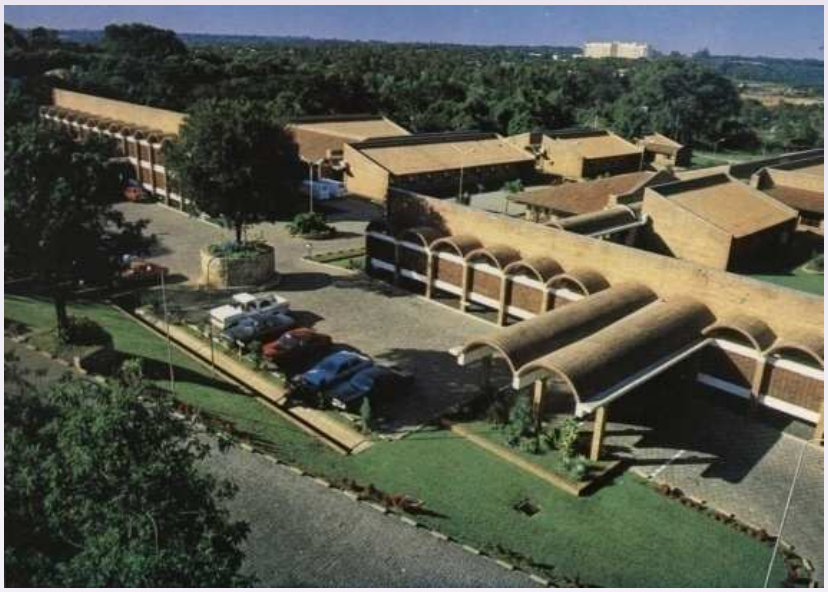
ISSN 1996-3696
Diciembre 2009
Volumen 4 – Número 2

Revista *del* Instituto *de* Medicina Tropical

Asunción - Paraguay



© 2009
Revista del Instituto de Medicina Tropical
ISSN 1996-3696
Asunción – Paraguay

Tirada semestral

Versión electrónica disponible en:
www.imt.edu.py/

Revista *del* Instituto *de* Medicina Tropical
Asunción - Paraguay

Dr. Oscar Merlo Faella
Director General

Dra. Nidia Mendoza
Directora Médica

Prof. Dr. Antonio H. Arbo Sosa
Editor

Gabriela Sanabria
Secretaria de Edición

[COMITÉ EDITORIAL]

Dr. Gustavo Aguilar
Dr. Silvio Apodaca
Dr. Gustavo Benítez
Dra. Nidia Cáceres de Mendoza
Dr. Carlos Kunzle
Dra. Dolores Lovera
Dra. Rosa Mayor
Dra. Cristina San Miguel

[CONSEJO EDITORIAL]

Prof. Dr. Salvador Addario
Dr. Nicolás Aguayo
Dr. Iván Allende
Prof. Dr. José Bellasai
Dr. Enrique Courselles
Prof. Dra. Ana Campuzano de Rolón
Prof. Dr. Esteban Grassi
Dr. Adolfo Galeano
Dr. Fernando Hamuy
Dr. Juan Domingo Maciel
Dr. Julio Manzur
Dra. Celia Martínez de Cuellar
Dr. Adolfo Morínigo
Dr. Duillo Núñez
Prof. Dr. Carlos Ramírez Boettner
Prof. Dr. Osvaldo Real
Prof. Dr. Roger Rolón
Dr. Víctor Salinas
Dra. Gloria Samudio
Prof. Dra. Ramona Valdez

Institute of Tropical Medicine

Publication of Institute of Tropical Medicine

Department of Public Health and Social Well-being

Asunción - Paraguay

Vol. 4 December, 2009 Nº 2

C O N T E N T

Editorial

05 **New levels of cutting of the minimum inhibitory concentration of antibiotics and Streptococcus pneumoniae**
Antonio Arbo

Original Articles

07 **Cytomegalovirus infection in AIDS patients**
Raquel Alarcón, Raquel Arredondo, Stela Samaniego, Aurelia Taboada, Gustavo Benítez

14 **Correlation of serotypes, antimicrobial sensitivity and resistance in children with invasive infections by *Streptococcus pneumoniae* in a reference center of Asuncion - Paraguay. Review 6 years.**
Gabriela Sanabria, Soraya Araya, Gustavo Chamorro, Dolores Lovera, Antonio Arbo

Clinic cases

26 **Donovanosis**
Aníbal Espínola, Stela Samaniego, Aurelia Taboada, Gustavo Benítez

31 **Paracoccidiodomycosis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome**
Isidro Insfrán, Analía Penayo, Aurelia Taboada, Gustavo Benítez

36 Instruction for authors

Magazine of the Institute of Tropical Medicine (ISSN 1996-3696) is a magazine of half-yearly publication, free distribution published by the Institute of Tropical Medicine. Inaugural number published on December 15, 2007. Address for correspondence and subscription Avda. Venezuela almost Florida. Tel/Fax. (+595 21) 292 164. Asunción - Paraguay. Carried photo: Institute of Tropical Medicine

Revista del **Instituto** de **Medicina Tropical**
Publicación del Instituto de Medicina Tropical
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Asunción - Paraguay
Vol. 4 Diciembre 2009 Nº 2

C O N T E N I D O

Editorial

05 **Nuevos niveles de corte de la concentración inhibitoria mínima de antibióticos y Streptococcus pneumoniae**
Antonio Arbo

Artículos Originales

07 **Infección por citomegalovirus en Pacientes con SIDA**
Raquel Alarcón, Raquel Arredondo, Stela Samaniego, Aurelia Taboada, Gustavo Benítez.

14 **Correlación de serotipos, sensibilidad y resistencia antimicrobiana en niños con infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en un centro de referencia de Asunción – Paraguay. Revisión de 6 años.**
Gabriela Sanabria, Soraya Araya, Gustavo Chamorro, Dolores Lovera, Antonio Arbo.

Casos Clínicos

26 **Donovanosis**
Aníbal Espínola, Stela Samaniego, Aurelia Taboada, Gustavo Benítez

31 **Paracoccidiodomicosis en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida**
Isidro Insfrán, Analía Penayo, Aurelia Taboada, Gustavo Benítez.

36 Instrucción para autores

Revista del Instituto de Medicina Tropical (ISSN 1996-3696) es una revista de publicación semestral de distribución libre y gratuita publicada por el Instituto de Medicina Tropical. Número inaugural publicado el 15 de diciembre de 2007. Dirección para correspondencia y suscripción Avda. Venezuela casi Florida. Tel/Fax. (+595 21) 292 164. Asunción - Paraguay.
Foto portada: Instituto de Medicina Tropical
Los trabajos y opiniones que se publican en la revista son de exclusiva responsabilidad de los autores. La revista se reserva todos los derechos sobre los mismos.

Editorial

Nuevos niveles de corte de la concentración inhibitoria mínima de antibióticos y *Streptococcus pneumoniae*

Prof. Dr. Antonio Arbo Sosa
Departamento de Pediatría, Instituto de Medicina Tropical

New levels of cutting the minimum inhibitory concentration of antibiotics and Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae (neumococo) representa la principal causa bacteriana actual de meningitis y neumonía en niños en las Américas, luego del éxito en la introducción de la vacuna anti-*H. influenzae* en los diferentes países. Aunque con la progresiva introducción de alguna de las vacunas neumocóccicas conjugadas en Latinoamérica puede anticiparse un descenso substancial en el número de casos, el tratamiento antimicrobiano de las infecciones neumocóccicas continuarán constituyendo un desafío para los pediatras e infectólogos en el escenario de creciente resistencia a los antibióticos.

La resistencia del neumococo a los antibióticos puede resultar en el fracaso del tratamiento, resistencia que puede identificarse midiendo la concentración inhibitoria mínima (CIM) del antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano. A partir del año 2008 el Instituto de Estandares Clínicos y de Laboratorio de Estados Unidos de Norteamérica (CLSI) ha recomendado la utilización de nuevos niveles de corte de la CIM (el antibiótico de elección para el tratamiento de las infecciones neumocóccicas) que define a las cepas como sensibles (y por tanto tratables con dosis habituales del antimicrobiano), resistencia intermedia (tratables con dosis más altas) y resistentes (se anticipa fracaso del antibiótico (1). Estos niveles de corte no fueron escogidos al azar sino que se establecieron en base a las propiedades farmacocinéticas y fármaco-dinámicas de los antimicrobianos así como del resultado de estudios clínicos que correlacionan los niveles de la CIM con el resultado de la respuesta clínica (2). Los nuevos niveles de corte son menores que los anteriormente vigentes e introducen la variable que los mismos son diferentes según se trate de infecciones meníngeas o extra-meníngeas, atendiendo que las meninges representan un santuario corporal donde la penetración de los antibióticos (habitualmente betalactámicos) se sitúan entre 5%-20%, dependiendo del grado de inflamación de las meninges. De esta forma los niveles de CIM anteriores que definían susceptibilidad, resistencia intermedia y resistencia para penicilina eran <0.06, 0.12-1, y >2 µg/ml para todos los aislamientos de *S. pneumoniae* sin tener en cuenta el síndrome clínico ni la ruta de administración de la penicilina. Aunque los mismos siguen vigentes para el tratamiento por vía oral con penicilina de infecciones neumocóccicas en pacientes sin meningitis, para el caso de infecciones extra meníngeas tratadas con penicilina por vía intravenosa los nuevos niveles de corte son <2 (susceptible), 4 (resistencia intermedia), y >8 µg/ml (resistente), respectivamente (3-5). En el caso de infecciones meníngeas, los aislamientos son categorizados ya solo como susceptibles (CIM<0.06) o resistentes (>0.12 µg/ml) a penicilina desapareciendo la categoría de resistencia intermedia.

Rev. Inst. Med. Trop 2009; 4:5-6

En el presente número de la revista se presenta los datos de la susceptibilidad antimicrobiana del *S. pneumoniae* aislado de infecciones invasoras en niños. Aunque se incluyen solamente datos hasta el 2007, muestra la evolución de la susceptibilidad a antimicrobianos del *S. pneumoniae* y refuerza la imperiosa necesidad que los diferentes centros hospitalarios realicen una vigilancia estrecha del comportamiento frente a antibióticos de las cepas neumocóccicas (6)

Bibliografía

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI document M100-S18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
2. Heffelfinger, J. D., Dowell, S. F., Jorgensen, J. H., et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance. *Arch Intern Med* 200; 160, 1399-408.
3. Song JH, Jung SI, Ki HK, et al. Clinical outcomes of pneumococcal pneumonia caused by antibiotic-resistant strains in Asian countries: a study by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens. Clin Infect Dis 2004;38:1570--8.
4. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44:S27--72.
5. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Brandileone MC et al. Penicillin/ampicillin efficacy among children with severe pneumonia due to penicillin-resistant pneumococcus (MIC=4 microg ml (-1). J Med Microbiol. 2009; 58(Pt 10):1390-2.
6. Castañeda E, Agudelo CI, Regueira M, et al. Laboratory-based surveillance of Streptococcus pneumoniae invasive disease in children in 10 Latin American countries: a SIREVA II project, 2000-2005. Pediatr Infect Dis J. 2009; 28:265-70.

