penetración en tejidos	Buena	Buena
Penetración en LCR	Mala	Mala
Penetración ósea (%)	15–20	15–20
Eliminación fecal (vía i.v.)	Mala	Mala

Tabla 2.

Variable	Concepto habitual	Concepto recomendado
Dosis	1 g cada 12 h	15–20 mg/kg cada 12 h si MIC menor a 1,5
Dosis carga	NO se hace	25–30 mg/kg en infecciones graves
Forma de infusión	Cada 12 h o infusión continua	cada 8 a 12 h, infusión continua no mejora BD
Tiempo de infusión	en 1 h	aumentar a 1,5 a 2 h si dosis mayor a 1g
Monitorización	pico y valle	sólo valle inmediatamente antes de 4 dosis
Valle óptimo	5 a 10 mg/l	mínimo 10 pero generalmente 15 a 20 para AUC/MIC 400 y para infecciones graves

### VANCOMICINA: RESUMEN DE CONCEPTOS ACTUALES PARA EL MEJOR TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR SAMR

(Consensus review of American Society of Health System Pharmacists, IDSA; Society of Infectious Diseases pharmacists. *Am. J Health Syst Pharm* 2009; 66:82–98). Ver **Tabla 2**.

Como se ve en la tabla 2, es necesario conocer la CIM a vancomicina para el tratamiento de infecciones graves por SAMR (solicitarla al microbiólogo) y hay que ajustar muy bien el uso de vancomicina con los nuevos criterios farmacodinámicos actuales.

*Streptococo viridans*, *agalactiae*, *bovis* y hasta finales de la década de 1980 *Enterococo faecalis* y *faecium*, eran inhibidos por vancomicina, pero poco o ninguno de los enterococos aislados eran eliminados a concentraciones en suero menores de 100 mg/lit, detectándose cepas resistentes a la vancomicina.

Se han identificado plásmidos transferidos de otros organismos grampositivos que contienen ADN codificado para resistir a la vancomicina; éstos se han aislado en cepas de *E. faecium* y *faecalis* que son altamente resistentes a vancomicina y teicoplanina. Dentro de estos haremos mención a Van A, Van B, y Van C. Van A es el tipo más frecuentemente hallado, su resistencia es inducida por vancomicina o teicoplanina; Van B es inducida por vancomicina pero no por teicoplanina; por lo que son vancomicina resistente y susceptibles a teicoplanina. Van C es constitutivo y cromosómicamente codificado. Los genes codifican resistencia a la vancomicina.<sup>(6)</sup>

### INDICACIONES Y DOSIFICACIÓN

Los glicopéptidos deben ser considerados como antibióticos de uso restringido.<sup>(2-3)</sup>

Sus principales indicaciones son.

1. Infección grave (en general bacteriémicas) causadas por microorganismos grampositivos resistentes a betalactámicos (SAMR, estafilococo coagulasa negativo resistente a la metilina entre otros) o en pacientes alérgico a betalactámicos.
2. Uso en las infecciones del tracto respiratorio inferior. La neumonía producida por *Staphylococcus aureus* representa el 10% de todas las neumonías adquiridas en la comunidad, a menudo después de epidemias de influenza; y es causa en ocasiones de neumonías nosocomiales. El tratamiento con vancomicina, resulta eficaz, tanto en aquellos pacientes alérgicos a la penicilina, como en los casos de cepas metilino-resistente.
3. Colitis pseudomembranosa por *C. difficile*: la vancomicina vía oral es el tratamiento indicado y debe hacerse a inicios del cuadro clínico.
4. Profilaxis de endocarditis infecciosa en pacientes alérgicos a betalactámicos y de implantación de materiales protésicos si la incidencia pos SARM es elevada.
5. Endocarditis: haciendo algunas consideraciones. En la endocarditis por SAMR las tasas de respuesta no son idóneas, ya que la vancomicina tiene un efecto bactericida lento y penetra mal las vegetaciones cardíacas. En esta indicación la vancomicina es superior a la teicoplanina. En la

endocarditis por estafilococo coagulasa negativo resistente a metilina, la combinación con amino glucósidos y rifampicina se ha considerado de elección.

6. En las infecciones del SNC causadas por grampositivos resistentes, la vancomicina penetra y alcanza concentraciones adecuadas en las meninges inflamadas. Es el fármaco de elección en las sepsis del sistema nervioso central producidas por *Staph. coagulasa -negativo*. Este germen infecta con cierta frecuencia las derivaciones ventrículo-peritoneales. En algunos sujetos el uso intratecal de vancomicina puede ser beneficioso, mejorando la biodisponibilidad del fármaco.
7. En las infecciones osteoarticulares, la teicoplanina es preferible por su menor toxicidad, la posibilidad de utilizar la vía intramuscular y su vida media prolongada (una sola aplicación al día).
8. En las infecciones de partes blandas por SAMR, el papel de los glicopéptidos es escaso si el paciente no presenta bacteriemia asociada, ya que se dispone de otras alternativas terapéuticas.

La dosis habitual de vancomicina es de 15 mg/kg cada 12 horas intravenosa, que se administra durante un mínimo de 1 hora para evitar el síndrome histamínico denominado "del hombre rojo". La dosis debe ajustarse en el paciente con insuficiencia renal; en el paciente en hemodiálisis se recomienda monitorizar la concentración cada 3 días tras la administración de la última dosis.

Dado el estrecho margen terapéutico respecto a la toxicidad, se aconseja determinar la concentración de la vancomicina en los pacientes con riesgo de contraerla: ancianos, anasarca, insuficiencia renal y hepática, en obesos y siempre que se utilicen dosis elevadas.<sup>(1)</sup>

La dosis de vancomicina intratecal es de 10 a 20 mg día y en los pacientes con colitis por *C. difficile* la dosis oral es de 150–500 mg cada 6 horas.

La dosis habitual de teicoplanina es de 6 mg/kg de peso cada 12 horas las 3 primeras dosis y después 6 mg/kg cada 24 horas. En las infecciones cutáneas y urinarias, la dosis puede reducirse a 3 mg / kg día. En las infecciones graves o difícil

tratamiento (osteomielitis) se aconsejan 10–20 mg/kg día y en la endocarditis hasta 20 mg/kg/día. Su administración una vez al día así como la posibilidad de su administración intramuscular constituyen claras ventajas sobre la vancomicina, pudiendo administrarla en regímenes de internación domiciliaria.

## EFFECTOS ADVERSOS

Existe una diferencia significativa en la presencia de efectos adversos con la administración de vancomicina versus teicoplanina, siendo francamente menor en la segunda.

La infusión rápida de vancomicina (menos de 60 min.) puede dar lugar al denominado “síndrome del hombre rojo” (prurito y eritema, acompañado ocasionalmente de hipotensión y excepcionalmente de paro cardíaco), que se ha relacionado con la liberación de histamina de los basófilos y puede evitarse enlenteciendo la perfusión y administrando un antihistamínico.

La aparición de flebitis es frecuente (10%) si se administra el fármaco por vía periférica. La nefrotoxicidad es en la actualidad menos frecuente tras la introducción de preparados más purificados y el uso de la determinación de la concentración sérica del fármaco. La ototoxicidad actualmente es excepcional y

se ha relacionado con C máx > 50 µm/ml. La vancomicina puede producir trombocitopenia y/o neutropenia generalmente reversibles tras la retirada del fármaco.

Los efectos secundarios de la teicoplanina descritos son: flebitis que es poco frecuente y el síndrome de hombre rojo. La ototoxicidad y la nefrotoxicidad son excepcionales; puede producir neutropenia y/o trombocitopenia reversibles al retirar el antibiótico; fiebre, cuya incidencia es del 2% con dosis bajas y hasta el 9% si se administran dosis de 20 mg/kg de peso.<sup>(4-7)</sup>

Los glucopéptidos pertenecen a la categoría C y por lo tanto, debería evitar su uso en el embarazo.

Hay otras moléculas efectivas contra los cocos grampositivos como ser: linezolid, tigeciclina, daptomicina, rifampicina, TMP-SMX, aminoglucósidos, quinolonas y clindamicina.

En cuanto a linezolid, su espectro de acción son las bacterias grampositivas: SAMR, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, anaerobios como *Clostridium spp*, *Peptostreptococcus* y *Prevotella*. Generalmente reservado para SAMR, sobre todo en la neumonía por este microorganismo y para infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, con o sin bacteriemia.

También es planteable su uso en in-

fecciones complicadas o no complicadas de piel y partes blandas sin osteomielitis

Dosis usual es de 600 mg i.v. o por vía oral cada 12 horas según la situación clínica del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopéptidos antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:157–164
2. Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopeptidos antibiotics. *Enferm Infecc. Microbiol. Clin* 1009;27:236–46
3. Gundían Gonzalez J; Barreto Pinye; Rodríguez MA; Machado A; Mora E; Lescay M. Glicopéptidos. *AC-TA MEDICA* 1998;8(1):54–7
4. Wood M– J. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1996) 37; 209– 222
5. Gudiol F, Aguado JA, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miro JM. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:105–115.
6. Fekety R. Capítulo 28 Vancomycin, Teicoplanin, and the Streptogramins: Quinupristin and Dalfo-pristin. In: Mandell G, Bennett J, editors *Principles & Practice of Infectious Diseases* 5th edition (June 15, 2000). Madrid: Saunders Elsevier.
6. E. Mecias. E Moreno. I Davila. E. Laffond. A Ruiz. J Batista. F Iorente. Reaction to teicoplanin with Tolerance to vancomycin Salamanca. *Spain Investig Allergol Clin Inmunol* 2008; vol 18 (1): 71–77.





# Toxoplasmosis y embarazo

**Dra. Zaida Arteta<sup>1</sup>**

1. Asistente. Cátedra de Enfermedades Infecciosas Enfermedades Infecciosas.  
Profesora Adjunta de Parasitología y Micología

La toxoplasmosis es la infección producida por el protozoo hemo-tesimal *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) en el hombre, otros mamíferos y aves, constituyendo desde el punto de vista epidemiológico una de las zoonosis de mayor importancia a nivel mundial. Este protozoo es de distribución cosmopolita, con tasas de prevalencia importantes aunque variable en los distintos países<sup>1</sup>.

Si bien la mayoría de las infecciones son clínicamente asintomáticas y no representan un problema importante en el huésped inmunocompetente salvo por las formas oculares, las formas congénitas y la toxoplasmosis en el paciente VIH-SIDA constituyen un problema de salud pública de mayor o menor cuantía dependiendo del país y la región. El mecanismo de infección es la ingestión de quistes presentes en carne insuficientemente cocida u oocistos en alimentos contaminados<sup>7</sup>, las poblaciones con alta frecuencia de consumo de carne en dichas condiciones están más expuestas y tienen mayor prevalencia de infección toxoplásmica<sup>8-11</sup>. En cuanto a la toxoplasmosis congénita la afectación es leve en la mayoría de los casos y grave sólo en un 5%<sup>2</sup>. En Francia se han encontrado cifras de prevalencia de infección toxoplásmica en población general del 60%. En Argentina los trabajos muestran una prevalencia de 60% y porcentaje de toxoplasmosis congénita del 1%<sup>o</sup> nacidos vivos<sup>3,4</sup>. En Uruguay existe una prevalencia entre 30 a 60% de la población, según datos publicados y una tasa de toxoplasmosis congénita del 4%<sup>o</sup> nacidos vivos. En el estudio de mayor número de pacientes embarazadas en Uruguay con 16.936 pacientes, que se realizó en el BPS se demostró una prevalencia de infección toxoplásmica de 57,2%, con una incidencia de toxo-

plasmosis aguda de 0,82% en 5 años (1991-1996), las alteraciones congénitas que se destacan son las del SNC y muertes fetales<sup>4,12</sup>.

La detección prenatal de la toxoplasmosis congénita es compleja y desencadena una serie de interrogantes que aún se debaten a nivel mundial en cuanto a su pertinencia y rendimiento, sin embargo hasta el momento en países con niveles de prevalencia de infección toxoplásmica de hasta 60% en mujeres en edad reproductiva como el Uruguay, de la ecuación costo-beneficio surge la necesidad del screening pre-natal<sup>4-6</sup>.