Solicitud de Sobretiros:
Prof. Dr. Antonio Arbo Sosa
Investigación y Docencia
Instituto de Medicina Tropical
Asunción, Paraguay
antonio.arbo@imt.edu.py

Articulo Original

Infección por citomegalovirus en Pacientes con SIDA

Alarcón R, Arredondo M, Samaniego S, Taboada A, Benítez G.
Servicio de Clínica Médica de Adultos. Instituto de Medicina Tropical

Cytomegalovirus infection in AIDS patients

Background: Cytomegalovirus (CMV) is the most common agent of viral infections in AIDS patients. Retinitis, gastrointestinal disease, the involvement of the CNS and lung are sites of reactivation and is associated with low levels of CD4. Diagnosis (Dx.) and treatment (treatment) appropriate may change the prognosis of the condition that compromises the overall life of patients. Objective: To describe clinical characteristics, treatment and outcome of patients with CMV and AIDS admitted to the Institute of Tropical Medicine. Design: retroprospective, descriptive, observational, cross-sectional. Methods: A total of 16 patient records (PTEs) with Dx. AIDS and CMV, were identified between January 2007 and August 2009. We analyzed age, sex, CD4 count, affected organs, clinical manifestations, methods Dxs, treatment and outcome. Results: 16 patients were studied, 13 (81.25%) male. Mean age 34 years. The CD4 count was conducted in 15 (93.75%), of which 12 (80%) with <50 cells and 3 (20%) between 50 and 100. The Dx. CMV pp65 Ag was confirmed in 12 (75%) patients, 3 (18.75%) for biopsy: 1 transbronchial (pp65 Ag negative), 1 colonic and 1 esophageal, 1 PCR in CSF (with pp65 Ag positive), 1 by autopsy (with generalized infection). 8 (50%) patients with pneumonitis, (all with dyspnea, productive cough and fever), 6 (37.5%) gastrointestinal: 5 intestinal (diarrhea and fever), and 1 esophageal (with prolonged fever and dysphagia). 3 (18.75%) ocular form: 2 retinitis (with concomitant pulmonary and gastrointestinal panuveitis with pneumonitis and 1), 1 cerebellitis encephalitis, 1 pancytopenia with severe neutropenia. Ganciclovir treatment was performed in 13 (81.25%) patients, 12 (92.30%) with good outcome, 4 deaths (25%), all with pneumonitis and 3 patients received no treatment. specified by the rapid fatal outcome. Conclusion. The condition was the most common respiratory half of the cases, followed by digestive, being the eye less than 20%. The presence of CMV antigenemia was demonstrated by in most cases. The outcome was favorable in most of the treated.

Resumen

Citomegalovirus (CMV) es el agente etiológico más frecuente de las infecciones virales en pacientes con SIDA. La retinitis, la enfermedad gastrointestinal, el compromiso del SNC y pulmón son sitios de reactivación y se relaciona con niveles bajos de CD4. Un diagnostico (Dx.) y tratamiento (tratamiento) oportunos pueden cambiar el pronóstico de la afección que en general compromete la vida de los pacientes.

Objetivo: *Describirlas características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes con CMV y SIDA internados en el Instituto de Medicina Tropical.*

Rev. Inst. Med. Trop 2009; 4(2):7-13

***Diseño**: Retroprospectivo, descriptivo, observacional, de corte transveral.*

***Material y métodos:** Se analizaron 16 historias clínicas de pacientes (ptes) con Dx. de SIDA y CMV internados de enero del 2007 a agosto del 2009. Se analizaron la edad, sexo, recuento de CD4, órganos afectados, manifestaciones clínicas, métodos de Dxs, tratamiento y evolución.*

***Resultados:** fueron estudiados 16 pacientes, 13 (81,25%) del sexo masculino. Edad media de 34 años.*

El recuento de CD4 se realizó en 15 (93,75%), de los cuales 12 (80%) con < 50 células y 3(20%) entre 50 y 100. El Dx. de CMV se confirmó por Ag. pp65 en 12 (75%) pacientes, en 3 (18,75%) por Biopsia: 1 transbronquial (con Ag pp65 negativo), 1 colónicas, y 1 esofágica, 1 por PCR en LCR (con Ag pp65 positivo), 1 por autopsia (con infección generalizada). 8 (50%) pacientes, con neumonitis, (todos con disnea, tos productiva y fiebre); 6(37,5%) digestiva: 5 intestinal (con diarrea y fiebre), , y 1 esofágica (con fiebre prolongada y disfagia). 3(18,75%) forma ocular: 2 retinitis (con afectación pulmonar y digestiva concomitante y 1 panuveítis con neumonitis), 1 encefalitis con cerebelitis, 1 pancitopenia con neutropenia severa. El tratamiento con ganciclovir se realizó en 13(81,25%) pacientes, 12(92,30%) con buena evolución; 4 óbitos (25%), todos con neumonitis y 3 pacientes no recibieron tratamiento. específico por la rápida evolución fatal.

***Conclusión.** La afección más frecuente fue la respiratoria en la mitad de los casos, seguida de la digestiva, siendo la forma ocular menos de 20%. La presencia del CMV se evidenció por antigenemia en la mayoría de los casos. La evolución fue favorable en la mayoría de los que recibieron tratamiento.*

***Palabras claves:** Citomegalovirus, SIDA*

Introducción

El CMV es un betaherpesviridae, virus DNA, pertenece a la familia *Herpesviridae* (HV 4), que también incluye a los virus *Herpes simple* 1 y 2, *Varicela zoster*, *Herpes Humano* tipo 6 y 7, Epstein-Barr. Es el agente etiológico más frecuente de las infecciones virales en pacientes con SIDA. Incidencia aproximada de 40% en series clínicas y 80% en autopsias. 90% de co-infección en homosexuales; relacionado directamente con las niveles bajos de CD4. (1,2). Su diagnóstico y tratamiento oportunos puede cambiar el pronóstico de la afección que en general compromete la vida de los pacientes

El CMV es un agente patógeno ampliamente distribuido en la naturaleza y altamente específico a cada especie, a la cual puede causar infecciones primarias, latentes, crónicas, y persistentes. En la infección latente, la supresión inmunológica puede reactivar al virus, resultando una gran variedad de síndromes clínicos (encefalitis, mielitis, retinitis, pneumonitis, adrenalitis, pancreatitis y enterocolitis) (1-3).

La reactivación subsiguiente a la inmunosupresión se asocia a mayor riesgo de muerte. (2) El CMV ingresa al organismo a través del epitelio respiratorio, digestivo o genitourinario, además por trasplante de órgano y por transfusiones. (4)

El mecanismo patogénico que precipita la reactivación y la enfermedad por CMV en el SIDA aún no está bien definida. Se han descrito varios factores que se asocian con mayor severidad en la inmunosupresión entre ellas: a) Aumento del tropismo celular por el VIH b) Incremento de la tasa de replicación del VIH c) Aumento de la concentración sérica del factor de necrosis tumoral alfa por el VIH, por lo cual aumenta la concentración intranuclear del factor nuclear kappa-B d) Disminución de la liberación del interferón gamma por las células mononucleares donde permanece latente el CMV y Deterioro funcional de linfocitos T CD4, con disminución de los Lc.T CD8, productoras también de INF-gamma y e) uso de

corticoides para el tratamiento primario para P. jirovecci con insuficiencia respiratoria aguda (1,5-7).

La retinitis por CMV es la infección intraocular oportunista que más afecta a este tipo de pacientes; y es la primera causa de ceguera, a pesar del diagnóstico y tratamiento precoces, está asociada a valores de linfocitos TCD4+ <50 cel/ml. Es la forma de presentación más frecuente de la reactivación del CMV en SIDA (85%) (1,2-8).

La afectación digestiva es la segunda en frecuencia después de la retinitis (10%) pudiéndose afectar cualquier porción del tracto digestivo, desde la boca y el esófago hasta el recto. La colitis es la forma más frecuente de afectación del tubo digestivo, siendo la clínica de dolor abdominal y diarrea (en ocasiones con sangre), junto con fiebre, disminución de peso y anorexia. El abdomen agudo por perforación (la complicación más peligrosa) es infrecuente así como el megacolon toxico que se observa en los estadios finales del SIDA (1, 2, 9, 10).

El compromiso del SNC, hepático, pulmonar y otras localizaciones se observan con menor frecuencia (5%).

La polirradiculopatias es la manifestación más frecuente del compromiso del Sistema Nervioso Central, que se manifiesta por dolor lumbar, parálisis flácida progresiva (debilidad ascendente de las extremidades, pérdida de los reflejos y del control vesical y rectal). Con LCR con pleocitosis, PMN, proteinorraquia y hipoglucorraquia. Además se puede manifestar como Mononeuritis múltiple, Neuropatía multifocal, Neuropatía periférica dolorosa, Encefalitis, y asociado al Complejo demencia-SIDA. Es habitual la coinfección con otros VIRU neurotrópos: VBH, VHS, HIV, y virus JC (1,2 11).

La neumonitis al contrario de lo que se observa en trasplantado es muy poco frecuente en pacientes con SIDA, siendo un entidad indistinguible de la Pneumocistosis pulmonar, tanto clínica, radiológica y laboratorialmente.

El diagnostico es difícil por la presencia del virus latente en el pulmón cuya presencia no significa que sea la causa de la enfermedad subyacente (1,12).

En general el diagnostico definido de la infección por el CMV es difícil debido a que es un virus altamente citotapático y se encuentra latente en casi un 90 % de la población general, llegando incluso al 100% en algunas poblaciones, por lo que para asumir el diagnóstico definitivo de enfermedad por CMV en pacientes con SIDA es necesario estudio histológico que demuestren las inclusiones citomegálicas en "ojo de búho", pero en estos pacientes por la severa inmunodepresión una clara sospecha clínica junto con la exclusión de otros agentes etiológicos que puedan ocasionar el proceso estudiado y la demostración de infección por CMV mediante cultivo, PCR, antigenemia elevada justifican el tratamiento para CMV, mas teniendo en cuenta la alta mortalidad que presenta esta asociación (1,12-14).

El inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad además del tratamiento especifico, favorece la recuperación rápida de la enfermedad. En la era del TARGA, se ha visto afecciones por CMV relacionadas a la reconstitución inmune (1).

Objetivo

Describir las características clínicas, tratamiento y evolución de los pacientes con diagnostico de CMV y SIDA, internados en la sala de adultos del Instituto de Medicina Tropical.

Diseño

Retroprospectivo, descriptivo, observacional, de cohorte transversal.

Materiales y métodos

Se analizaron 16 historias clínicas de un total de más de 600 pacientes con diagnostico de

SIDA confirmados por WB y diagnóstico concomitante de CMV por clínica sugerente y evidenciado por antigenemia (Ag pp65), biopsia, PCR, autopsia, internados en el IMT desde enero 2007 hasta agosto 2009.

Las variables fueron la edad, sexo, conteo de CD4, órganos afectados y manifestaciones clínicas, métodos Diagnostico, tratamiento y evolución

Resultados

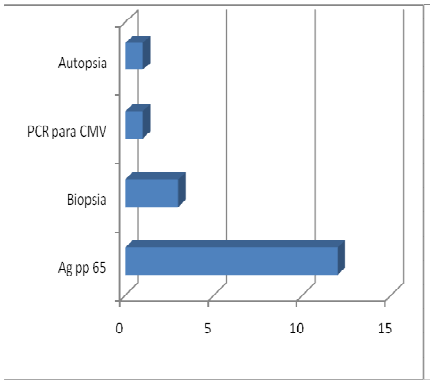
Fueron de sexo masculino13 (81,25%) pacientes. La edad media fue 34 años.

El Diagnostico de CMV se realizo por la evidencia de la presencia del mismo por: Ag. pp65 en 12 (75%), Biopsia 3 (18,75%) 1 transbronquial (con Ag pp65 negativo) 1 colónica 1 esofágica, PCR en LCR con Ag pp65 positiva en 1 pcte, autopsia con hallazgo eneralizado en 1 pcte.

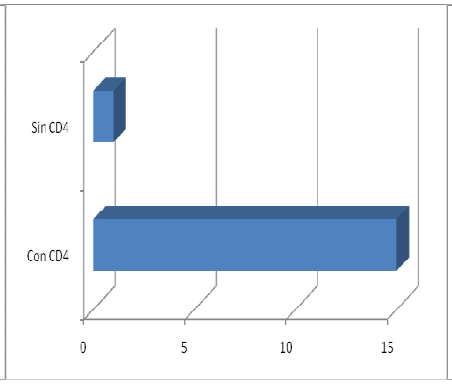
Cuadro1. Diagnóstico de CMV

Diagnóstico	Nº / %
Ag pp65	12 (75%)
Biopsias	3 (18,75%)
Transbronquial	1
Colónica	1
Esofágica	1
PCR en LCR	1
Autopsia con hallazgo generalizado	1

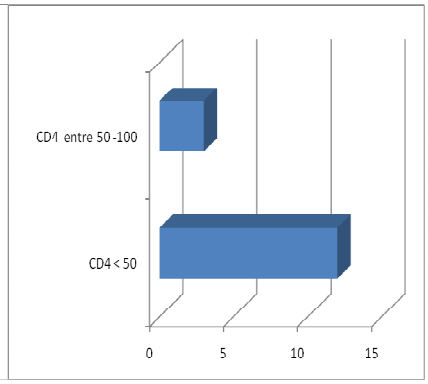
Evidencia diagnostica



Conteo de CD4

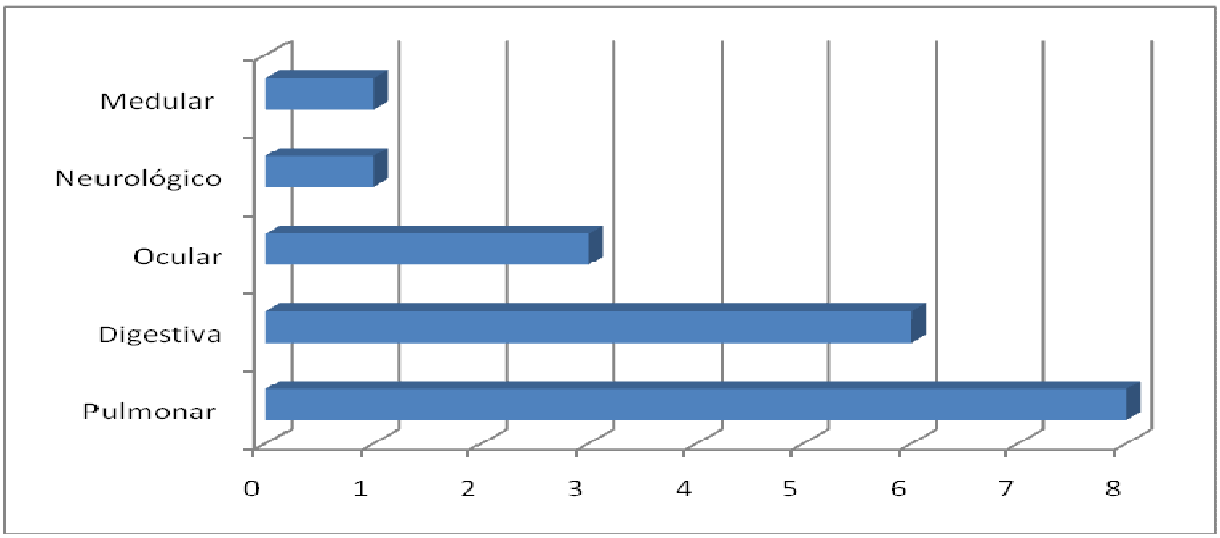


Cifras de CD4



El conteo de CD4 se realizó en 15 (93,75%) pacientes, siendo el CD4 < 50 en 12 (80%) y el CD4 entre 50 y 100: 3 (20%). No se realizo conteo de CD4 en un paciente por la evolución rápida.

Presentación clínica: Presentaron neumonitis 8 (50%) pacientes, todos con disnea, tos



productiva y fiebre

Con afectación digestiva 6 (37,5%): 5 intestinal con diarrea y fiebre, en quienes se descartó otras causas y 1 esofágica con fiebre prolongada y disfagia.

Con afectación ocular 3 (18,75%): 2 retinitis (uno con afectación pulmonar y otro digestiva concomitantes), 1 panuveítis con neumonitis

Un paciente con pancitopenia con neutropenia severa, en quien estaba asociado un linfoma de Hodking aun sin tratamiento específico y sin invasión medular.

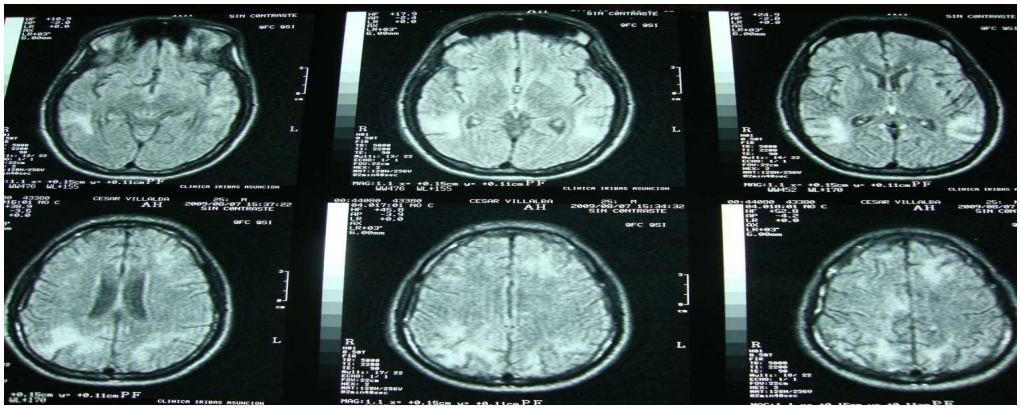
Manifestaciones clínicas

Tratamiento: El tratamiento con ganciclovir se realizó en 13 (81,25%) de los pacientes; 3 pacientes no recibieron tratamiento por la rápida evolución fatal.

Evolución: 12 (92,30%) de los que recibieron tratamiento presentaron buena evolución (75% del total de pacientes).

Óbitos: 4 (25%) todos con neumonitis que recibieron además prednisona por la sospecha inicial de Pneumocystosis pulmonar (3 de ellos sin tratamiento específico)

Encefalitis con cerebelitos en un paciente



Discusión y Conclusión

La afección más frecuentemente encontrada fue la respiratoria en la mitad de los casos, seguida de la digestiva, siendo la forma ocular menos de 20%, un paciente con afección del SNC y uno con afección medular. La presencia del CMV se evidenció por antigenemia en la mayoría de los casos. La respuesta al tratamiento fue excelente en más del 90%, de los que la recibieron. La mortalidad fue muy baja en el grupo de los pacientes tratados, siendo la mayoría de los óbitos los no tratados. Todos los pacientes presentaban severa inmunosupresión

Es bien sabido que el CMV es endémico, en todo el mundo llegando incluso a más del 90% en países subdesarrollados, siendo la forma de transmisión Vertical y Horizontal por contacto con fluidos infectados (saliva, secreciones cervicales y vaginales, leche materna, orina, sangre) u órganos transplantados. La eliminación de viriones infectivos se produce durante largos períodos luego de la infección primaria, siendo en adultos inmunocompetentes: intermitente e indefinida; en niños: prolongada constante (durante años luego de la infección congénita, perinatal o postnatal temprana); y en adultos inmunocomprometidos: prolongada constante (1, 2, 12)

Como se había dicho con anterioridad el CMV es la enfermedad viral oportunista más frecuente en el SIDA, relacionada con severa inmunosupresión, siendo la reactivación de una enfermedad latente la forma de presentación habitual y asociada a elevada mortalidad.