## BIOLOGÍA DEL PARÁSITO

*Toxoplasma gondii* se presenta en 3 formas principales:

1. Taquizoítos o formas proliferativas (denominadas también trofozoítos y endozoítos), que se producen en la infección aguda y son responsables de los **parasitemias** que pueden determinar el pasaje transplacentario.
2. Bradizoítos (merozoítos, quistozoítos), que se encuentran enquistados en los tejidos (quistes tisulares) y causan la infección latente y crónica la cual no genera inflamación tisular.
3. Oocistos, que se forman exclusivamente en el intestino de los felinos. Las que se encuentran en el hombre son los trofozoítos y los quistes tisulares. La reproducción es por endodiogenia, proceso de división que consiste en la formación de dos trofozoítos dentro de la célula progenitora, que se desintegra cuando los trofozoítos jóvenes son liberados.

Los hospederos definitivos de *T.*

*gondii* son el gato doméstico y varias especies de felinos silvestres. En el intestino del gato el parásito pasa por cinco diferentes formas reproductivas asexuadas y etapa gametogónica que determina la formación de oocistos. El gato se puede infectar con las tres formas antes enumeradas, principalmente con bradizoítos y oocistos a partir de la ingestión de carne, roedores y aves. En este hospedero el período prepatente (desde la infección hasta la eliminación de oocistos) varía entre 3 y 24 días, según si el material infectante son quistes tisulares u oocistos. El gato elimina los oocistos por un período breve, promedio 15 días, y al adquirir inmunidad cesa la producción de oocistos; volviendo a eliminar oocistos si se reinfecta o pierde inmunidad<sup>1</sup>.

El número de oocistos eliminados por un gato oscila en algunos miles a millones. Los oocistos recién eliminados con las heces de los gatos, no son infectantes, ya que deben esporularse, esto se produce en el medio ambiente en condiciones adecuadas de temperatura y humedad en aproximadamente 48 horas. El oocisto maduro contiene 4 esporozoítos en su interior, mide 10-13 micras de diámetro. Estos oocistos son muy resistentes a los factores ambientales pudiendo sobrevivir hasta un año o más; son resistentes al formol al 5% e hipoclorito de sodio durante 1/2 hora.

El parásito inicia el ciclo extraintestinal cuando el hombre u otro hospedero intermediario, ingieren los oocistos esporulados, carne u otros tejidos de animales con quistes que contienen bradizoítos<sup>13</sup>.

Los trofozoítos parasitan preferentemente el sistema muscular y nervioso. La multiplicación en las células presenta un ritmo rápido y es por endodiogenia formando acúmulos citoplasmáticos,

llamados pseudoquistes; la salida del parásito también requiere un proceso activo del mismo y no la simple rotura de la célula parasitada, luego los taquizoítos pueden infectar nuevas células. Este período de proliferación corresponde a la fase aguda donde existe el mayor riesgo de infección placentaria y pasaje al feto en la mujer embarazada. En esta fase el parásito es vulnerable a los fármacos.

A medida que se desarrolla la inmunidad en el hospedero comienzan a desarrollarse las formas de resistencia, los quistes. Los quistes se encuentran de preferencia en el SNC, coriorretina, músculo esquelético y miocardio. En los quistes el parásito presenta un ritmo de reproducción atenuado, segregan precipitados granulares que se adosan a la membrana vacuolar circundante. Esta membrana se expande lentamente a medida que se multiplican en su interior los bradizoítos. Por último, al fusionarse las granulaciones se forma una membrana sólida, la membrana quística. Esta forma es la responsable de la reactivación en inmunodeprimidos.

### Toxoplasmosis en la embarazada y toxoplasmosis congénita

Para que ocurra la toxoplasmosis congénita, la madre embarazada debe cursar la primoinfección por *T. gondii* durante o previa y cercanamente a la gestación. Se estima que el riesgo de infección fetal es de un 0.1%–0.7%. El riesgo de infección para el feto es inversamente proporcional a la etapa de gestación que esté cursando la madre, o sea que es más probable si se producen parasitemias cuanto más avanzado el embarazo. Además si la infección se produce en la primera mitad del embarazo la misma será más grave, mientras que si ocurre en la segunda mitad del embarazo la infección será menos grave. Esto está relacionado con el desarrollo de los distintos tejidos y sistemas del feto. La capacidad del parásito para atravesar la barrera placentaria depende de las características anatómicas de

la placenta y ésta es diferente a lo largo de la gestación: la probabilidad varía del 6% a la semana 13 hasta el 70% en la semana 36<sup>14</sup>; el riesgo es muy bajo si la seroconversión se produce en los meses previos a la fecundación. En un estudio de población en Noruega, que incluyó 35.940 embarazadas se demostró primoinfección en los meses anteriores al embarazo en el 10,4% de las pacientes y durante el embarazo en el 0,17%, la infección congénita se comprobó en 11 recién nacidos. Este estudio encontró además desde un 0,6% hasta un 1,3% de IgM falso positivo por técnicas de *screening* en el embarazo.

Cuando la infección se adquiere en el primer trimestre del embarazo la probabilidad de pasaje transplacentario es baja, sin embargo estas mujeres tienen gran frecuencia de aborto, óbito o recién nacidos con graves secuelas, fundamentalmente a nivel del SNC. Estos niños desde el punto de vista clínico pueden presentarse con la tríada clásica de Sabin caracterizada por macro, hidro o microcefalia, micro calcificaciones y coriorretinitis<sup>15</sup>.

Si la infección se produjo hacia el final del embarazo, donde la probabilidad de pasaje transplacentario es alta, el niño presentará elementos de infección aguda, manifestándose como un cuadro séptico, con hepatoesplenomegalia. Existe un 50% de recién nacidos aparentemente sanos pero que en el transcurso de su vida podrán presentar un retardo mental, epilepsia,

alteraciones en el desarrollo cognoscitivo, o coriorretinitis<sup>14</sup> (Figura 1).

### DIAGNÓSTICO DE TOXOPLASMOSIS EN EL EMBARAZO<sup>6</sup>

El diagnóstico de toxoplasmosis es clínico, epidemiológico y de laboratorio. Con respecto a la clínica y a la epidemiología, hemos hecho referencia anteriormente y en general poco ayuda cuando estamos frente a una mujer cursando una gravidez normal, en la que tenemos que diagnosticar una primoinfección toxoplásmica ya que los factores de riesgo son muy frecuentes y la clínica pasa inadvertida en el 90% de las pacientes.

Con respecto al diagnóstico de laboratorio, entre el arsenal de técnicas diagnósticas contamos con métodos de estudio directos e indirectos.

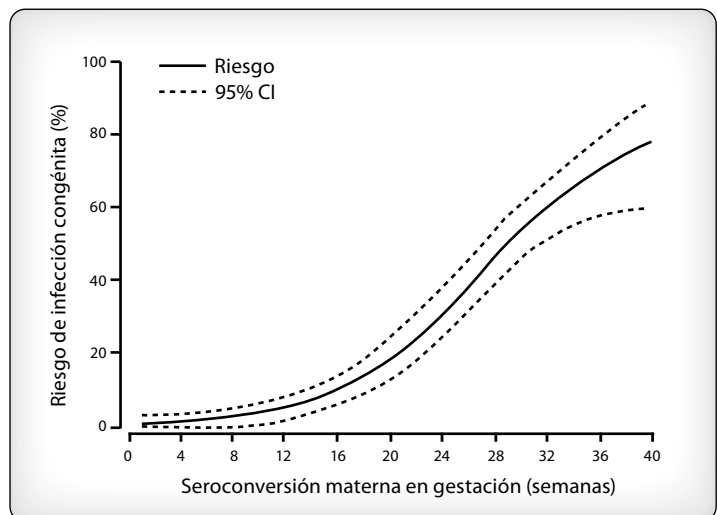
Existen técnicas directas mediante las cuales se puede objetivar la presencia del parásito en líquidos corporales o muestras residuales del paciente, éstos son los **MÉTODOS PARASITOLÓGICOS, técnicas no utilizadas habitualmente para diagnóstico en el laboratorio clínico.**

**1. Técnicas morfológicas de tinción de tejidos o fluidos:** éstas son las clásicas coloraciones de Giemsa o May Grunwald–Giemsa o hematoxilina–eosina, en las que se pueden observar los trofozoítos circulantes o los quistes o pseudo-

Figura 1.

Riesgo de infección congénita según edad gestacional.

Tomado de *The Lancet* 1999; 353:1829–33.



quistes en los tejidos. Estas técnicas presenten una muy baja sensibilidad diagnóstica.

2. **Cultivos celulares**, se siembra el material patológico a estudiar sobre líneas celulares específicas para el desarrollo de *T. gondii*. Esto permite amplificar la presencia del parásito, se puede utilizar para confirmar afectación fetal mediante el estudio de líquido amniótico o sangre de cordón o placenta. Presenta una elevada especificidad diagnóstica pero la sensibilidad oscila entre 70-80% dependiendo de las características de la muestra a estudiar. Es un método muy costoso y requiere de un laboratorio con equipamiento específico, así como la capacitación de recursos humanos para la correcta ejecución del procedimiento; creemos que no es una metodología aplicable a la práctica diaria, pero que debe existir en laboratorios de referencia ya que constituye una herramienta diagnóstica muy valiosa.
3. **Inoculación en ratones**, éste es uno de los procedimientos más antiguos en el ámbito del diagnóstico parasitológico; al igual que los cultivos permite amplificar la presencia del agente y es utilizado para confirmación de afectación fetal en la toxoplasmosis congénita mediante estudio del estudio de líquido amniótico o placenta; su sensibilidad es un poco más alta que los cultivos celulares, pero su realización es compleja requiriendo de un bioterio para mantenimiento de los animales así como un laboratorio y personal capacitado para la realización del procedimiento. El tiempo requerido para su interpretación es aproximadamente 20-30 días. Por estas razones la inoculación en ratón no es aplicable al diagnóstico práctico en un laboratorio de análisis clínicos; sin embargo no debemos olvidar que este procedimiento sigue siendo considerado por muchos autores como "gold standard" o "patrón de oro" al momento de confirmar una toxoplasmosis congénita.
4. **Detección de ADN del parásito en tejidos o fluidos** (en particular líquido amniótico) se realiza actual-

mente en laboratorios de referencia para establecer la infección intrauterina<sup>16-18</sup>.

Es uno de los métodos diagnósticos más prometedores, costoso pero aplicable a un laboratorio de análisis clínicos, sin embargo aún no están completamente estandarizados los procedimientos de biología molecular más adecuados para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. En un trabajo publicado por Elisabeth Chabbert del Laboratorio de parasitología y Micología en la Universidad de Montpellier, se establece que la PCR para diagnóstico de *Toxoplasma gondii* continúa siendo insatisfactoria; entre los factores determinantes de ello se mencionan: (i) solamente se disponen de PCR artesanales, que carecen de estandarización presentando variaciones en su eficacia diagnóstica; (ii) para la mayoría de las infecciones toxoplásmicas la sensibilidad diagnóstica continúa siendo baja, diagnóstico prenatal entre 60-80%; (iii) la especificidad de la técnica es baja, por lo que se requiere de pasos adicionales para la confirmación del diagnóstico. Se han utilizado más de 25 primers en diferentes ensayos, por lo tanto todavía queda por definir el "target" de ADN y sus primers; (iv) en los últimos años se implementaron en Europa tres estudios multicéntricos con el fin de realizar comparaciones interlaboratorio, para evaluar qué método era mejor usando condiciones óptimas y sin embargo, se reportaron pocos datos concluyentes<sup>19-22</sup>.