Siendo su forma de manifestación más habitual la retinitis, seguida de la afectación digestiva, se debate su importancia cómo patógeno pulmonar. Es excepcional que sea el agente causal a pesar de su hallazgo en muestras pulmonares de sujetos con enfermedad pulmonar y se la relaciona con inmunosupresión severa, es indistinguible de la pneumocistosis. Con una respuesta inicial al tratamiento. 60%, pero una rápida progresión y alta mortalidad En los pacientes con SIDA, el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV aumenta a medida que disminuye el recuento de células CD4. La mayoría de los casos se producen en pacientes con ≤50 células/µl. Los pacientes infectados por el CMV se ven expuestos a una viremia por CMV prolongada y tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad por CMV. En los pacientes con SIDA en fase avanzada se ha demostrado que la carga viral por CMV es un marcador independiente de la enfermedad por CMV y la supervivencia. Se ha constatado que la presencia de ADN del CMV en plasma, la antigenemia pp65 (≤100 núcleos/200.000 células) y los recuentos de células CD4 (<75 células/µl) se asocian de forma significativa con el desarrollo de enfermedad por CMV. (1, 2,5)

En nuestra serie de pacientes llamativamente la retinitis fue muy poco frecuente, siendo el hallazgo de la neumonitis muy superior contrariamente a lo publicado en la literatura. Si bien el diagnostico en la mayoría de ellos fue por hallazgo en sangre y no hubo excepto en un caso hallazgo directo en pulmón. Lo que apoya nuestro diagnostico de neumonitis fue la respuesta favorable al tratamiento en casi todos y la ausencia de otras causas. El hallazgo digestivo si concuerda con las descripciones ya que constituye la 2 localización más frecuente. El toque medular y del sistema nervioso que constituyen alrededor del 1% de las afecciones por CMV, fueron los menos frecuentes. Estas en su mayoría responden poco al tratamiento específico siendo necesarios agregar TARGA para una mejor y más rápida respuesta. Es bien sabido además que la poliinfección es muy frecuente en estos pacientes sobres todo con CD4 bajos, por lo que el CMV podría ser considerado como causas de descompensación ya en un pulmón previamente enfermo o viceversa en un pulmón ya colonizado por CMV se puede agregar otro factor de virulencia que podría producir una descompensación aguda

Debemos considerar además que todos nuestros pacientes están severamente inmunodeprimidos lo que contribuye a la aparición de enfermedad pulmonar e invasiva por CMV con alta mortalidad. Teniendo en cuenta estos hallazgos la enfermedad por CMV debe ser tenida en cuenta como causante de procesos fundamentalmente pulmonares y digestivos en pacientes graves y con marcada inmunosupresión, y debe ser de rápido diagnóstico para mejorar el pronóstico debido a su acelerada evolución que puede cambiar con un tratamiento precoz. Debiendo ser además concomitante el inicio del TARGA, para acelerar el proceso de curación siendo este en algunos casos el único tratamiento eficaz.

Bibliografía

1. Metta H, Maranzana A. Infecciones virales. En Benetucci J A: SIDA y enfermedades asociadas. 2008. Tomo 1. 361-364
2. Crumpacker C. Citomegalovirus. En Mandell – Bennett – Dolin. Enfermedades infecciosas, principios y prácticas. 5ta Edicion. Tomo II. 1938 - 1958 REV Mex Neurocl 2005; 6(5) 399-410
4. Singer C, Jahn G, Human Cytomegalovirus cell tropismo and patogénesis. Infectology 1996. 39 (5-6) 302-19
5. Deayton JR, Prof. Sabin CA, Jhonson MA. Importance of CMV viraemia in risk of disease progression an death in VIH-infected. Lancet 2004-, 363: 2116-21
6. Nelson MR. Erkisine D, Tratamiento. With corticoids risk factor for the development of clinical CMV disease in AIDS. 1993; 7: 375-8
7. D´Arminio Monforte A, Mainini F, Testa L. Predictors of CMV desease, natural history and autopsias fundgs cohort of patients with AIDS. 1997. (J 17-24)
8. Lopez F, Hernandez C, Mejia C, Rodriguez J, Morales RE. Manifestaciones oculares en SIDA. Rev. Med. Inte. 1998.
9. Cello JP. Gastrointestinal tract minifestationes of AIDS. En Sande MA. The Medical Management of AIDS. 5th ad. Philaderfia: WB. Saunders Company. 1997; 1: 81-113
10. Fernandez Sola A, Valle Callot JA, Capdevilla Morel JA. Abdomen Agudo secundario a CMV. And Med. Inte. 1994; 11: 139-141
11. Lasso M, Pérez J, Noriega L. et al, Polirradiculopatía por citomegalovirus en 2 pacientes con SIDA: tratamiento exitoso con terapia anti retroviral de alto

grado de actividad (TARGA) Rev. méd. Chile v.129 n.9 Santiago set. 2001
12. Preciado M V. Laboratorio de Biología Molecular. División Anatomía Patológica. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina
13. Verdejo J. Enf. Por CMV. En: Soriano V. Sonzalez-Lahoz J. Manuadel SIDA. 2º Ed. Madrid. EDEPSA 1997. 328-338.l
14. Drewwl. Jacobson MA. CMV. En: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA. The. AIDS knowledge base ind. Ed Boston: little Brown and Company 1997; 1. 81-113

Solicitud de Sobretiros:
Dr. Gustavo Benítez
Servicio de Clinica Médica
Instituto de Medicina Tropical
Asunción, Paraguay
gbenite@yahoo.com.ar

Artículo Original

Correlación de serotipos, sensibilidad y resistencia antimicrobiana en niños con infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* en un centro de referencia de Asunción – Paraguay. Revisión de 6 años.

Sanabria G[1], Araya S[2], Chamorro G[3], Lovera D[2], Arbo A[1,2]

1 Departamento de Investigación y Docencia Instituto de Medicina Tropical Asunción – Paraguay.
2 Servicio de Pediatría. Instituto de Medicina Tropical Asunción – Paraguay.
3 Laboratorio de Bacteriología Referencial. Lab. Central de Salud Pública Asunción – Paraguay

Correlation of serotypes, antimicrobial sensitivity and resistance in children with invasive infections by *Streptococcus pneumoniae* in a reference center of Asuncion - Paraguay. Review 6 years.

Streptococcus pneumoniae is the main agent in extra-hospital pneumonia, meningitis in adults and acute otitis media in children. Aim: To determine the susceptibility, antibiotic resistance and serotypes of strains of S. pneumoniae isolated from patients admitted to the pediatric ward of the Institute of Tropical Medicine and correlate with the severe clinical picture presented. Results: We evaluated a total of 95 strains over a period of six years. 98% corresponded to samples from invasive infections. Of the 78 isolates, susceptibility testing was performed in 73 of them (94%) of which 37% (27/73) had decreased susceptibility to penicillin by Kirbi-Bauer method, 10% of the strains were resistant to erythromycin, tetracycline 12%, 59% to cotrimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole) and 3% to chloramphenicol. We performed the minimum inhibitory concentration (MIC) to 69 strains (88%) where it was found highly resistant to penicillin in 13% (9 / 69), intermediate resistance in 6% (4 / 69) and cefotaxime resistance in 3 % of isolates. All strains tested were sensitive to vancomycin. It found 13 different serotypes. The 14, 5, 1 were common in all diseases studied. Conclusion: The strains of S. pneumoniae that have a higher percentage of resistance to penicillin belong to serotype 14 as well as strains with multidrug resistance. We isolated a single strain 23F to penicillin MIC 0.015 to 0.03 and cefotaxime.

Resumen

Streptococcus pneumoniae es el principal agente etiológico en la neumonía extra hospitalaria, la meningitis en adultos y la otitis media aguda en los niños.

Rev. Inst. Med. Trop 2009; 4(2):14-24

Objetivo: *Determinar la susceptibilidad, la resistencia antibiótica y los serotipos de las cepas de S. pneumoniae aisladas de pacientes internados en el servicio de pediatría del Instituto de Medicina Tropical y correlacionarlos con la gravead del cuadro clínico que presentaron.*

Resultados: *Se evaluaron un total de 95 cepas en un periodo de seis años. El 98% correspondieron a muestras procedentes de infecciones invasivas. De los 78 aislamientos, se realizó antibiograma en 73 de ellas (94%) de las cuales el 37% (27/73) tuvieron sensibilidad disminuida a la penicilina por el método de Kirbi-Bauer, el 10% de las cepas fueron resistentes a la eritromicina, el 12% a la tetraciclina, el 59% a cotrimoxazol (trimetroprim-sulfametoxazol) y el 3% al cloranfenicol. Se realizó la concentración inhibitoria mínima (CIM) a 69 cepas (88%) en donde se halló alta resistencia a la Penicilina en 13% (9/69), resistencia intermedia en 6% (4/69) y resistencia a cefotaxima en 3% de los aislamientos.*

Todas las cepas estudiadas fueron sensibles a la vancomicina. Se encontraron 13 serotipos diferentes. Los serotipos 14, 5, 1 fueron los más frecuentes en todas las patologías estudiadas.

Conclusión: *Un sostenido incremento en la resistencia a antibióticos del Streptococcus pneumoniae se ha observado en un centro hospitalario de referencia. Algunos serotipo del neumococo muestran asociación significativa con resistencia. Es mandatoria la vigilancia continua de la sensibilidad de cepas de S. pneumoniae.*

Palabras claves: *multirresistencia, serotipos, Streptococcus pneumoniae*

Introducción

En Paraguay, como en otras partes del mundo, las infecciones de vías respiratorias continúan siendo una de las 10 primeras causas de morbilidad y mortalidad en los menores de cinco años de edad. En las infecciones de origen comunitario los principales agentes etiológicos son virus y bacterias. Dentro de las bacterias, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catharralis* son las que se aíslan con mayor frecuencia (1-4).

En niños menores de cinco años, *S. pneumoniae* causa infecciones como otitis media, sinusitis o neumonía, que pueden ir acompañadas de otras enfermedades invasoras como meningitis, neumonía y bacteriemia (5-8).

S. pneumoniae habita la faringe y nasofaringe de individuos sanos. La frecuencia de portadores es variable pero se estima entre 5 a 75% (7). La colonización inicia en la etapa de lactancia y la proporción de portadores disminuye en forma inversamente proporcional a la edad; se encuentra de 38 a 45% en menores de cinco años, de 29 a 39% en niños de 5 a 9 años y de 9 a 25% en niños de 9 a 14 años (3, 7-9).

A partir de la puerta de entrada respiratoria, *S. pneumoniae* es capaz de producir diferentes cuadros clínicos que afectan al tracto respiratorio superior, como la otitis media, mastoiditis y sinusitis, o al tracto respiratorio inferior, como la neumonía.

Entre los cuadros clínicos extrarrespiratorios destaca la meningitis, que puede ser debida a la entrada directa del microorganismo a través de una fístula que comunique la nasofaringe con el espacio meníngeo o bien puede ser una complicación de la neumonía bacteriémica (10).

S. pneumoniae es el agente etiológico de aproximadamente el 60% de las neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad, con una incidencia estimada de 68-260 casos por 100.000 habitantes y año. Después de *Neisseria meningitidis*, es el segundo agente causal de meningitis bacteriana en la población adulta y la causa de más de la mitad de casos de otitis media aguda en la población infantil (11).

Objetivo general

Determinar frecuencia, serotipos, susceptibilidad y resistencia a antimicrobianos en *Streptococcus pneumoniae* aislados de muestras de pacientes menores internados en el servicio de pediatría del Instituto de Medicina Tropical (IMT).

Objetivos específicos

Determinar la prevalencia de los serotipos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* que causan enfermedad invasiva.

Establecer la relación entre el serotipo y la resistencia o multirresistencia antimicrobiana en neumonías y meningitis.

Asociar el serotipo y la resistencia antimicrobiana con la mortalidad en pacientes con meningitis y neumonía.

Materiales y Métodos

Estudio retrospectivo de corte transverso, hecho de enero de 2002 a agosto de 2007. Se incluyeron niños menores de 14 años con cultivos positivos para *Streptococcus pneumoniae* de muestras aisladas de pacientes internados en el Servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical en el que se aislaron 78 cepas de *S. pneumoniae.*

La muestra fue sembrada en medios de gelosa chocolate enriquecido y gelosa sangre de carnero a 5%, y se incubó en atmósfera parcial de CO2 (5-10%) a 35ºC durante 18-24 horas. La identificación del *S. pneumoniae* se llevó a cabo mediante morfología colonial, observación de hemólisis parcial, solubilidad en bilis, sensibilidad a la optoquina y tinción de Gram.

La tipificación se realizó por reacción capsular con un pool de antisueros y posteriormente antisueros para grupo, tipo y sueros de factores para diferenciar tipos dentro de los grupos.

Se realizó susceptibilidad a cinco antimicrobianos por el método de dilución en agar de acuerdo con los criterios del National Committee for Clinical Laboratory Standards (12).

Para el estudio de susceptibilidad antimicrobiana en hospitales se realizaron pruebas de difusión en disco, utilizando discos comerciales. Para *S. pneumoniae*: oxacilina (1 mg), cloranfenicol (30 mg), eritromicina (30 mg), tetraciclina (30 mg), vancomicina (5 mg).

Las cepas aisladas e identificadas de *S. pneumoniae* por el laboratorio de bacteriología del Instituto de Medicina Tropical y fueron enviadas al Laboratorio de Bacteriología del Laboratorio Central de Salud Publica para: a) confirmación de la identificación etiológica; b) determinación de serotipos; y c) determinación de la prueba de susceptibilidad antimicrobiana mediante la concentración inhibitoria mínima (CIM) (13)

La determinación de serotipos de *S. pneumoniae* se realizó mediante la prueba de Neufeld-Quellung, utilizando 12 pooles de antisueros polivalentes (A, B, C, D, E, F, H, P, Q, R, S, T). Como cepa control se utilizó *S. pneumoniae* ATCC 49619. Para realizar la determinación de serotipos/subtipos se utilizó cultivo puro de 24 horas de incubación, aislado de agar tripticasa de soya con 0,45% de extracto de levadura suplementado con sangre de carnero al 10%.

Todas las cepas fueron inicialmente examinadas con cada uno de los antisueros polivalentes A, B, C, D, E, F, H (título >1:8), luego con cada uno de los antisueros polivalentes P, Q, R, S, T (título <1:16), y finalmente con los factores de suero para la identificación de los subtipos.

Se identificó el serotipo por la visualización microscópica (100x) de la reacción capsular de Quellung, hinchamiento y aglutinación de las bacterias).

Los resultados se muestran mediante estadística descriptiva, prueba de ji cuadrada y razón de monomios con intervalos a 95% para los factores de riesgo.

Resultados

Se aislaron 78 muestras de *Streptococcus pneumoniae* el cual la relación del sexo fue de 1:1 para ambos sexos (39/39). El rango etario fue dividido en $\geq$ 2, de 3 a 5 años y de 6 a 14 (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la población de estudio

Sexo	n=78	%
Femenino	39	50
Masculino	39	50
Edad		
≤ 2 años	45	58
3 - 5 años	11	14
6 - 14 años	20	26
Sin datos	2	2

Aislamiento de Bacterias

Se obtuvieron en total 78 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, de los cuales correspondieron a hemocultivos (37%), líquido cefalorraquídeo (23%), líquido pleural (32%) y punción pulmonar (8%). El 71% de los pacientes tenía diagnóstico de neumonía, 27% de meningitis y 2% otros procesos invasivos (bacteriemia, sepsis)

De los pacientes ingresados al servicio de pediatría con diagnostico de neumonía se aisló *S. pneumoniae* en 64/874 ver en total desde el 2002 (7%) casos, en pacientes con meningitis se aisló *S. pneumoniae* en 28/478 (6%). De los procesos invasivos causados por *S. pneumoniae* se observa que acorde paran los años la cantidad de aislamientos en infecciones causadas por este gérmen va en aumento, como se puede observar en la Tabla 2.

Tabla 2 Aislamientos de *S. pneumoniae* en menores de 14 años.

Diagnostico	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Neumonía 64	7 (11%)	7 (11%)	8 (13%)	14 (22%)	26 (41%)	2 (3%)
Meningitis 28	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (32%)	15 (54%)	4 (14%)
Otros 3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (67%)	1 (33%)	0 (0%)

Identificación de serotipos

Se realizó la serotipificación en 69/78 (88%) de las cepas aisladas. De las 69 cepas de *S. pneumoniae*, se identificaron los serotipos 1 (10%), 3 (1,5%), 4 (1,5%), 5 (15%), 6B (3%), 7F (4%), 9V (4%), 12F (1,5%), 14 (33%), 18 (1,5%), 19A (3%), 19F (1,5%) y 23F (1,5%). En los casos de neumonía se identificaron los serotipos 1, 3, 4, 5, 14, 18, 12F, 19A, 19F, 6B, 7F y 9V y en los casos de meningitis se identificaron los serotipos 1, 5, 14 y 23F.

Cuadro I
Serotipos más frecuentes aislados en *Streptococcus pneumoniae*

Serotipos	Número	Porcentaje
14	23	33
5	10	15
1	7	10

En los casos fallecidos se identificaron los serotipos 14 (80%) todos ellos con diagnóstico de meningitis y serotipo 5 (20%) con diagnóstico de neumonía.

Susceptibilidad a antimicrobianos

Se realizaron pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos por el método de Kirby-Bauer en 73/78 (94%) de las cepas aisladas y por CIM en 69/78 (88%).

La resistencia a cotrimoxazol 59% (43/73) a eritromicina 10% (7/73), a tetraciclina 9% (12/73) y a cloranfenicol 3% (2/73) por el método de Kirby-Bauer,

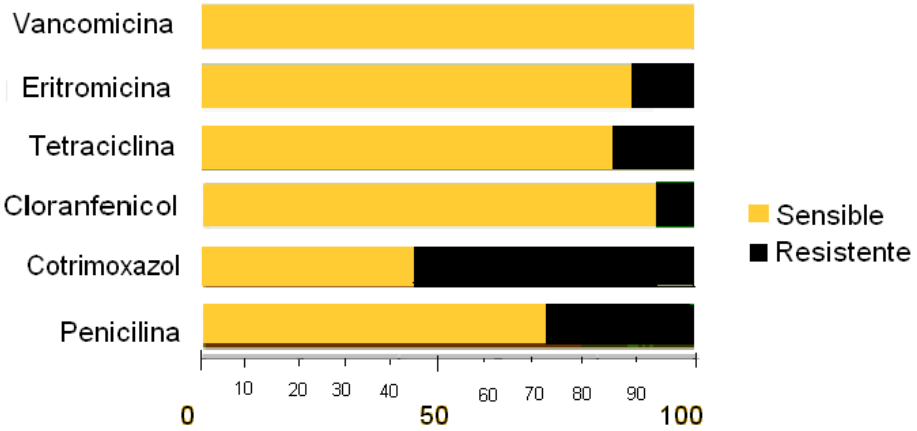
27 cepas de *S. pneumoniae* se identificaron con sensibilidad disminuida a la penicilina por el método de Kirbi-Bauer (37%) a los que se realizó la CIM para Penicilina y Cefotaxima, encontrándose 13% cepas con alta resistencia a

penicilina, 6% con resistencia intermedia y 3% a Cefotaxima (una sola cepa).

La asociación de resistencia antimicrobiana a penicilina, cotrimoxazol y tetraciclina fue encontrada en cinco cepas (serotipo 14). Fue encontrada una cepa resistente a penicilina, cotrimozazol, cloranfenicol y tetraciclina cuyo serotipo también correspondió al 14 con el diagnóstico de neumonía.

Una asociación muy importante clínicamente está dada entre penicilina y cotrimoxazol que en nuestro trabajo es de 21 aislamientos.

Figura 1. Susceptibilidad de S. pneumoniae a los antimicrobianos por el metodo de Kirbi-Bauer (n= 89)



Mortalidad por neumonía y meningitis

Durante el periodo de estudio fallecieron 1/64 (2%) pacientes con neumonía por *S. pneumoniae* y 4/28 (14%) pacientes con meningitis neumocócica.

El riesgo de morir por meningitis entre los casos estudiados fue más alto que el de neumonía (OR=13,4; IC95%: 4,74-37,5; p<0,05) y en relación al sexo las niñas tienen mayor riesgo con una relación 4:1 (F:M).

Tabla 3 . Caracteristicas demográficas de los obitos. enero 2002 - agosto 2007

Variables	Muertes	%
Enfermedad		
Neumonia	1	20
Meningitis	4	80
Sexo		
Masculino	1	20
Femenino	4	80
Edad		
< 6 meses	1	20
7 - 12 meses	3	60
Sin datos	1	20

La edad de mayor riesgo de morir fue la de menores de menores de 1 año (OR=5,38; IC95%: 1,47-23,3; p<0,05).

Los aislamientos de las muestras correspondieron a líquido cefalorraquídeo 4/5 (80%) y sangre 1/5 (20%).

Discusión

Este es un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transverso de los últimos 6 años de pacientes internados en el servicio de pediatría del Instituto de Medicina Tropical con diagnóstico de meningitis, neumonía u otra enfermedad invasiva con aislamiento positivo para *Streptococcus pneumoniae.* Fueron aislados 78 cultivos positivos de *S. pneumoniae* en muestras de cultivos que deberían ser estériles.