### DIAGNÓSTICO POR MÉTODOS INDIRECTOS; DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

La respuesta inmune del hospedero es rápida e intensa, por lo que la detección de anticuerpos circulantes en sangre (serología) **es una herramienta fundamental al momento de establecer el diagnóstico de infección toxoplásmica adquirida en el embarazo y de toxoplasmosis congénita en el recién nacido.**

Para comprender bien el interés y el significado de un serodiagnóstico

de toxoplasmosis es necesario recordar tres aspectos fundamentales:

1. El hombre infectado por *T. gondii* elabora inicialmente anticuerpos específicos dirigidos contra la membrana (como la P30 proteína inmunodominante) y después contra los constituyentes citoplásmicos del parásito.
2. Las primeras inmunoglobulinas secretadas son de tipo IgM seguidas de IgA e IgE detectadas durante la fase aguda de la enfermedad. Las IgG aparecen un poco más tardíamente y se detectarán a lo largo de toda la vida del huésped, testigo serológico de la persistencia de formas quiescentes de *T. gondii* en los tejidos.
3. Las diferentes técnicas diagnósticas pueden detectar inmunoglobulinas específicas con variada sensibilidad y especificidad, esto explica por que un resultado puede ser "positivo" por una técnica o método comercial y "negativo" al mismo tiempo por otro método.

La respuesta se produce sobre un gran número de antígenos pero el más importante es el antígeno mayor de superficie SAG-1 (30 kDa). El estándar de oro históricamente aceptado es la reacción de Sabin-Feldman, que demuestra la presencia de actividad lítica del suero del hospedero sobre parásitos vivos. Actualmente no se usa de rutina pero se destaca por su alta especificidad para comparar con otras técnicas de demostración de IgG<sup>23</sup>.

También se debe tener presente que la elección de los isotipos de los anticuerpos a estudiar y de las técnicas a realizar dependerá de:

1. El contexto médico de la indicación del estudio: primer contacto con el sistema de salud diagnóstico de estado inmune en relación a la infección toxoplásmica (seronegativa o seropositiva), seguimiento de gestantes seronegativas o sospecha de toxoplasmosis adquirida en el embarazo.
2. De la prevalencia de la infección toxoplásmica en población general: cifras de prevalencia elevada justificarían un control más exhaustivo en gestantes seronegativas en relación con aquellos países con índices de prevalencia baja.



- De las disposiciones legales de prevención y diagnóstico adoptadas en el país.

### Inmunofluorescencia Indirecta (IFI)

De elevada especificidad y sensibilidad diagnóstica (> 90%), permite a través del control serológico periódico realizar la curva de anticuerpos (Ac), establecer con relativa precisión el período evolutivo de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Permite detectar Ac de tipo IgM, estos aparecen aproximadamente a los 5 días post-infección, por lo que se puede establecer si se trata de una infección aguda reciente o tardía. Además por el hecho de que estos Ac no atraviesan la barrera placentaria, la determinación de IgM en un RN indica infección aguda.

En el caso de las IgM puede haber valores dudosos, lo que requerirá de una segunda muestra. Los títulos mayores o iguales a 1/25 indican infección aguda. La IgG aparece un poco más tarde en suero, luego de las IgM. Los títulos altos de IgG mayores o iguales a 1/4000 son sugestivos de infección aguda o reciente.

Los valores de IgM suelen desaparecer a los 6 meses de ocurrida la infección, teniendo un margen de variabilidad diferente para cada caso en particular, pudiendo persistir al año y en algunos casos aún más. Las IgG permanecen durante toda la vida con títulos bajos que oscilan entre 1/16 y 1/256, pero es variable, ya que dependerá de la respuesta inicial. Muchos pacientes permanecen con títulos elevados durante toda su vida sin significar que esté cursando una reactivación.

### Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)

Las técnicas inmunoenzimáticas permiten la detección de anticuerpos anti-toxoplásmicos sobre medios sólidos complejos. En la actualidad son múltiples y proteiformes los ELISA existentes en el mercado (MEIA, quimioluminiscencia, ELIFA, entre otros). En los últimos años la automatización, ha permitido la unión de un lector a un ordenador o a una red lo cual permite el análisis de los datos en tiempo real y su transformación en resultados cuantitativos. Tienen la particularidad de ser

muy sensibles, por lo que la determinación de IgM por estas técnicas puede ser positiva hasta 1 año luego de la primoinfección por lo que no es útil para datar el momento en el que se producen las parasitemias, así determinar conductas terapéuticas.

### Inmuno Sorbent Agglutination Assay (ISAGA) – Aglutinación Directa Sensibilizada (ADS)

Estas técnicas utilizan como antígeno una suspensión de toxoplasmas tripsinizados y formolados, cuya sensibilidad es elevadamente superior a la aglutinación directa. Se utilizan para la determinación separada de IgG (ADS) o IgM (ISAGA).

La reacción es muy sensible y es uno de los test que se positiviza más precozmente luego de la infección, índices mayores de 8 se consideran positivos.

Las técnicas de ELISA son muy útiles en la detección de Ac de tipo IgM, por su sensibilidad y especificidad son excelentes como técnicas de screening para despistar infección aguda, pero se mantienen durante períodos más prolongados en el tiempo comparada con la técnica de IFI, por lo que la detección de Ac IgM por ELISA no siempre indica infección aguda, es por tanto una técnica de screening cuyo resultado debe ser evaluado en el contexto y comparado con la IFI.

**La determinación del momento de la infección aguda y por tanto el riesgo de pasaje y afectación del feto es el punto que se intenta dilucidar frente a cada embarazada con evidencia serológica de infección toxoplásmica.**

La presencia de IgM específica circulante es el punto de referencia al laboratorio y a la policlínica especializada para determinar por otros métodos la cercanía de la infección en el tiempo.<sup>16, 24, 25</sup>

Utilizando cualquiera de las técnicas se deben realizar por lo menos dos determinaciones serológicas, para poner de manifiesto una seroconversión, lo que nos habla a favor de una infección aguda, y permite el seguimiento de los pacientes, así como la respuesta al tratamiento. Además es posible determinar la presencia de Ac de tipo IgA e IgE. La utilización de IgA contra la proteína P30 de superficie de *T. gondii*, es

un marcador útil para confirmar que la elevación de IgM es real. Las IgE rápidamente desaparecen y tiene utilidad en el recién nacido para confirmar toxoplasmosis congénita<sup>26</sup>. Las técnicas de inmunoaglutinación (ISAGA) tienen mayor sensibilidad que ELISA para detectar IgM en el recién nacido; por este motivo en un recién nacido de madre con infección probablemente aguda la técnica de ISAGA se impone para poner de manifiesto las IgM, siendo positivas en el 75% de los casos de infección congénita.

Los ensayos que miden **avidez de las IgG** se utilizan para diferenciar en la embarazada una infección reciente (baja avidez) de aquella que fue lejana (alta avidez) en el tiempo por tanto de baja probabilidad de transmisión al feto.<sup>12, 27, 28</sup> Otras técnicas como la aglutinación con partículas de látex y HAI, son útiles como métodos de *screening*, por su bajo costo pero actualmente en desuso dada la disponibilidad de los métodos automatizados.

### DIAGNÓSTICO PRENATAL DE INFECCIÓN TOXOPLÁSMICA

Otros métodos ayudan a definir la presencia de infección fetal como son las imágenes obtenidas a través de ecografía y eco doppler fetales los cuales demuestran alteraciones más o menos específicas de la enfermedad y en conjunto con los hallazgos sexológicos pueden determinar la realización de estudios invasivos.

El diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad debe realizarse en equipo multidisciplinario donde el obstetra tratante y el médico infectólogo o parasitólogo son complementarios. Es además fundamental la contención de la paciente que en general se presenta con gran ansiedad por la situación de incertidumbre ante el probable diagnóstico de toxoplasmosis congénita. La celeridad con la que se inicia la terapéutica profiláctica del pasaje placentario del parásito es fundamental dado que es escasa evidencia existente sobre la eficacia terapéutica antenatal, pero concuerda en que el tiempo útil de instalación de tratamiento es hasta dos semanas luego de la seroconversión.<sup>2, 29, 30</sup>

## TRATAMIENTO PRE-NATAL DE LA TOXOPLASMOSIS

En el embarazo existe indicación de tratamiento cuando se detecta una infección aguda materna, mediante el hallazgo de seroconversión y/o IgM positiva por IFI. Previamente a la semana 20 y sin evidencias de afectación fetal se inicia tratamiento con espiramicina<sup>30-32</sup>. Este fármaco alcanza altas concentraciones a nivel placentario, reduce en un 50% la transmisión del parásito al feto. Se usa a razón de 3 g/día v.o. Se continúa durante todo el embarazo en los casos con IgM positiva, aún sin clínica manifiesta.

Después de las 20 semanas, si hay evidencia de infección fetal se sustituye por pirimetamina/sulfadiazina. La pirimetamina actúa inhibiendo la síntesis del ADN de los trofozoitos, interfiriendo en la utilización del ácido fólico por el parásito. Como efectos secundarios suele observarse trastornos digestivos, y pancitopenia ya que tiene una acción depresora sobre la médula ósea. Debe evitarse su uso en los 3 primeros meses de embarazo ya que es teratógena. En cuanto a la sulfadiazina inhibe la síntesis de ácido fólico, compitiendo con el ácido paminobenzoico en la síntesis de ácido fólico. Generalmente es bien tolerada, raramente puede ocasionar trastornos digestivos, hematológicos o reacciones cutáneas. La pirimetamina y la sulfadiazina son activas independientemente, pero dado que tienen una acción sinérgica se utilizan en conjunto en el tratamiento de la toxoplasmosis y deben asociarse a ácido fólico (no ácido fólico) para evitar los efectos secundarios sobre las células de alto recambio del hospedero<sup>30-33</sup>.

En el recién nacido con clínica o serología de infección fetal se indica pirimetamina/sulfadiazina asociadas a ácido fólico.

### Si pretendiéramos realizar un algoritmo diagnóstico y de conducta terapéutica<sup>36</sup>:

1. Debe realizarse *screening* con IgM e IgG para toxoplasmosis en el primer trimestre del embarazo. Este tamizaje debe evitarse (dado que no es necesario) en pacientes conocidamente positivos para toxoplasmosis dado que permanecerán como IgG positivas durante toda la vida.
2. Si la paciente es IgG e IgM negativa

en el primer trimestre se priorizará la estrategia de prevención de la infección, reiterando la serología en el 2° y 3° trimestre, en busca de una seroconversión.

3. Si la paciente es IgG positiva e IgM negativa en el primer trimestre no se reitera la serología dado que no presenta riesgo de pasaje transplacentario y por ende no presenta riesgo de infección fetal.
4. Cuando existe seroconversión de IgG e IgM negativa a positivas durante el embarazo, estamos frente a una primoinfección con riesgo de pasaje transplacentario y debemos realizar la profilaxis del mismo con espiramicina. En el caso de detectarse anomalías fetales puede plantearse el tratamiento con sulfadiazina pirimetamina (luego de las 20 semanas) sabiendo que los resultados de este tratamiento son inciertos.
5. En el caso de encontrar IgG e IgM positivas desde el primer control serológico, como primera medida se iniciará tratamiento con espiramicina e intentará datar la primoinfección. Aquí es donde se utilizarán los métodos que son más sensibles para este fin, como IFI IgM y test de avidéz. Si la IFI IgM es negativa y al avidéz de las IgG es alta podremos determinar que la infección no es cercana en el tiempo y que por lo tanto no existe riesgo de pasaje transplacentario. Si la IFI IgM es positiva y la avidéz es baja utilizaremos la misma conducta que para la seroconversión en el embarazo.

### Prevención primaria

Está orientada a las embarazadas y mujeres IgG negativas y quienes están planificando un embarazo.

Consiste en reducir la posibilidad de infección con conductas como: no comer carne mal cocida (rosada en el centro), si manipula carne cruda no debe probarla ni tener contacto con las mucosas, lavado de manos luego de manipular carne y/o tierra. No manipular heces de gato ni fomites que puedan estar contaminados con ooquistes, no ingerir agua potencialmente contaminada y lavar adecuadamente verduras que se consumen crudas.

## Bibliografía

1. Rey L. *Toxoplasma gondii* y Toxoplasmosis. In: Guanabara-Koogan, ed. Parasitología. Rio de Janeiro, 2001:321-334.
2. Couvreur J. [Problems of congenital toxoplasmosis. Evolution over four decades]. *Presse Med* 1999; 28:753-7.
3. Fuente MC, Bovone NS, Cabral GE. [Prophylaxis of prenatal toxoplasmosis]. *Medicina (B Aires)* 1997; 57:155-60.
4. Freyre AQ, Guedda, C. Seroepidemiología de la toxoplasmosis en residentes de Montevideo. *Rev Diag Biol* 1990; 39:237-242.
5. Calegari LS, R. Gezele, E. Enfermedades Parasitarias y Micóticas en el Uruguay, Reseña cuali-cuantitativa de situación. Montevideo: OPS, 2004:4.
6. Durán E. Toxoplasmosis. In: Libro-AEM Od, ed. Enfermedades Infecciosas. Vol. 2. Montevideo, 1998:173-188.
7. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-congenital study. *European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Bmj* 2000; 321:142-7.
8. Nobrega OT, Karnikowski MG. An estimation of the frequency of gestational toxoplasmosis in the Brazilian Federal District. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38:358-60.
9. Nash JQ, Chissel S, Jones J, Warburton F, Verlander NQ. Risk factors for toxoplasmosis in pregnant women in Kent, United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2005; 133:475-83.
10. Kravetz JD, Federman DG. Toxoplasmosis in pregnancy. *Am J Med* 2005; 118:212-6.
11. Kravetz JD, Federman DG. Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2005; 13:161-5.
12. Conti Diaz IF, A. Queiruga, G. Estudio de la Toxoplasmosis en la Unidad de Perinatología del BPS en el período 1991-1996. *Rev Med Uruguay* 1998; 14:226-235.
13. Spalding SM, Amendoeira MR, Klein CH, Ribeiro LC. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in South of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38:173-7.
14. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363:1965-76.
15. Rey LC, Ramalho IL. Serovalence of toxoplasmosis in Fortaleza, Ceara, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999; 41:171-4.
16. Rorman E, Zamir CS, Rilks I, Ben-David H. Congenital toxoplasmosis--prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reprod Toxicol* 2006; 21:458-72.
17. Castilho-Pellosso MP, Falavigna DL, Araujo SM, Falavigna-Guilherme AL. [Monitoring of pregnant women with toxoplasmosis in Public Health Services]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38:532-3.



18. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:564–71.
19. Chabbert EL, L. Crobu, L. Comparison of Two Widely Used PCR Primer Systems for Detection of *Toxoplasma* in Amniotic Fluid, Blood, and Tissues. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1719–1722.
20. Foulon WP, JM. Srtay–Pederson, B. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:843–847.
21. Pelloux HG, MC. Angelici, H. A second European collaborative study on polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii*, involving 15 teams. *FEMS Microbiol* 1998; 165:231–237.
22. Guy EP, H. Lappalainen, M. Interlaboratory comparison of polymerase chain reaction for the detection of *Toxoplasma gondii* DNA added to samples of amniotic fluid. *Eur J Clin Microbiol* 1996; 15:836–839.
23. Press C, Montoya JG, Remington JS. Use of a single serum sample for diagnosis of acute toxoplasmosis in pregnant women and other adults. *J Clin Microbiol* 2005; 43:3481–3.
24. Munoz Batet C, Guardia Llobet C, Juncosa Morros T, et al. [Toxoplasmosis and pregnancy. Multicenter study of 16,362 pregnant women in Barcelona]. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:12–6.
25. Naessens A, Jenum PA, Pollak A, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period: A multicenter evaluation. *J Pediatr* 1999; 135:714–9.
26. Foudrinier F, Villena I, Jaussaud R, et al. Clinical value of specific immunoglobulin E detection by enzyme–linked immunosorbent assay in cases of acquired and congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1681–6.
27. Pietkiewicz H, Hiszczynska–Sawicka E, Kur J, et al. Usefulness of *Toxoplasma gondii* recombinant antigens (GRA1, GRA7 and SAG1) in an immunoglobulin G avidity test for the serodiagnosis of toxoplasmosis. *Parasitol Res* 2006.
28. Tanyuksel M, Guney C, Araz E, Saracli MA, Doganci L. Performance of the immunoglobulin G avidity and enzyme immunoassay IgG/IgM screening tests for differentiation of the clinical spectrum of toxoplasmosis. *J Microbiol* 2004; 42:211–5.
29. Mozzatto L, Procianny RS. Incidence of congenital toxoplasmosis in southern Brazil: a prospective study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003; 45:147–51.
30. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001684.
31. Petersen E, Schmidt DR. Sulfadiazine and pyrimethamine in the postnatal treatment of congenital toxoplasmosis: what are the options? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003; 1:175–82.
32. Peyron F, Wallon M. Options for the pharmacotherapy of toxoplasmosis during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2:1269–74.
33. Jara M, Hsu HW, Eaton RB, Demaria A, Jr. Epidemiology of congenital toxoplasmosis identified by population–based newborn screening in Massachusetts. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1132–5.
34. Meeting. The VIIIth International congress on Toxoplasmosis. *Microbes Infect* 2006; 8:1979–1983.
35. Peña JC, J. Gatti, R. Normas de Atención Materno Infantil. Ministerio de Salud Pública. Uruguay, 1999:19–26.
36. Remington J, Montoya J. Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47:554–66.



# Nuevas evidencias en VIH: hacia una auténtica prevención

Dres. Susana Cabrera<sup>1</sup>, Zaida Arteta<sup>2</sup>, Víctor Piriz<sup>3</sup>

1. Docente Colaborador Calificado, Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Prof. Adj. Clínica Médica B. UdeLaR. 2. Asistente de Cátedra de Enfermedades Infecciosas. UdeLaR. 3. Especialista en Gestión de Servicios de Salud. Estudiante de Maestría en Gestión de Servicios de Salud.

Se estima que al año 2008 el número de personas viviendo con VIH/SIDA (PVVS) en el mundo ascendía a 33.4 millones (31.1–35.8 millones); 2.7 millones (2.4–3 millones) de nuevas infecciones y 2 millones de muertes relacionadas al SIDA (1.7–2.4 millones) se produjeron en ese año. Este número en aumento de PVVS (20% más que en el año 2000) se atribuye al impacto de la accesibilidad creciente al tratamiento antirretroviral (TARV). Globalmente, el número de nuevas infecciones es claramente descendente, 30% menos que en el año 1996. Se ha estimado que 430.000 nuevas infecciones se producen en niños y predominantemente por transmisión vertical. Esta cifra es 18% menor que en el año 2001 y resultado del incremento en la cobertura en TARV a embarazadas para prevenir la transmisión madre-hijo.<sup>(1)</sup>

El acceso a la TARV ha sido sustancialmente incrementado en países de bajos y medianos recursos, aumentando más de 10 veces entre los años 2003 y 2008. En países de mayores recursos donde la TARV está ampliamente disponible, ésta ha tenido un extraordinario impacto en la mortalidad relacionada al SIDA. La cohorte CASCADE (23 cohortes de Europa, Australia y Canadá) recientemente reportó que el exceso de mortalidad en VIH respecto a la población general disminuyó de 40.8 por 100 personas-año antes de la disponibilidad de TARV altamente activa (1996) a 6.1 por 100 personas-año en el período 2004–2006.<sup>(2)</sup> Se ha reportado un incremento significativo en la expectativa de vida, así para un hombre de 35 años con SIDA en el año 1996, la expectativa de vida era de 10.8 años y pasó a ser en 2004 de 20.9 años.<sup>(3)</sup> Esta reducción en la mortalidad ha contribuido al aumento en la prevalencia del VIH/SIDA

en países ricos. Como consecuencia de la mayor accesibilidad al TARV en países de bajos-medios recursos, también se confirma una disminución en la mortalidad tanto en adultos como en niños hijos de madres VIH y prolongación en la supervivencia en las PVVS.<sup>(4–6)</sup>

Adicionalmente al efecto sobre la mortalidad se ha planteado que la TARV podría contribuir al descenso de la incidencia del VIH a través de la reducción de la carga viral impactando sobre las tasas de nuevas infecciones. Un reciente metaanálisis sugiere que las tasas de transmisión desde PVVS bajo TARV es aproximadamente 0.5 por 100 personas-año, mientras que esta tasa se situaría en 5.6 por 100 personas-año en PVVS sin TARV.<sup>(7)</sup> Estudios ecológicos demuestran una relación inversa entre la incidencia de nuevas infecciones VIH y la cobertura de TARV, mientras que modelos matemáticos sugieren que aumentar el tamizaje y tratar las nuevas infecciones podrían reducir las tasas de nuevas infecciones en un 30% a los 5 años.<sup>(8–10)</sup>

## ¿PREVENCIÓN VS. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL?

Por mucho tiempo ha existido un debate inútil sugiriendo una dicotomía entre tratamiento y prevención, sin embargo, cada vez es más claro que existe un nexo entre tratamiento y prevención y crear una división entre los programas de prevención y tratamiento es tanto inadecuado como contraproducente.

El compromiso inicial sobre acceso universal al TARV incluyó un enfoque del tratamiento como un medio para disminuir la morbilidad asociada al SIDA y su mortalidad, con un enfoque separado de prevención como una serie

de medidas dirigidas a impactar sobre las conductas de riesgo para disminuir las tasas de transmisión del VIH.

El escalamiento en el tratamiento además del beneficio individual ha demostrado tener múltiples beneficios a nivel de la sociedad en su conjunto y en los sistemas de salud mientras que prolonga la expectativa de vida y retiene individuos activos en la fuerza de trabajo. En los últimos 5 años ha quedado claro que el beneficio de extender el tratamiento va más allá de salvar vidas: el TARV juega un rol central en disminuir la transmisión del VIH y como resultado el valor del compromiso original del acceso universal ha aumentado extraordinariamente.

Organizaciones internacionales proponen a la TARV como parte de una estrategia combinada de prevención que acompañe intervenciones en el comportamiento, estructurales, biomédicas y comunitarias. Sin embargo, la decisión de implementar el aumento de la capacidad de TARV requiere esfuerzos económicos no despreciables en países de escasos recursos. Para hacer que esta estrategia sea viable y sostenible es necesario implementar una serie de medidas que contribuyan a crear el mejor escenario para asegurar su éxito.<sup>(11)</sup>

## DIAGNÓSTICO TEMPRANO

Dado que el mayor beneficio del TARV se observa con su implementación temprana logrando una recuperación inmunológica completa y sostenida, claramente se visualiza que los esfuerzos deberán estar destinados, al diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y de calidad, asociados con un programa eficiente en fortalecer la adherencia.

La realidad mundial, a la que no escapa Uruguay, muestra que los indi-



viduos con infección por VIH tienden a diagnosticarse tardíamente, muchas veces en estadios avanzados de su infección, por lo que la recomendación del inicio temprano del TARV pocas veces es aplicable. Un estudio multicéntrico de cohorte reportó que la mediana de CD4, en países desarrollados, permaneció estable entre 2003 y 2005 en valores entre 150 y 200 CD4/mL al inicio del TARV, situándose esta cifra en países pobres entre 50 y 100 CD4/mL.<sup>(12)</sup> En Uruguay datos de una cohorte de PVVS que iniciaron TARV entre los años 2001 y 2004, la media de CD4 de inicio fue de 181 células/mL, sin mostrar diferencias significativas por año de inicio.<sup>(13)</sup>

El inicio tardío del TARV es en gran parte explicado porque una gran proporción de diagnósticos de infección VIH se realiza en etapas avanzadas de inmunodepresión. La mayoría de los estudios definen como “presentadores tardíos” a aquellos individuos cuyo diagnóstico de infección por VIH se realiza con un nivel de CD4 menor a 200 células/mL o con una condición definitoria de SIDA al momento de la presentación o en el primer año de realizado el diagnóstico. La proporción de individuos que se presentan en etapas tardía es variable pero oscila entre 30% y 50% en países desarrollados y la mayor parte de ellos ha sido diagnosticada por la consulta por síntomas relacionados a la infección por VIH.<sup>(14-16)</sup>

En Uruguay, un estudio que incluyó una cohorte de 192 individuos con diagnóstico de infección por VIH durante el año 2007, 55% correspondieron a diagnóstico tardío, definido como un recuento inicial de CD4 menor o igual a 200 células/mL y sintomáticos (síntomas B y C). El 30% de la población tuvo una enfermedad oportunista en el primer año del diagnóstico y en 14.5% esta enfermedad se presentó al diagnóstico.<sup>(17)</sup> Un hallazgo interesante es que la media de CD4 al diagnóstico de VIH en la toda la cohorte fue significativamente menor respecto a la población de mujeres cuyo diagnóstico se realizó en el embarazo,  $293 \pm 278$  células/mL vs.  $604 \pm 261$  células/mL ( $p < 0.01$ ). La implementación del test de VIH durante el embarazo genera una oportunidad de diagnóstico temprano en nuestro país donde la tasa de embarazos controlados es muy alta. Identificar situaciones que permitan (al

igual que el embarazo) implementar la realización de test diagnósticos es prioritario para avanzar hacia la meta de un diagnóstico temprano de la infección por VIH.