El rápido incremento de la resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina en numerosos países de América, África, Asia y Europa, excepto Alemania (14), donde el nivel de resistencia se

mantiene bajo, ha complicado la elección del antibiótico para el tratamiento de enfermedades neumocócicas, especialmente en infecciones invasivas. Más alarmante resulta la resistencia a cefalosporinas de tercera generación, tan utilizadas en meningitis bacterianas (15).

De los 69 aislamientos serotipificados, prevaleció el 14, siguiéndole en frecuencia, el 5 y el 1, similar a los datos de Uruguay (16). La distribución de los serotipos no presentó modificaciones durante los años en que duró el estudio. El 33% de las cepas resistentes correspondieron al serotipo 14, mostrando una significativa asociación con resistencia a penicilina en coincidencia con los estudios de otros centros del país y en coincidencia con datos de otros países como Brasil (17), sin embargo en México (18) y Colombia (19) la mayoría de las cepas resistentes correspondieron al serotipo 23F, que ha sido claramente asociado con resistencia a penicilina tanto como a múltiple resistencia.

La resistencia a penicilina y a cefalosporina de tercera generación se ha convertido en un serio problema terapéutico en nuestro país y en el mundo. Bradley JS, Kaplan S.L. y cols. (20) advierten, sin embargo, que el fracaso terapéutico es menos probable en casos de neumonías que en aquellos de meningitis causadas por *S. pneumoniae* con igual grado de resistencia. En nuestro Hospital penicilina, amoxicilina o cefuroxima siguen siendo, con algunas excepciones, las drogas de elección en el tratamiento empírico de neumonías.

Es de nuestro interés, continuar con la vigilancia epidemiológica del *S. pneumoniae*, especialmente de su resistencia, a fin de adecuar el tratamiento empírico de las infecciones invasivas producidas por este microorganismo y de los cambios en la distribución de serotipos para que las vacunas que se utilicen incluyan en su formulación los serotipos prevalentes en todo el país.

Sensibilidad a los betalactámicos

Durante muchos años, la penicilina ha sido el tratamiento de elección de las infecciones neumocócicas, debido a su excelente actividad bactericida y a las bajas concentraciones inhibitorias mínimas (CMI $\leq$ 0,01 µg/ml) que presenta frente a la mayoría de las cepas (20). Sin embargo, en 1967 se describe en Australia el primer neumococo con resistencia intermedia o moderada a la penicilina (CMI entre 0,1 y 1 µg/ml), aislado en un paciente con hipogammaglobulinemia. Posteriormente, en Nueva Guinea, se detectan cepas con este tipo de resistencia en pacientes y en un estudio de portadores. Diez años después, se describe en Sudáfrica un brote epidémico causado por cepas con resistencia elevada a la penicilina (CMI $\geq$ 2 µg/ml) con una elevada mortalidad entre los pacientes con infecciones neumocócicas graves (6). Basándose en estos y otros datos posteriores, el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), considera sensibles a la penicilina las cepas con CMI 0,06 µg/ml, con resistencia intermedia o moderada aquellas cuyas CMI están comprendidas entre 0,12 y 1 µg/ml y como resistentes (resistencia elevada) las cepas con CMI $\geq$ 2 µg/ml.

La prevalencia de cepas resistentes a la penicilina ha ido aumentando en todo el mundo, con una distribución irregular según los países, grupos de edad y localización de la infección. En este sentido, España es uno de los países con porcentajes de resistencia a la penicilina más altos (18). Las cepas aisladas en los niños presentan con mayor frecuencia resistencia a la penicilina que las cepas aisladas en los adultos. Lo mismo ocurre con las procedentes del tracto respiratorio superior en comparación con las que se aíslan en los hemocultivos.

Los neumococos resistentes a la penicilina presentan, en mayor o menor grado, resistencia cruzada con todos los antibióticos betalactámicos. Sin embargo, la actividad in vitro varía de unos compuestos a otros.

En cuanto a las cefalosporinas parenterales de tercera generación, la situación varía en

función de cada compuesto en particular. Así, la ceftazidima y la ceftizoxima, tienen escasa actividad, ya que se necesitan concentraciones entre 4 y 32 veces superiores a las de la penicilina para inhibir el crecimiento de estas cepas. Por el contrario, la cefotaxima y la ceftriaxona son más activas, pues sus respectivas CMI suelen ser 1-2 veces inferiores a las de la penicilina. Las cefalosporinas de cuarta generación, como la cefpiroma y la cefepima, presentan una actividad similar a la cefotaxima o la ceftriaxona, mientras que los carbapenemes como el imipenem y el meropenem suelen tener CMI de 2 a 4 veces más bajas a las de la penicilina (4).

El mecanismo de resistencia a la penicilina y al resto de los antibióticos betalactámicos se debe Únicamente a alteraciones en las proteínas fijadoras de la penicilina [Penicillin Binding Proteins (PBP)]. Hasta el momento no se ha descrito ninguna cepa productora de betalactamasa. Dichas alteraciones condicionan una disminución de la afinidad de las PBP por la penicilina y demás betalactámicos y por lo tanto una menor actividad de estos antibióticos. Las principales PBP alteradas en los neumococos resistentes a la penicilina son la 1a, 2x y 2b.

Resistencia a las cefalosporinas de tercera generación

Un aspecto particular de la resistencia a los betalactámicos que ha cobrado interés recientemente es la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación. La cefotaxima y la ceftriaxona son dos compuestos de este grupo utilizados como alternativa a la penicilina en el tratamiento de las infecciones graves, especialmente en las meningitis causadas por cepas resistentes a este antibiótico. Estas dos cefalosporinas presentan diversas ventajas desde el punto de vista del tratamiento de las infecciones meníngeas (21). En primer lugar, se consigue un adecuado índice terapéutico, al alcanzarse buenas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo cuando existe inflamación meníngea (5-15 µg/ml para la cefotaxima y 3-7 µg/ml para la ceftriaxona). En segundo lugar, tienen pocos efectos secundarios cuando se administran a dosis elevadas, especialmente en el caso de la cefotaxima. Por Último, son Útiles como tratamiento empírico por su amplia cobertura frente a otros patógenos causantes de meningitis bacteriana (4).

Sin embargo, desde 1991, en nuestro país y en los EE.UU., han aparecido diferentes publicaciones en las que se describen fracasos terapéuticos con cefotaxima o ceftriaxona en casos de meningitis causados por cepas con sensibilidad disminuida a las cefalosporinas de tercera generación. Actualmente, el NCCLS considera sensibles a la cefotaxima o ceftriaxona las cepas con CMI $\leq$ 0,5 µg/ml, con resistencia intermedia aquellas cuya CMI es de 1 µg/ml y como resistentes las que presentan una CMI $\geq$ 2 µg/ml (12-13).

En España, según datos del Centro Nacional de Microbiología de 1996, la frecuencia de las cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación procedentes de infecciones invasivas fue del 20%, mayoritariamente con resistencia intermedia. Solo un 3,3% del total presentaba resistencia elevada (21).

Resistencia a otros grupos de antibióticos

Las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina presentan, con mayor frecuencia que las cepas sensibles, resistencia a otros grupos de antibióticos como la eritromicina, la tetraciclina, el cloranfenicol y el cotrimoxazol (22).

La eritromicina se ha utilizado como una alternativa terapéutica a la penicilina en los casos de alergia a este antibiótico. Desde 1979 hasta la actualidad se ha observado un aumento progresivo del porcentaje de cepas resistentes a la eritromicina, que ha pasado del 1% en 1979 a más de un 30% en 1998 (23). El principal mecanismo de resistencia a los macrólidos descrito en los neumococos se debe a la acción de las metilasas, enzimas que actúan sobre la subunidad 23S del ARN ribosomal, lo que conduce a una unión deficiente entre el

antibiótico y la molécula diana. Este mecanismo confiere resistencia cruzada a todos los macrólidos (M), incluyendo los nuevos derivados con núcleos de 14, 15 y 16 Átomos, a las lincosamidas (L) y a las estreptograminas B (SB). Este fenotipo de resistencia, referido como MLSB, es el que se observa con mayor frecuencia en los aislamientos clínicos. Recientemente, se ha descrito un nuevo fenotipo de resistencia, debido a alteraciones en los mecanismos de expulsión activa o bombeo del antibiótico. Este fenotipo, denominado M, se caracteriza por presentar resistencia a los compuestos de 14 y 15 Átomos (claritromicina, azitromicina, etc.) Y sensibilidad a los de 16 (josamicina), lincosamidas y estreptograminas. La prevalencia en nuestro medio de este fenotipo M es muy baja, inferior al 1% (11, 24).

La tetraciclina, cloranfenicol y cotrimoxazol, antibióticos actualmente poco utilizados en la práctica clínica, presentan porcentajes de resistencia del 35%, 23%, y 45%, respectivamente. Hasta el momento todas las cepas de *S. pneumoniae* continúan siendo sensibles a la vancomicina con CMI que oscilan entre 0,25 a 0,5 µg/ml. La frecuencia de cepas resistentes a la rifampicina es muy baja, con cifras inferiores al 1% (11).

Serotipos y resistencia

S. pneumoniae posee una cápsula externa compuesta por polisacáridos con capacidad antigénica. Clásicamente, la presencia de polisacárido capsular se ha relacionado con la virulencia de este microorganismo, de tal forma que las cepas capsuladas o lisas son virulentas para los humanos y los animales de experimentación, mientras que las cepas no capsuladas o rugosas no lo son. Dentro de las cepas capsuladas, ciertos serotipos, como el 1, 2, 3, 4, 7 y 8, parecen tener mayor capacidad virulenta que otros (25).

En función de las diferencias antigénicas del polisacárido capsular, pueden diferenciarse 84 serotipos distintos. El interés práctico de determinar el serotipo en las cepas de *S. pneumonaie* aisladas en las muestras clinicas radica en valorar la efectividad de la vacuna polivalente actual. Esta vacuna incluye 23 polisacáridos capsulares diferentes y cubre más del 80% de las infecciones neumocócicas invasivas. Está indicado administrarla a los adultos sanos de más de 65 años y a las personas de 2 a 64 años con condiciones debilitantes o enfermedades de base como la asplenia anatómica o funcional, alcoholismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca, cirrosis, linfoma, mieloma, sindrome nefrótico, fistula de LCR, y a los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

En los niños, los más frecuentes fueron el 14, 5 y 1 en los aislamientos procedentes de enfermedad invasiva (bacteriemia, menigitis, etc.) (16)

Un aspecto importante, por sus consecuencias prácticas, es la asociación entre serotipo y resistencia a los antibióticos. Se sabe que ciertos serotipos presentan con mayor frecuencia que otros, resistencia a la penicilina y a otros antibióticos no betalactámicos. En este sentido, los serotipos más frecuentes en las cepas con resistencia a la penicilina son el 6, 9, 14, 15, 19 y 23. Además, estos mismos serotipos son los que encontramos con mayor frecuencia entre las cepas multirresistentes (resistencia a dos o más antibióticos, incluyendo la penicilina, tetraciciclina, cloranfenicol y eritromicina). Merece la pena señalar que todos estos serotipos están incluidos en la vacuna polivalente, por lo que, actualmente, el empleo de dicha vacuna tiene un importante papel, no sólo en la prevención de la enfermedad neumocócica en los pacientes con enfermedades de base, sino también en el futuro control de las infecciones causadas por cepas resistentes a la penicilina y a otros antibióticos (26).