La historia natural de la infección por el VIH se caracteriza por un largo período de infección asintomática hasta que aparecen manifestaciones clínicas que conducen finalmente al diagnóstico. Ese período variable (entre 5 y 10 años) de desconocimiento del estatus de infectado determina un riesgo elevado de transmisión de la infección. Se ha estimado que el riesgo de transmisión es 3.5 veces mayor desde individuos que desconocen su infección respecto a los que la conocen.<sup>(18)</sup> La población que desconoce su estatus de infectado es la que contribuye a la mayor proporción de nuevas infecciones. De hecho el reconocimiento de la infección permite realizar intervenciones efectivas en las conductas de riesgo para reducir la transmisibilidad. Diversas barreras de índole psicológica, social y cultural han sido descritas para la realización del test por iniciativa individual. La posibilidad de un resultado positivo genera temor a la discriminación y exclusión social. Por otra parte, no se reconoce el beneficio de un resultado positivo, creencia que deriva de la percepción del VIH como una infección grave y mortal y el desconocimiento generalizado, incluso dentro del personal de salud, del impacto de la TARV sobre la sobrevivencia y calidad de vida.

### EXPANSIÓN DE LA REALIZACIÓN DE TEST DIAGNÓSTICOS DE VIH

La indicación de realización de los test diagnósticos en VIH tradicionalmente ha sido dirigida por la percepción del riesgo de infección y por la presentación clínica sugestiva. Una valoración de la realización de test de VIH en EUA en los departamentos de emergencia en el período 1993-2005 encontró una tasa de test realizados de 3.2/1000 visitas (6% positivos).<sup>(19)</sup> Los CDC (*Centers for Diseases Control and Prevention*) basados en que el VIH aún se diagnostica tardíamente en EUA, que aproximadamente un 25% de infectados permanece sin diagnosticar y que, aunque con tasas bajas, continúa ocurriendo transmisión

vertical, establece una serie de recomendaciones para aumentar el tamizaje.<sup>(20)</sup> En ellas se propone una estrategia denominada “opt-out”, o testeo con exclusión voluntaria, donde el test forme parte de la rutina realizada a todo individuo entre 13 y 64 años que tome contacto con el sistema de salud, al que se le informa su realización y se excluye sólo si éste se niega explícitamente. En esta estrategia no se recomienda realizar medidas que puedan obstaculizar la realización del test como un consentimiento informado aparte, o extensas intervenciones en consejería. Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha realizado recomendaciones similares.<sup>(21)</sup>

Se ha argumentado que la consejería asociada al test de VIH de tamizaje podría ser de mala calidad y por lo tanto tener poco impacto cuando ésta es realizada desde el médico con sobrecarga asistencial y escasa formación en el tema. Sin embargo, las intervenciones en el comportamiento han demostrado beneficios tanto en quienes se diagnostican con infección por VIH como en aquellos que resultan negativos.<sup>(22,23)</sup> Por lo tanto, se deben buscar estrategias de consejería efectivas con participación de PVVS y organizaciones con base comunitaria, con formación y habilidades en la temática.

Algunos autores proponen que la implementación sistemática de pruebas de tamizaje en VIH cada 5 años en población general y en grupos de riesgo tendrían una relación costo-efectividad mayor que la implementación de *screening* de cáncer de mama, diabetes y cáncer de colon aún en regiones de baja prevalencia de infección no diagnosticada.<sup>(24)</sup>

Un aspecto crucial a considerar antes de la implementación de una política de promoción de test de VIH es disponer de un sistema de salud preparado para la captación y continuidad en la atención de calidad, lo que significa contar con equipos de salud multidisciplinarios entrenados en asistencia médica, sico-social, apoyo de adherencia, etc.

Existen numerosas evidencias de las dificultades en obtener atención de calidad con cumplimiento de objetivos de control y terapéuticos en otras enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión arterial. Estas dificultades

pueden ser aún mayores en una infección emergente donde vertiginosos avances en su conocimiento se han sucedido en pocos años, determinando que exista una escasa formación curricular en las diferentes disciplinas del área de salud.

### ESTRATEGIA INTEGRADA DE DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE VIH Y TARV

Dos estrategias no excluyentes para maximizar el beneficio del TARV como herramienta de prevención se han propuesto.

1. Test y tratamiento universal (UTT: "Universal Test and Treat"): el objetivo es testear regularmente a toda la población e iniciar TARV en los diagnosticados VIH.
2. Buscar y tratar ("seek and treat"): el objetivo es maximizar la realización del test e iniciar TARV según las recomendaciones de las guías de TARV.

El segundo enfoque parece ser el primer paso necesario antes de una estrategia más universal como el UTT, enfocando los recursos de TARV en aquellos que más los necesitan. Iniciar TARV con niveles iguales o menores a 350 CD4/mL (siguiendo las recomendaciones de la OMS) se ha estimado que podría reducir la incidencia de nuevas infecciones VIH en 30% en los 5 años siguientes.

El cómo "buscar" requiere definir la población a quienes necesariamente debe ofrecerse el test. Sí bien en epidemias concentradas, como la nuestra, se identifican grupos de riesgo en base a prevalencias elevadas de infección (mayor a 5%), la identificación de la vía heterosexual como la vía prevalente y crecientemente involucrada en la transmisión así como la feminización de la epidemia (relación hombre/mujer: 2:1), hace necesario ampliar la población blanco para la realización del test, minimizando las oportunidades perdidas.

La realización sistemática de test diagnóstico en el embarazo, así como la realización de pruebas rápidas en aquellas gestantes que se presentan en trabajo de parto sin controles durante el embarazo, es una estrategia prioritaria ya implementada en Uruguay. Sin dudas es una de las oportunidades más impac-

tantes donde la indicación de TARV para profilaxis de la transmisión madre-hijo permite la reducción de la tasa de transmisión a menos del 1%. El TARV implementado tempranamente (requiere de la captación precoz del embarazo) sumado a la cesárea y fórmulas sustitutivas de la lactancia, permite imaginar como posible un escenario de no transmisión madre-hijo.

Otras oportunidades son la realización de test diagnósticos en: individuos con infecciones de transmisión sexual, tuberculosis, individuos que pertenecen a grupos de elevada prevalencia (trabajadores sexuales, consumidores de drogas de abuso, hombres que tienen sexo con hombres, población carcelaria). La búsqueda de contactos (parejas sexuales) en recientemente notificados es una estrategia con la que se cuenta experiencia en algunos sitios con programas bien diseñados de "extensión del test". Entre quienes son diagnosticados de infección VIH en estas circunstancias, sus niveles de CD4 son significativamente mayores a la media de los casos índice.<sup>(25)</sup>

La capacitación del equipo de salud con la incorporación de la historia sexual en la historia clínica, entrenamiento para reconocer cuadros clínicos compatibles con primoinfección sintomática y la identificación de signos y síntomas que pueden ser atribuibles a infección por VIH, permitiría disminuir las oportunidades perdidas.

Sin duda el escenario más complejo es el comprendido por aquella población tradicionalmente no considerada de "riesgo". Es aquí donde la aplicación de la estrategia "opt-out" se transformaría en la incorporación del test de VIH como una rutina de tamizaje. Pero, sí bien el VIH/SIDA debe ser considerado una infección/enfermedad crónica y su tamizaje es costo-efectivo, su diagnóstico aún hoy conlleva una gran carga de estigmatización con impactos a nivel psicológico, familiar y social, donde la confidencialidad debe estar asegurada. En contraparte, la expansión del test es una necesidad que urge para lograr una captación más temprana de los infectados y disminuir la transmisibilidad.

Los esfuerzos para la expansión del test de VIH deben acompañarse de una atención integral de calidad. Los sistemas que no atienden al problema de

una manera integral apostando a la calidad y a la contención verdadera, con programas de atención que tengan en cuenta los aspectos biológicos, sociales y de salud mental, han demostrado que no modifican el curso de la enfermedad individualmente ni tampoco disminuyen la progresión de la epidemia.

En resumen, el VIH/SIDA es una epidemia con características excepcionales que demanda una respuesta excepcional. Mucho se ha avanzado en corto tiempo pero, aún así, el diagnóstico y tratamiento específico continúan siendo tardíos. En ausencia de una vacuna o tratamiento curativo, la prevención y acceso al TARV son las mejores opciones disponibles para revertir la epidemia.

### Bibliografía

1. AIDS epidemic update. December 2009. Disponible en: [www.who.int/hiv/data/en/index.html](http://www.who.int/hiv/data/en/index.html) Accedido en marzo 2010
2. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA* 2008; 300: 51-9
3. Walensky RP, Paltiel AD, Losina E, et al. The survival benefits of AIDS treatment in the United States. *J Infect Dis* 2006; 194: 11-9
4. Kilsztajn S, Lopes ES, do Carmo MS, Rocha PA. Improvement in survival among symptomatic AIDS patients by exposure category in Sao Paulo. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 342-7
5. Mermin J, Were W, Ekwaru JP, et al. Mortality in HIV-infected Ugandan adults receiving antiretroviral treatment and survival of their HIV-uninfected children: a prospective cohort study. *Lancet* 2008; 371 (9614): 752-9
6. Bussmann H, Wester CW, Ndwapi N, et al. Five-years outcomes of initial patients treated in Botswana's National Antiretroviral Treatment Program. *AIDS* 2008; 22: 2303-11
7. Attia S, Egger M, Muller M, et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009; 23: 1397-404
8. Montaner J, Hogg R, Wood E, et al. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet* 2006; 368: 531-6
9. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009; 373: 48-57
10. Lima VD, Johnston K, Hogg RS, et al. Expanded access to highly active antiretroviral therapy: a potentially powerful strategy to curb the growth



- of the HIV epidemic. *J Infect Dis* 2008; 198: 59-67
11. Ruiz Pérez I, Orly de Labry A, López Ruz M. Estado clínico, adherencia al TARGA y calidad de vida en pacientes con infección por el VIH tratados con antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(10): 581-5
  12. Egger M. Outcomes of ART in resource-limited and industrialized countries. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 62
  13. Cabrera S, Librán M, Salaberryborda A, Perna A, Estevez A, Medina J, Savio E. Uruguayan Cohort of HIV-1-Infected Patients on First Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). XVII International AIDS Conference. 3-8 Agosto, 2008. México. Abstract TUPE0101
  14. CDC. Cases of HIV infection and AIDS in the United States, 2004. HIV/AIDS Surveillance Report 2005; 16: 16-45
  15. CDC. Missed opportunities for earlier diagnosis of HIV infection-South Carolina, 1997-2005. *MMWR Morb Mort Wkly Rep.* 2006; 55: 1269-72
  16. Borghi V, Girardi E, Bellelli S, et al. Late presenters in an HIV surveillance system in Italy during the period 1992-2006. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49: 282-86
  17. Cotelo A, Cabrera S, Savio E. Situación epidemiológica y etapa diagnóstica de la infección por VIH en el Uruguay durante el año 2007. I Congreso Uruguayo de Infectología. 2-3 octubre 2009. Montevideo. Abstract 006
  18. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS* 2006; 20: 1447-50
  19. Hsieh YH, Rothman RE, Newman-Toker DE, Kelen GD. National estimation of HIV serology testing in US emergency departments 1993-2005: baseline prior to the 2006 Centers for Disease Control and Prevention recommendations. *AIDS* 2008; 22: 2127-34
  20. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep.* 2006; 55 (RR-14): 1-17
  21. UNAIDS and WHO, Guidance on Provider-Initiated HIV Testing and Counselling in Health Facilities, May 2007. Disponible en: [www.who.int/hiv/pub/elines/9789241595568\\_en.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/elines/9789241595568_en.pdf) Accedido en: febrero 2010
  22. Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD, et al. Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: The Cochrane Library, Issue 1, Art. No. CD001230. DOI: 10.1002/14651858.CD001230.pub1
  23. Kamb ML, Fishbein M, Douglas JM Jr, et al. Efficacy of risk-reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases: a randomized controlled trial. Project RESPECT Study Group. *JAMA* 1998; 280: 1161-7
  24. Walensky RP, Freedber KA, Weinstein MC, Paltiel AD. Cost-effectiveness of HIV testing and treatment in the United States. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (Suppl 4): S428-S454
  25. Jordan WC. Reaching lost-to-care populations. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (Suppl 4): S275-80