Implicaciones terapéuticas de la resistencia a los antibióticos en las infecciones neumocócicas

El creciente aumento de las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina, cefalosporinas de tercera generación y otros grupos de antibióticos ha condicionado un cambio en la actitud terapéutica de las infecciones neumocócicas, sobre todo de las infecciones graves. Es importante diferenciar el concepto microbiológico de resistencia a la penicilina y a otros betalactámicos de la respuesta clínica, que está condicionada por la localización de la infección y por los niveles de antibiótico alli alcanzados. Por ejemplo, hay que distinguir claramente la infección meníngea de la extra-meníngea, ya que la concentración de penicilina alcanzada en el LCR, tras administrar dosis elevadas por vía endovenosa, se sitúa en torno a 1 µg/ml, lo que conduce al fracaso terapéutico en las meningitis causadas por cepas con resistencia intermedia o elevada. Sin embargo, en el suero o en el tejido pulmonar, los niveles de penicilina superan ampliamente las CMI de las cepas resistentes. En un reciente estudio se demuestra que la mortalidad en los pacientes con neumonía neumocócica tratados con penicilina o cefalosporinas de tercera generación fue similar, con independencia de que la cepa causante fuese sensible o resistente a la penicilina (27).

Actualmente la penicilina G continúa siendo el tratamiento más adecuado en las infecciones extra-meníngeas causadas por cepas con CMI $\leq$ 2 µg/ml. En la práctica clínica, los pacientes con neumonía leve o moderadamente grave pueden ser tratados de forma ambulatoria con 1.200.000 UI de penicilina procaína cada 12 h por vía intramuscular, o con amoxicilina oral a dosis de 1 g/8 h. En caso de alergia a los betalactámicos, el antibiótico indicado es la eritromicina oral, a dosis de 500 mg/6 h. En los pacientes con neumonía grave que requieren hospitalización es preferible utilizar la penicilina G a dosis altas por vía endovenosa. Sin embargo, puesto que el tratamiento inicial de la neumonía en los pacientes graves o con enfermedad de base será con frecuencia empírico, en tanto no se conozca la etiología, es prudente utilizar una cefalosporina de tercera generación como la cefotaxima o la ceftriaxona. Estos mismos antibióticos serían aconsejables cuando se demostrase que la cepa de neumococo causante de la neumonía tuviera una CMI de penicilina >2 µg/ml (20).

La meningitis neumocócica, por sus características fisiopatológicas y por su alta morbilidad y mortalidad, constituye el prototipo de infección neumocócica grave en la cual la elección de un adecuado tratamiento empírico es crucial. Por las razones antes apuntadas, la penicilina G, incluso a dosis altas, no debe ser utilizada actualmente en el tratamiento empírico inicial de los pacientes con esta infección. Lo recomendado, es administrar cefotaxima a dosis elevadas (300 mg/kg/día), ante la posibilidad de que la cepa causante de la infección meníngea presente resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (CMI >0,5 µg/ml).

Detección de la resistencia a los antibióticos en el laboratorio

Los métodos y antibióticos actualmente recomendados en el estudio de la sensibilidad antibiótica en cepas de *S. pneumoniae* están perfectamente descritos y analizados en el documento M100-S9 publicado en 1999 por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (12).

En la actualidad, y ante la alta prevalencia de las cepas de neumococo con resistencia a los antibióticos, es obligatorio realizar estudios de sensibilidad de forma sistemática, especialmente en los aislamientos de hemocultivo, muestras de LCR y demás líquidos estériles. El NCCLS recomienda, además, utilizar en estos casos un método cuantitativo de microdilución para determinar la CMI exacta, sobre todo de los antibióticos betalactámicos y de otros grupos que puedan ser alternativas terapéuticas en las infecciones graves. Los aspectos metodológicos y técnicos están perfectamente descritos en los documentos M2-A6, M7-A4 y M100-S9 del NCCLS (13). Como método alternativo de fácil realización se puede emplear el método cuantitativo de difusión en agar utilizando tiras

de E-test. La correlación entre las CMI obtenidas mediante el E-test y el método de microdilución es buena aunque, en ocasiones, el valor de la CMI determinado por el E-test® puede ser una dilución menor respecto al obtenido por la técnica de microdilución. En las demás muestras no invasivas, como los exudados óticos o esputos, es aconsejable realizar también estudios de sensibilidad antibiótica. Sin embargo, en estos casos, puede utilizarse un método de disco-placa como prueba de cribado para detectar las cepas resistentes a la penicilina (6).

Un aspecto de gran importancia en la determinación de la sensibilidad a la penicilina por el método de difusión con discos es la ausencia de correlación entre los halos de inhibición del disco de penicilina y la CMI correspondiente. Así, algunas cepas con resistencia intermedia a ese antibiótico pueden mostrar halos relativamente grandes, por lo que no existen criterios firmes de interpretación. De forma alternativa, el NCCLS aconseja emplear discos de oxacilina de 1 µg como procedimiento de cribado para detectar las cepas resistentes a la penicilina. Los halos de inhibición inferiores a 19 mm con el disco de oxacilina se correlacionan bien con la resistencia a la penicilina, aunque no discriminan entre las cepas con sensibilidad intermedia y las cepas con resistencia elevada. Cuando fuese necesaria esta distinción, el NCCLS recomienda utilizar un método cuantitativo para determinar la CMI exacta a la penicilina (13).

Los métodos de difusión tampoco resultan satisfactorios para la detección de la resistencia a la cefotaxima o la ceftriaxona. Al igual que en el caso de la penicilina, se han buscado soluciones alternativas utilizando discos de cefuroxima o ceftizoxima. Sin embargo los resultados obtenidos no son concluyentes. No se dispone por el momento de un buen método de cribado y habrá que determinar directamente la CMI de la cefotaxima o de la ceftriaxona cuando sea aconsejable por razones clínicas.

Una atención especial merece el estudio de la sensibilidad antibiótica en las muestras de LCR procedentes de pacientes con meningitis. Gracias al desarrollo en los Últimos años del método de difusión E-test puede determinarse la CMI de la penicilina, cefotaxima, ceftriaxona y de otros antibióticos alternativos, como la vancomicina y la rifampicina, de forma rápida utilizando como inóculo la propia muestra de LCR. Aunque este procedimiento no está estandarizado, es recomendable utilizarlo cuando en la tinción de Gram del LCR se observe la presencia de diplococos Gram-positivos. La lectura de las CMI se realiza tras 18-20 h de incubación, adelantado así el informe de sensibilidad 24 h. Por supuesto, debe repetirse el estudio de sensibilidad a partir del cultivo bacteriano convencional con un inóculo estandarizado para confirmar los resultados obtenidos mediante este procedimiento.

Conclusiones

En relación a resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina se observo que fue del 21%.

En enfermedad invasora, se reportó una resistencia elevada de 23,7%. Los serotipos 14, 5 y 1 fueron los que mostraron resistencia elevada en mayor porcentaje. Con este conocimiento las estrategias de manejo empírico para infecciones invasoras por *S. pneumoniae* en nuestro país se han cambiado.

En cuanto a formas invasoras los datos que encontramos son muy similares a los reportados en la literatura internacional con predominio en el serotipo 14.

Bibliografia

1. Mulholland K. Magnitude of the problem of childhood pneumonia. Lancet 1999;354:590-592.
2. Dagan R, Fraser D, Greif Z, Séller N, Kaufstein M, Shazberg G et al. A nationwide prospective surveillance study in Israel to document pediatric invasive infections, with emphasis on Haemophilus influenzae type b infections. Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group. Pediatr Infect Dis J 1998;17 (Suppl):S198-S203.