# TBC multirresistente: una amenaza para el control de la tuberculosis

Dras. Karina Tengalia<sup>1</sup> y Virginia Antelo<sup>2</sup>

1. Postgrado de Infectología

2. Residente Cátedra de Enfermedades Infecciosas

La región de las Américas ha alcanzado importantes logros en el control de la Tuberculosis (TB) con la implementación exitosa de la estrategia DOTS/TAES (*Directly Observed Therapy, short courses/ Tratamiento Antituberculoso Estrictamente Supervisado*); lo cual ha permitido en algunos de los países alcanzar anticipadamente las metas de Desarrollo del Milenio. Sin embargo, en el 2004 de acuerdo a estimaciones de la OMS, se produjeron en la Región 370 mil nuevos casos y 53 mil muertes de tuberculosis, acaecidos especialmente en países pobres. Estas cifras resultan inaceptables en nuestros días cuando contamos con tratamientos eficaces que podrían evitar el sufrimiento y dolor que genera la tuberculosis.<sup>(1)</sup>

Las metas para el control mundial de la TB se han fijado en el marco de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) y a partir del año 2006 se implementa la estrategia Alto a la Tuberculosis (*The Global Plan to Stop TB, 2006–2015*), que provee guías para lograr expandir las actividades de control de la TB. Esta estrategia consta de 6 grandes componentes: 1) expandir y mejorar el DOTS; 2) hacer frente a la coinfección TB-VIH, así como a la **TB multirresistente**; 3) contribuir al fortalecimiento de los sistemas de salud; 4) involucrar a todo el personal de salud; 5) dar mayor capacidad de acción a los pacientes y las comunidades; 6) favorecer y promover las investigaciones.

Los objetivos de impacto propuestos para 2005 eran: detectar al menos el 70% de los nuevos casos con baciloscopias positivas en esputo y alcanzar el éxito terapéutico en el 85% de los casos detectados; para 2015 se propone disminuir a la mitad la prevalencia (respecto a 1990); para 2050, eliminar la TB como un problema de salud públi-

ca (1 caso/1.000.000 habitantes).<sup>(2,3)</sup> Si este plan fuera plenamente implementado se estima que en los próximos 10 años, 50 millones de pacientes podrían ser tratados incluyendo 800.000 con TB multirresistente. Unas 14 millones de vidas serían salvadas entre el 2006 y 2015. La implementación de las estrategias propuestas en este plan significan un gran costo económico mayormente financiado por organismos internacionales y requiere el compromiso de los gobiernos y autoridades sanitarias.<sup>(4)</sup>

En Uruguay en el año 1946 se creó la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa que se encarga del Programa Nacional de TB, la elaboración de pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención de la TB, es responsable del tratamiento supervisado de los pacientes así como la adquisición y distribución de la medicación, y finalmente de la recolección y análisis de la información epidemiológica.

Desde 1976 se aplica en nuestro país la estrategia de Tratamiento Antituberculoso Estrictamente Supervisado (TAES).

En 1993 la OMS declaró a la TB una emergencia mundial y estableció la estrategia DOTS, que en parte coincide con la estrategia TAES implementada desde muchos años antes en Uruguay.

La estrategia DOTS es más amplia que el concepto de tratamiento supervisado y comprende: compromiso de los gobiernos en la lucha antituberculosa, detección de casos tempranos por baciloscopias en pacientes que consultan espontáneamente por síntoma sugestivos, pauta terapéutica acortada y bajo supervisión directa, suministro regular e ininterrumpido de fármacos antituberculosos, sistema de registro y notificación que permita medir resultados individuales y poblacionales.

## EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

La incidencia de tuberculosis en el mundo en el año 2007 fue 9,27 millones de casos, la mayoría de esos casos se registraron en Asia (55%) y África (31%); en las regiones del Mediterráneo Oriental, Europa y Américas las cifras correspondientes fueron del 6%, 5% y 3%, respectivamente.

Los cinco países con mayor número de casos en 2007 fueron la India (2,0 millones), China (1,3 millones), Indonesia (0,53 millones), Nigeria (0,46 millones) y Sudáfrica (0,46 millones). De los 9,27 millones de casos incidentes registrados en 2007, se calcula que 1,37 millones (15%) eran VIH-positivos, de los cuales el 79% correspondió a la región de África, y el 11% a la región de Asia Sudoriental.

## EPIDEMIOLOGÍA EN LA REGIÓN

Para el año 2003, de acuerdo a estimaciones de la OMS, hubo 502.605 casos prevalentes, 370.107 casos nuevos de TB todas las formas y 53.803 muertes; con tasa de incidencia estimada para TB todas las formas 1 de 43 por 100.000 hab., con variaciones de 323 para Haití y menos de 5 por 100.000 hab. para Estados Unidos.

Diecisiete países presentaron tasas de incidencia estimada de TB todas las formas superiores al promedio de la Región, concentrando el 82% de los casos nuevos estimados y 43% de la población.<sup>(1)</sup>

## Epidemiología local

En el año 2007 hubo un total de 623 casos de tuberculosis (TB) corresponde a una tasa de 18,7 casos por 100.000 habitantes, 577 casos nuevos (tasa  $17,4 \times 10^{-5}$ , 92,6 %) y 46 recaídas ( $1,4 \times 10^{-5}$ , 7,4 %), en todas las localizaciones, confirma-





das y no confirmadas. Esto representa un aumento de 55 casos (9,7%) en relación a 2006.

### TUBERCULOSIS RESISTENTE AL TRATAMIENTO

La TB-MDR (multidroga resistente) es una forma específica de tuberculosis causada por los BAAR, resistentes por lo menos a la isoniazida y a la rifampicina. La TB-XDR (extremadamente multidroga resistente) presenta resistencia a isoniazida y rifampicina, sumando todos los tipos de fluoroquinolonas y a por lo menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina).<sup>(5)</sup>

La resistencia a los fármacos antituberculosos se divide en:

- a) Primaria: aquel paciente que tiene resistencia a uno o más fármacos anti-BK y que nunca estuvo expuesto a dichas drogas.<sup>(6)</sup>
- b) Adquirida: pacientes diagnosticados BK que inician el tratamiento y en la evolución se vuelven resistentes a una o más de dichas droga.<sup>(6)</sup>

Este problema de salud mundial se genera por la incorrecta aplicación de los programas de control de tuberculosis, así como por el uso de los fármacos disponibles en dosis y tiempos inadecuados. Se calcula que en 2007 hubo 0,5 millones de casos de TB multirresistente (TB-MR), el 85% de los cuales corresponde a 27 países (15 de ellos de Europa). Los cinco países con mayor número de casos de TB-MR son la India (131.000), China (112.000), la Federación de Rusia (43.000), Sudáfrica (16.000) y Bangladesh (15.000). A finales de 2008, 55 países y territorios habían notificado al menos un caso de TB ultrarresistente.<sup>(7)</sup>

La resistencia a drogas antituberculosas y específicamente la MDR en casos nunca antes tratados (resistencia a isoniazida y rifampicina), ha sido ampliamente estudiada en la región y representa un problema para el control de la tuberculosis. Los resultados de los estudios realizados hasta 2002 evidenciaron que la mayoría de los países presenta prevalencia de MDR-TB en casos nuevos, inferior a 3%, siendo los porcentajes más bajos de países con programas exitosos como Cuba, Chile, El Salvador, Uruguay y Venezuela. La ma-

yoría de los países registra porcentajes de MDR-TB primaria entre 1 y 2,9%; sólo cuatro países presentan prevalencia igual o superior al 3%: República Dominicana, Ecuador, Guatemala y Perú.

El porcentaje de curación de los casos con TB-MDR va del 50 al 80% y la TB-XDR es bajo en torno al 30%, influye en el resultado final exitoso el número de drogas a las que es resistente y el estado inmunitario del paciente.

Se estima que el 37% de los casos incidentes de tuberculosis y el 96% de los casos índices de TB-MDR no están siendo diagnosticados y tratados bajo la estrategia DOTS.<sup>(7)</sup>

**Tabla 1.**

**Sensibilidad a las drogas antituberculosas pacientes pulmonares bacilíferos sin tratamiento previo – URUGUAY 2001.**

Estudiados	273 (80.5%)
Sensibles	264 (96.7%) (IC95 93.6–98.6)
Resistentes	9 (3.3%) (IC95 1.6–6.4)
Isoniacida	2 (0.7%) (IC95 0.0–2.9)
Rifampicina	0 (0.0%) (IC95 0.0–1.7)
Etambutol	0 (0.0%) (IC95 0.0–1.7)
Estreptomina	5 (1.8%) (IC95 0.0–4.5)
Isoniacida + rifampicina	1 (0.4%) (IC95 0.0–2.3)
Isoniacida + estreptomina	1(0.4%) (IC95 0.0–2.3)

**Tabla 2.**

Resistencia	Fase inicial 3–4 meses (con cultivos negativos)	Fase continuación 18–24 meses
INH+R	AMG*+PZ+E+Et+FQ	E+Et+FQ
INH+R+E	AMG*+PZ+FQ+Et+Cs/PAS	FQ+Et+Cs/PAS
INH+PZ	AMG*+E+FQ+Et+Cs/PAS	FQ+Et+ E/Cs/PAS
INH+R+E+PZ	AMG*+FQ+Et+Cs/PAS**	Et+ FQ+Cs/PAS

INH: isoniazida

R: rifampicina

PZ: pirazinamida

E: etambutol

S: estreptomina

AMG: aminoglicósido (kanamicina, amikacina)

FQ: fluoroquinolona (ciprofloxacino, levofloxacino)

Et: etionamida

PAS: Ac. paraaminosalicílico

Cs: cicloserina

\*Si resistencia a aminoglicósidos sustituir por capreomicina.

\*\*Si intolerancia a alguno se podría sustituir por amoxicilina-ác.clavulánico, linezolid

### Opciones terapéuticas frente a bacilos multirresistentes

La duración mínima de tratamiento debe ser de 24 a 32 meses, iniciarse con al menos 5 drogas de las cuales 3 deben ser nuevas no manejadas hasta ese momento y de estas, dos deben ser bactericidas.<sup>(8)</sup>

### Pautas 2008 CHLA frente a bacilo MDR

Los planes a aplicar no deben ser inferiores a 18 meses, luego de negativizado el cultivo deben prolongarse 12 meses. El esquema propuesto cuando el bacilo es sensible al etambutol y a la estreptomina es: 2-6ESZFq/12-16Efq.<sup>(10)</sup>

El tratamiento de la tuberculosis X-MDR no está pautado lo guía el Neumólogo responsable de la CHLA de acuerdo a planes internacionales tomando como referencia el perfil de sensibilidad. (Tabla 2).

### Contactos

La conducta frente a un contacto con TB-MDR puede ser expectante o iniciar profilaxis durante 6 a 12 meses con:

- a) Pirazinamida 25–30 mg/kg día + ETB 15–30 mg/kg día.
- b) ETB 15–30 mg/kg día + ciprofloxacina 750 mg c/12 hs.

## ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DE LA MULTIRRESISTENCIA

En 1994 la OMS y La Unión pusieron en marcha el Proyecto Global de Vigilancia de Resistencia a Drogas Antituberculosas con los objetivos de evaluar y monitorear la prevalencia de resistencia utilizando metodología estandarizada.

Posteriormente, en 1999, frente a la evidencia de la amenaza que representa la MDR-TB<sup>(9)</sup>, la OMS conformó, bajo los auspicios de STOP TB el "Grupo de Trabajo de DOTS-Plus", y creó el Comité Luz Verde (CLV) para facilitar el acceso a drogas de segunda línea de bajo costo y calidad certificada, y brindar asesoría técnica para garantizar su uso racional en países de medianos o bajos ingresos.

Basándose en la evidencia de factibilidad, efectividad y costo-efectividad la OMS ha incorporado el manejo de MDR-TB dentro de la estrategia DOTS/TAES.

El Programa Regional siguiendo las directivas de la OMS ha impulsado la implementación del manejo integral de los casos MDR-TB en los países recomendando la aplicación de las siguientes estrategias y/o actividades de país:

- Fortalecer la estrategia DOTS/TAES (línea 1).

- Elaborar, implementar, expandir proyectos de manejo de la MDR-TB en áreas donde se esté aplicando la estrategia DOTS con buenos resultados.
- Identificar y corregir las causas de multidrogorresistencia en el país:
  - Garantizar la calidad de los medicamentos.
  - Fortalecer los laboratorios y los procedimientos de control de calidad de medicamentos.
  - Promover mecanismos que limiten la venta indiscriminada de medicamentos de primera y segunda línea.
  - Promover el uso de medicamentos combinados a dosis fija.
  - Utilizar el mecanismo de suministro de drogas de segunda línea y apoyo técnico del Comité Luz Verde.
- Fortalecer el sistema de vigilancia de la MDR-TB:
  - Monitorear sistemáticamente la resistencia a fármacos en los casos de fracaso terapéutico a esquemas I, que lo recibieron bajo supervisión.
  - Mantener la vigilancia de la resistencia a nivel regional promoviendo la realización de estudios nacionales en casos nuevos y casos previamente tratados.

## Referencias bibliográficas

1. Plan Regional de Tuberculosis 2006-2015. Organización Panamericana de la Salud. Programas Nacionales de Control de la Tuberculosis. Ministerios de Salud Pública. OMS.
2. World Health Organizations (WHO)/Stop TB Partnership. Actions for life. Towards a World free of tuberculosis. The Global Plan to Stop Tuberculosis 2006-2015. WHO/HTM/STB/2006.35. Geneva: WHO, 2006.
3. United Nations. Millennium Development Goals. Available at: <http://milleniumindicators.un.org/unsd/mi/migoals.asp>
4. Nunn P, Reid A, De Cock KM. Tuberculosis and HIV infection: The Global Setting. *J. Infect Dis* 2007; 196 (Suppl 1): S5-14.
5. Mandeep Jassal, William R Bishai. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 19-30.
6. World Health Organization (WHO). Guidelines for surveillance of resistance in tuberculosis. 4<sup>th</sup> ed. WHO/HTM/TB/2009.422.
7. OMS. Control mundial de la tuberculosis. Informe OMS 2009.
8. F. L. Lado Lado, R. García Ramos<sup>1</sup>, M. L. Pérez del Molino<sup>2</sup>, M. J. Ferreiro Regueiro, S. Maceda Vilariño, V. Túnez Bastida<sup>3</sup>. Tuberculosis resistente a fármacos. *Anales Medicina Interna (Madrid)* Vol. 21, N.º 4, pp. 190-196, 2004.
9. Global Disease Elimination and Eradication as Public Health Strategies. Bulletin of the World Health Organization. Supplement N.º 2 to volume 76, 1998.
10. Programa Nacional de Control de Tuberculosis. CHLA-EP, 2008. 4:7-8.





# Vacunas en adultos candidatos y receptores de trasplante de órgano sólido: un enfoque global

Dra. Graciela Pérez Sartori<sup>1</sup>, Dr. Julio César Medina<sup>2</sup>

1. Prof. Adj. Medic. Interna. Ex Asistente de la Cátedra de Enferm. Infecc. (UdeLaR). 2. Prof. Adj. de la Cátedra de Enferm. Infecc. (UdeLaR). Infectólogo del Programa de Trasplante Hepático. (Unidad BI Institucional de Enferm Hep. Complejas. Fac. Medic-Hosp. Militar)

En el receptor de trasplante de órgano sólido (TOS) aumenta la ocurrencia y severidad de enfermedades infecto-contagiosas; esto es debido a que los pacientes presentan comorbilidades, reciben terapia inmunosupresora y están en contacto con el sistema de salud. Las infecciones en este grupo de pacientes se asocian con aumento de mortalidad, rechazo y disfunción del injerto.

La inmunización activa es una estrategia útil para la prevención de las enfermedades infecciosas en este grupo de pacientes inmunosuprimidos que no debe ser olvidada. Para que esta estrategia alcance la mayor eficacia posible debe recordarse vacunar a los pacientes y también a quienes los rodean: el personal de salud que los asiste y sus familiares.

Analizaremos cuáles son las vacunas que deben o pueden recibir este grupo especial de pacientes: las vacunas del esquema habitual de vacunación para adultos, aquellas especialmente indicadas en ellos y las indicadas en caso de viajes a zonas de enfermedades endémicas.

Analizaremos también cuándo es el mejor momento para administrarlas y cuáles están contraindicadas. Señalaremos el momento óptimo, la dosis necesaria y si es necesario dosificar anticuerpos y dar booster.

## ¿CUANDO VACUNAR?

La respuesta inmunológica es menor en *end stage disease* (enfermedad renal crónica en etapa dialítica y en pacientes con hepatopatía crónica avanzada) y es menor aún en el paciente trasplantado. El peor período es durante los primeros 6 meses post trasplante en virtud de la mayor inmunosupresión que reciben.

Es decir que el mejor momento para

vacunar es antes del TOS, lo más precoz posible para de esa manera alcanzar mayor inmugenicidad, para poder dar vacunas vivas atenuadas que están contraindicadas luego del trasplante y para que la fiebre postvacunación no genere confusión. Dado que los 6 primeros meses post TOS es el peor período por mayor inmunosupresión; se recomienda recomenzar con las vacunaciones luego de ese período.

## VACUNAS INDICADAS

Se deben tener en cuenta las vacunas indicadas habitualmente a los adultos dentro del esquema de vacunación, las vacunas especialmente indicadas a este grupo por ser portadores de enfermedad crónica e inmunosuprimidos y la eventual necesidad de otras vacunas.

Las vacunas vivas atenuadas (VVA) están contraindicadas en el trasplante (BCG, polio oral, varicela, herpes

zoster, sarampión, rubéola, paperas y fiebre amarilla).

En la tabla 1 se presentan las vacunas indicadas o contraindicadas en los candidatos y receptores de TOS.

Nos referiremos a algunas vacunas en especial.

## Vacuna antigripal

La influenza tanto estacional como la nueva cepa pandémica A(H1N1) 2009 puede ser más grave en portadores de enfermedad renal o hepática crónica. Lo mismo sucede en el receptor de TOS. En ellos además la replicación viral es más prolongada por lo que existe más probabilidad de aparición de resistencia al oseltamivir. Durante el año 2009 se detectaron clusters en inmunodeprimidos internados (hematooncológicos, poliquimioterapia) de virus influenza con la mutación H275Y que confiere resistencia al oseltamivir pero no al zanamivir. Esto posiblemente fuera secundario a la

Tabla 1.

VACUNA	PRETRASPLANTE	POST TRASPLANTE
Gripe inactivada	Indicada anual	Indicada anual
Gripe viva atenuada	CONTRAINDICADA	CONTRAINDICADA
S. pneumoniae polisacárida	Indicada	Indicada
Hepatitis B	Indicada	Indicada
Hepatitis A	Indicada en hígado y/u otros FR	Indicada si FR
Varicela	Indicada si anticuerpos negativos	CONTRAINDICADA
Zoster	Indicada si anticuerpos positivos	CONTRAINDICADA
Td	Indicada	Indicada
Tdap	Indicada 1 dosis	Indicada 1 dosis
Fiebre amarilla	Si viaja a zona. endémica	CONTRAINDICADA
Rabia	Indicada si exposición	Indicada si exposición
HPV	Indicada en mujeres 9 a 26 a	Indicada en mujeres 9 a 26 a
Antimeningocócica	Si tiene indicación	Si tiene indicación

replicación más prolongada del virus y la mayor exposición al oseltamivir.

Además en estos pacientes la vacuna es menos eficaz.

La vacuna antigripal es una excelente oportunidad para proteger de la enfermedad y de sus complicaciones. Recordemos que la vacuna antigripal anual estacional es una vacuna trivalente compuesta por una cepa de virus influenza A (H1N1), uno A (H3N2) y una de influenza B. Los tres virus contenidos en las vacunas estacionales son representativos de los virus que circulan en la comunidad cada año. Anualmente se producen vacunas inactivadas inyectables y vivas atenuadas intranasales.

En 2009, con la aparición del virus pandémico se produjo además una vacuna monovalente con el nuevo virus pandémico en tres formas: viva atenuada, inactivada sin adyuvante (forma habitual) y una tercera inactivada con adyuvante.

Posteriormente la Organización Mundial de la Salud recomendó la incorporación del nuevo virus pandémico a la vacuna trivalente, sustituyendo a la cepa anterior A(H1N1) estacional.<sup>5</sup>

Este año en Uruguay estarán disponibles una vacuna monovalente con la nueva cepa pandémica y una trivalente inactivada conteniendo A/Perth/16/2009 (H3N2) virus, B/Brisbane /60/2008 virus y A/California/7/2009 (H1N1). Este último es el virus *resortante* del (H1N1) 2009 virus pandémico (Resolución MSP 2010)<sup>4</sup>

Lo ideal es que los pacientes en pre y post-trasplante reciban la vacuna trivalente conteniendo al virus pandémico.

Dado que la vacuna es menos eficaz en los pacientes trasplantados, es importante vacunar a quienes los rodean: familiares y personal de salud, para potenciar la eficacia creando una "barrera a la infección".

### Vacuna antineumocócica

La enfermedad neumocócica invasiva es más frecuente en TOS (28-36/1000 pacientes año).<sup>6</sup> La vacunación ha demostrado ser una estrategia útil, aunque es menos eficaz que en los inmunocompetentes.

Las vacunas antineumocócicas se basan en los polisacáridos capsulares: sólo polisacárida o conjugada con pro-

teínas. La única aprobada para uso en adultos es la vacuna polisacárida 23 valente. Conjugadas hay disponibles la heptavalente y la trece valente para uso en niños.

La vacuna polisacárida posee los 23 serotipos que más frecuentemente (85 a 90%) causan enfermedad grave y da además reacción cruzada a un 8% más. Previene infección invasiva (sepsis, meningitis), disminuye tasa de neumonía bacteriémica pero es poco efectiva para prevenir la neumonía. Evoca respuesta inmunitaria T independiente. Es menos inmunogénica en pacientes trasplantados y los títulos de anticuerpos caen antes.

Según recomendación del MSP y *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de EEUU, los pacientes portadores de síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica o receptores de trasplantes de órgano sólido o médula ósea deben recibir un booster o dosis de refuerzo a los 5 años de la primovacuna.

Se ha estudiado la vacunación secuencial con vacuna antineumocócica polisacárida y conjugada pero no se ha demostrado que esta estrategia mejore la efectividad de la vacunación.

### Vacuna de hepatitis B

La hepatitis B tiene un curso más rápido y peor en TOS. La vacuna da protección contra la infección transmitida desde el donante y además está indicada en

pacientes con enfermedad renal y hepática crónica y en el pretrasplante.

Se trata de una vacuna recombinante que contiene antígeno HBs. Su eficacia es menor en los pacientes en hemodiálisis y en pacientes trasplantados. Además los anticuerpos caen más rápidamente.

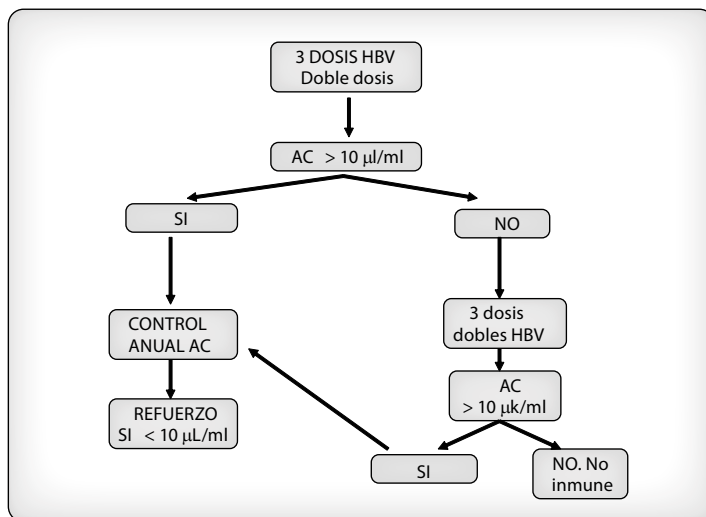
Se debe destacar que la dosis en el paciente en hemodiálisis o trasplantado es el doble que la requerida para el paciente adulto: 40 µg a los 0, 1 y 6 meses; dado que de esta manera se puede alcanzar mayor eficacia de la vacuna.

La respuesta en los pacientes en hemodiálisis es de 64%<sup>7,8</sup>

Se aconseja dosificar los anticuerpos entre el primer y tercer mes posterior a completar las tres dosis de vacunación. Si los anticuerpos son menores a 10 mU/ml se deben dar 3 dosis más.

En los sujetos inmunocompetentes se observa que los niveles de anticuerpos disminuyen luego de la vacunación, pero se mantiene la inmunidad por memoria inmunológica, por lo que en ellos no es útil dosificar los anticuerpos si pasaron más de 3 meses desde que se completó la inmunización. No se sabe qué sucede en los pacientes en hemodiálisis y trasplantados, pero se ha visto que no aparece infección por virus de hepatitis B si se mantienen los niveles de anticuerpos por encima de 10 mU/ml. Por ello se recomienda dosificar los anticuerpos anualmente y dar un refuerzo si caen por debajo de estos niveles.

Figura 1.



## Recomendaciones de la vacuna de hepatitis B <sup>1,2,3,4</sup> (Figura 1)

1. Dar la vacuna VHB lo más precoz posible (incluso antes de entrar a hemodiálisis).
2. Si está en hemodiálisis dar doble dosis.
3. Dosificar anticuerpos anti HBS al 1-3 meses post vacunación. Dar 3 dosis más si menor a 10 mU/ml.
4. Dosificar anticuerpos anti HBS anualmente en pacientes en hemodiálisis y post trasplante.

## Vacuna de varicela y vacuna de herpes zoster

El 90% de los receptores de TOS son seropositivos para virus varicela zoster, por lo que la varicela es rara en los trasplantados; pero si sucede puede ser devastadora. Por otro lado, la reactivación en forma de zoster es más frecuente en los adultos inmunosuprimidos como los receptores de TOS y puede ser más grave y diseminada.

Debido a esto es importante recabar, en la evaluación pretrasplante, el antecedente de varicela previa y obtener serología para varicela. De ser negativo, se deberá vacunar al candidato a TOS con la vacuna para varicela. Esta es una vacuna a virus vivo atenuado, por lo que está contraindicada en el post trasplante. Se aconseja administrar al menos 4 a 8 semanas previo al trasplante <sup>1,2</sup>.

Una nueva vacuna que contiene la misma cepa de virus vacunal que la vacuna de la varicela (Oka virus) pero con una potencia 14 veces mayor, ha sido aprobada en EUA para prevenir el herpes zoster y la neuralgia postherpética en los adultos mayores de 60 años. El *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) la recomienda para todos los adultos mayores inmunocompetentes <sup>9</sup>.

Si bien los estudios realizados con esta vacuna fueron exclusivamente hechos en adultos mayores de 60 años y no hay recomendación específica para su uso en menores de esta edad, se plantea su utilidad en aquellos individuos en los que se prevee que presentarán inmunosupresión posterior, como sucede en los candidatos a TOS. Varios autores plantean su uso en pretrasplante al menos 15 a 30 días antes dado que se trata de una vacuna a virus vivo atenuado <sup>1,2</sup>.

En los estudios realizados en adultos mayores se encontró que reduce el riesgo de desarrollar zoster en 51,3% y reduce el riesgo de neuralgia postherpética en 66,5% (para 30 días de dolor) y en 72,9% (para 182 días de dolor) <sup>9</sup>.

Esta vacuna aún no ha sido registrada en Uruguay.

En suma, se plantea realizar serología para varicela (HVZ) a todos los pacientes en la evaluación pretrasplante y si es negativa o positiva (HVZ) indicar la vacuna de la varicela, siempre y cuando no se anticipe el trasplante en menos de un mes.

## FAMILIARES Y/O CONVIVIENTES

Quienes conviven con los pacientes trasplantados pueden transmitirle enfermedades infectocontagiosas, o por lo contrario disminuirles el riesgo de presentarlas si se encuentran inmunizados. Pueden convertirse en aliados para reforzar el cerco alrededor de los pacientes.

Es aconsejable que los familiares y convivientes reciban anualmente la vacuna antigripal y que, de no haber presentado varicela, reciban esta vacuna. En cuanto a la vacuna de la varicela, es aconsejable que no tengan contacto estrecho con el trasplantado los días posteriores de recibirla, porque es posible un pequeño riesgo de contagio por tratarse de una vacuna a virus vivo atenuado.

Por otro lado pueden recibir todas las vacunas indicadas para su grupo etario con excepción de la polio oral que puede transmitirse al trasplantado. Es conveniente que los niños que conviven con un paciente inmunosuprimido reciban la polio inyectable inactivada.

En cuanto a la vacuna del rotavirus, también existe riesgo de contagio por las materias fecales del niño, por lo que es aconsejable que no haya contacto estrecho luego de que el niño reciba dicha vacuna.

## VACUNACIÓN DEL PERSONAL DE SALUD

El personal de salud tiene contacto directo con los pacientes y puede adquirir y transmitir enfermedades. Es frecuente que concurren a trabajar con enfermedad leve que luego transmiten

a los pacientes. Se ha visto que el 23% del personal de salud tiene evidencia serológica de infección por influenza luego de una estación leve de influenza; pero el 59% no se dió cuenta que la presentó y el 28% estuvo asintomático.

Es así que la inmunidad del personal de salud es esencial para prevenir enfermedades en los programas de control de infecciones hospitalarias, pero lamentablemente la tasa de vacunación es baja. Las vacunas indicadas para quienes trabajan en una Unidad de Trasplante son la antigripal anual, hepatitis B y varicela (para quienes no la presentaron previamente).

## Bibliografía

- 1) Chow J and Joav G. Vaccination of Solid Organ Transplantation Candidates. *CID* **2009**; 49: 1550-6
- 2) Dazinger-Isakov L and Kumar D. Guidelines for vaccination of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *American Journal of Transplantation* **2009** (S4) 258-262
- 3) <http://www.cdc.gov/h1n1flu/immunosupresion/index.htm>
- 4) [www.chlaep.org.uy](http://www.chlaep.org.uy) Vacunación contra influenza pandémica A(H1N1) 2010
- 5) [www.who.int/crs/disease/influenza/recommendations2010south/en/index.html](http://www.who.int/crs/disease/influenza/recommendations2010south/en/index.html)
- 6) Fiorante S, Lopez Medano F, Ruiz Contreras J, Aguiar J.M. Vacunación frente al *Streptococcus pneumoniae* en sujetos portadores de un trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2009**; 27(10):589-92
- 7) Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* **2004**; 351:2832-8
- 8) Guidelines for Vaccinating Kidney Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease. *CDC* June **2006**
- 9) [www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr) Prevention of herpes zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). June 6, **2008**/vol57/RR-5



# Caso Clínico 1.

**Coordinador: Dr. Julio Medina**

Prof. Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

**Responsable: Dra. Jimena Prieto**

Residente de Medicina. Pasante de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas

- Paciente de 36 años, sexo femenino.
- Sin AP a destacar.
- MC: fiebre de 30 días de evolución. Lesiones hiperpigmentadas. No confluentes. No pruriginosas. Sin aparente compromiso mucoso, localizadas en cara y dorso. Niega otro signo o síntoma.
- Examen físico: lúcida, buen estado general, eupneica, TAx. 37,8°C axilar.  
PyM: lesiones hiperpigmentadas en cara y dorso, no confluentes, ovaladas, algo sobreelevadas. Sin compromiso de mucosas.  
Resto del examen físico normal.



## Paraclínica

- Hemograma:
  - GB: 1400
  - LINF: 300
  - Hb: 11,8
  - PLT: 320.000
- HIV: POSITIVO.
- VES: 95
- TAC TX-ABD-PELVIS: normal.
- FBC con LBA ( BACTERIAS, HONGOS, MICOBACTERIAS) Sin desarrollo.
- PPD: 0 mm.

En suma: 33 años, VIH positivo de reciente diagnóstico, que se presenta con fiebre de un mes de evolución y lesiones cutáneas como las descritas.

¿Cuál es su planteo diagnóstico?

¿Qué examen solicitaría para confirmar su diagnóstico?

¿Cuál sería el tratamiento de elección?

**Respuesta:** en el próximo número de la Carta Infectológica.



# 9ª Jornadas de Antimicrobianos

Catedra de Enfermedades Infecciosas  
Prof. Dr. Eduardo Savio Larriera

**Hotel NH Columbia**  
**Viernes 30 de julio de 2010**  
14.30 a 19.30 hs

Destinado a médicos generales, postgrados y residentes de infectología, medicina interna, medicina intensiva

COORDINADOR

**Prof. Adj. Dr. Julio Medina**



## Programa

- 14.30 | Apertura, Prof. Dr. Eduardo Savio
- 14.45–15.15 | **Mecanismos de resistencias en bacilos Gram negativos multirresistentes y Pan resistentes.** Análisis de antibiogramas con votación del público y exposición final. Prof. Agdo. Dr. Rafael Vignoli
- 15.15–15.45 | **Epidemiología y perfil de sensibilidad de los bacilos Gram negativos multirresistentes y Pan resistentes aislados de muestras clínicas.** Dra. Verónica Seija
- 16.00–16.30 | **Ertapenem ¿Cuándo estaría indicado?** Prof. Adj. Dra. Graciela Pérez Sartori

Descanso: 16.30–16.45

- 17–17.25 | **Imipenem y meropenem. ¿Cuándo usarlos en forma empírica?** Prof. Adj. Dra. Zaida Arteta
- 17.25–17.50 | **Polimixina B. ¿El último recurso para BGN Pan resistentes en Uruguay?** Prof. Adj. Dra. Mariela Breijo
- 17.50–18.15 | **¿Qué hacer frente a los BGN resistentes a la polimixina B?** Asistente Dra. Daniela Paciel

Descanso: 18.15–18.30

- 18.30–19.30 | **Conferencia:**  
**¿Por qué son importante los modelos farmacocinético/farmacodinámicos (PK/PD) en la clínica?**  
Conferencista: Dr. Marcelo Galas. Moderador: Dra. Susana Cabrera. Comenta: Dra. Cristina Bazet

## DOCENTES

Prof. Agda. Dra. Cristina Bazet, Prof. Agdo. Dr. Rafael Vignoli, Prof. Adj. Dra. Susana Cabrera, Prof. Adj. Dra. Graciela Pérez Sartori, Dra. Verónica Seija, Prof. Adj. Dra. Zaida Arteta, Prof. Adj. Dra. Mariela Breijo, Asistente Dra. Daniela Paciel, Dr. Marcelo Galas, Servicio Antimicrobiano, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI)

Finalizadas las Jornadas se ofrecerá un *cocktail* en celebración del **Día del Infectólogo.**

**Costo: \$ 300**, Inscripción en **Secretaría de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.**

Tel/Fax: (598 2) 487 6981, E-mail: clinfec@fmed.edu.uy, o en NH Columbia.

CUPOS LIMITADOS

*Auspician:*

Asociación Panamericana de Infectología (API)  
Sociedad de Infectología Clínica del Uruguay (SICU)  
Sociedad Uruguaya de Medicina Intensiva (SUMI)