3. Miranda NMG, Solórzano SF, Velázquez AR, Leaños MB, Villasis KMA, Guiscafré GH. Características de los aislamientos de Haemophilus influenzae de portadores asintomáticos en edad pediátrica y su relación con resistencia a antimicrobianos. Bol Med Hosp Infant Mex 1995;52:148-153.
4. Echániz AG, Velázquez MM, Carnalla BMN, Soto NA, Solórzano SF, Pérez MA et al. Antimicrobial susceptibilities and capsular types of invasive Streptococcus pneumoniae isolated in children in Mexico City. Microb Drug Resist 1997;3:153-157)
5. Echániz AG, Velázquez MM, Carnalla BMN, Soto NA, Solórzano SF, Pérez MA et al. Antimicrobial susceptibilities and capsular types of invasive Streptococcus pneumoniae isolated in children in Mexico City. Microb Drug Resist 1997;3:153-157.
6. Kertesz DA, DiFabio JL, Cunto BMC, Castañeda E, Echániz-Avilés G, Heitmann I et al. PAHO Pneumococcal Surveillance Study Group. Invasive Streptococcus pneumoniae infection in Latin American children: Results of the Pan American Health Organization Surveillance Study. Clin Infect Dis 1998; 26:1355-1361.
7. Gray BM, Converse GM,Dillon HC. Epidemiologic studies of Streptococcus pneumoniae in infants: Acquisition, carriage, and infection during the first 24 first months of life. J Infect Dis 1980; 142:923-933.
8. Faden H, Duffy L, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D, Tung Y. Relation between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. J Infect Dis 1997; 175:1440-1445.
9. Leiberman A, Dagan R, Leibovitz E, Yagupsky P, Fliss DM. The bacteriology of the nasopharynx in childhood. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1999;49(Suppl 1):S151- S153).
10. Raymond J, Le Thomas I, Moulin F, Commeau A, Gendrel D, Merche P. Sequential Colonization by *Streptococcus pneumoniae* of Healthy Children Living in an Orphanage Journ Infect Dis 2000:181:1983-1988.
11. Tubau F, Liares J, Matín R. Resistencia antibiotica en *Streptococcus pneumoniae* Enferm Infecc Microbiol Clin 1996; 14:1-6.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically: Approved Standard. 5th ed. Wayne (PA): National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000; NCCLS document M7-A5.
13. National Committee for Clnical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: sixth informational supplement. Villanova, Pennsylvania: NCCLS; 2003 (NCCLS document M100-S6).
14. Reinert, R., Queck, A., and Kaufhold, M. Antimicrobial resistance and type distribution of Streptococcus pneumoniae isolates causing systemic infections in Germany, 1992-1994. Clin. Infect Dis 1995,21:1398-401
15. Mayoral, C. Rossi, A. Regueira, M. Corso, A. Pacce, J. Beltramino, J. C. Bulletich, A. 2007. Resistencia Antimicrobiana y Distribucion de Serotipos de *Streptrococcus pneumoniae*. Aislados de Infecciones Invasivas en el Hospital de Niños de Santa Fe. Argentina
16. Hortal, M., Alcorta, G., Bianchi, I. Capsular type distribution and susceptibility to antibiotics of Streptococcus pneumoniae clinical strains isolated from uruguayan children with systemic infections. Microbial Drug Resistance. 1997;3:159-163.
17. Cunto Brandileone, M.C.; Diaz Vieira, V.S., Tadeu Casagrande, S. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae strains isolated from brazilian children with invasive infections Microbial Drug Resistance.1997;3:141-146.
18. Echaniz-Aviles, G., Velazquez-Mesa, M.E., Carnalla-Barajas, M.N. Antimicrobial susceptibilities and capsular types of invasive Streptococcus pneumoniae isolated in children in Mexico City. Microbial Drug Resistance. 1997;3:153-157.)
19. Castañeda, E., Leal, A.L., Castillo, O. Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of Streptococcus pneumoniae in colombian children. Microbial Drug Resistance. 1997;3:147-152
20. Bradley, J.S., Kaplan, S.L., Klugman, K.P. Consensus:Management of infections in children caused by Streptococcus pneumoniae with decreased susceptibility to penicillin. The Pediatrics Infectious Diseases Journal. 1995;14(12):1037-1041.
21. Fernández–Viladrich P, Cabellos C, Pallarés R, Tubau F, Martínez-Lacasa J, Liñares J, Gudiol F. High dose of cefotaxime in the treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibility to third-generation cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 218-220.
22. Liñares J, Pallarés R, Alonso T, Pérez JL, Ayats J, Gudiol F, Fernández-Viladrich P, Martín R. Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990). Clin Infect Dis. 1992; 15: 99-105.
23. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Pérez D, Casal J. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990 to 1996). J Clin Microbiol. 1998; 36: 3447-3454.
24. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefandottir G, Moldstad G, Gudmundsson S.Do antimicrobials increase the carriagerate of penicillin-resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. BMJ 1996; 313:387-391.

25. Dámaso, D., Moreno-López, M., Daza, RM. Betalactaminas I. Penicilinas. En: Dámaso, D., Moreno-López, M., Daza, RM. (Ed.). Antibióticos y quimioterápicos antibacterianos. Uso clínico. Grutesa, Madrid 1984; 119-168
26. Osona, B., Casado, J., Menéndez-Rivas, M., Mora, E. Infección meningocócica: Cambios en los serogrupos y en la sensibilidad a penicilina. An Esp Pediatr 1997; 46: 233-236.
27. Liu, CH., Tomasz, A. Penicillin tolerance in multiply drug-resistant natural isolates of *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 1985; 152: 365-372.

Solicitud de Sobretiros:
Prof. Dr. Antonio Arbo Sosa
Investigación y Docencia
Instituto de Medicina Tropical
Asunción, Paraguay
antonio.arbo@imt.edu.py

Caso Clínico

Donovanosis

Espínola A; Samaniego S; Taboada A; Benítez G.
Servicio de Clínica Médica de Adultos. Instituto de Medicina Tropical

Donovanosis

Background: Adolescent patient, native (Nivacle) sexually active, from the central Paraguayan Chaco, with 9-month history of rectal bleeding and ulcerated lesions in the perianal region, pregnancy query term, we see the health personal injuries, and perform caesarean elective, was referred to a reference cancer center on suspicion of anal cancer before reaching the dx, received multiple antibiotic schemes, and when receiving the pathology report, with the resulting donovanosis suspected to our service, where he was treated specific antibiotic, in addition to practices a colostomy for recto-vaginal fistula, the patient presented favorable evolution, with restoration of intestinal transit after the closure of the fistula (3, 11 to 14).

Resumen

Paciente adolescente, nativa (Nivacle) sexualmente activa, procedente del chaco central paraguayo, con historia de 9 meses de rectorragía y lesiones ulceradas en región peri anal, consulta por embarazo a término, se constata las lesiones por personal de salud, y le realizan cesárea electiva, fue derivada a un centro oncológico de referencia por sospecha de de cáncer anal, antes de llegar al dx, recibió múltiples esquemas antibióticos, y cuando reciben el informe de anatomía patológica, con sospecha de donovanosis la derivan a nuestro servicio, donde recibió tratamiento antibiótico especifico, además de practicársele colostomía, por fístula recto-vaginal, la paciente presento evolución favorable, con restitución el tránsito intestinal una vez cerrado la fistula (3,11-14).

***Palabras claves**: Donovanosis, úlcera.*

Introducción

La donovanosis es una enfermedad bacteriana producida por un bacilo Gram negativo intracelular conocido como *Calymmatobacterium granulomatis* (1) o *Donovania granulomatis*, actualmente con nueva denominación: *Klebsiella granulomatis*.

Puede formar parte excepcionalmente de la flora gastrointestinal. Es conocida como granuloma inguinal o granuloma venéreo (2). Es transmitida sexualmente, pero de baja contagiosidad, aunque no es la única forma de adquirir la infección (3). La enfermedad fue descripta por Mcleod en 1882 en India y por Donovan en 1905 quien describe el agente casual. Produce lesiones ulcerativas granulomatosas localizadas en la piel, mucosa y celular subcutáneo de la región genital y perianal, de curso crónico e indolente, por lo que la consultas se realizan generalmente ya con ulceras extensas y complicadas. El diagnóstico etiológico es difícil por la dificultad para el cultivo, pero la presencia de

Rev. Inst. Med. Trop 2009; 4(2):26-29

cuerpos de Donovan al frotis o la anatomía patológica son diagnósticas (1,2). Es endémica en ciertas áreas tropicales y subtropicales como Nueva Guinea Oeste, América Latina, Sur África, India, Indonesia y el Caribe, aborígenes de Australia, siendo rara en Europa 3,4. Su incidencia sigue siendo baja en nuestro medio. La respuesta al tratamiento es lenta pero efectiva 2. El compromiso sistémico es raro y sólo se ve en el 6% de los casos reportados mundialmente y puede comprometer la vida cuando afecta huesos y vísceras como el pulmón, hígado y los del tubo gastrointestinal (5).

Tres semanas de tratamiento con eritromicina, la estreptomicina o tetraciclina, o 12 semanas de tratamiento con ampicilina son formas estándar de tratamiento (7) también son efectivos doxiciclina, trimetroprim-sulfametoxazol, las fluorquinolonas (1-3,8), azitromicina (8), Cloranfenicol, Tianfenicol (2), aminoglucósidos, ceftriaxona (3). Se ha reportado casos en niños en contacto con adultos, no relacionados necesariamente a contacto sexual (9).

El periodo de incubación es muy variable de 1 a 360 días con un promedio aproximado de 50 días (3, 9). El hombre es el único portador de la enfermedad (3, 10). Se manifieste por pápulas o nódulos subcutáneos con posterior ulceración superficial, sin secreción purulenta con bordes anfractuosos, y escasa reacción inflamatoria, aunque es frecuente la sobreinfección bacteriana, típicamente no presenta adenitis, pero ocasional-mente las lesiones nodulares pueden cursar con linfandenitis.

La región anatómica más frecuentemente afectada en el hombre es el surco coronal, la región balanoprepucial y el ano, en la mujer labio menor, pared vaginal y raramente en cuello y genitales internos pudiendo confundirse con un cáncer. Las ulceras son frecuentes en lo no circuncidados y en los hombres con escasa higiene (9-15). Las lesiones extragenitales son secundarias exclusivamente a las lesiones genitales o del ano16, las regiones más afectadas son la encía, mucosa yugal, paladar, faringe, laringe, nariz, región ocular, surco inframamario, abdomen, brazos, piernas, huesos particularmente la tibia. Las lesiones orales son muy frecuentes y la afección dental indica compromiso óseo (9,15-17). Puede ocurrir diseminación abdominal con compromiso de múltiples órganos habiendo en éstos casos fiebre, anemia, malestar general, y signos de toxicidad, con riesgo para la vida del paciente, pero es raramente asociado con el diagnostico de donovanosis (15-18). Las lesiones genitales y perigenitales pueden ser ulceradas con bordes sobre elevados o no, ulcerovegetantes, vegetantes, y con elefantiasis. Las extragenitales pueden ser ulcerovegetantes, vegetantes, elefantiasis secundaria a ulceras crónicas y a la intensa fibrosis linfática. Otras complicaciones observadas son carcinoma espinocelular de vulva, fimosis, estenosis de la uretra, vagina y ano (19-22). La donovanosis tiene un curso agresivo durante el embarazo con lesiones atípicas en área genital 15. No se ha demostrado que la donovanosis aumente el riesgo de adquirir VIH, pero la coinfección prolonga los periodos de la ulcera y requieren un tratamiento antibiótico mas intensivo y prolongado (9, 18, 23)

Relato del caso

Paciente nativa Nivacle, de sexo femenino, de 20 años de edad, procedente de Neuland Chaco Paraguayo, con historia de ulceras en región perianal y genital externo de 9 meses de evolución de crecimiento progresivo e indoloro acompañado de rectorragia ocasional, 3 meses antes de su ingreso a nuestro servicio consulta en centro materno infantil en trabajo de parto, constatándose las lesiones ulcerativas extensas a nivel perineal, por lo que es sometida a una cesárea de urgencias. Posterior a su recuperación fue remitida a centro de referencia oncológico por sospecha de cáncer anal, donde realizan biopsia de ulceras, en cuya histopatología informada por la dermatopatóloga se observa a la coloración de Giemsa dentro del citoplasma de algunos macrófagos, corpúsculos de 2 a 3 micras poco teñidas que correspondería a Cuerpos de Donovan, por lo cual fue remitida al nuestro

servicio con diagnóstico de donovanosis. Recibió varios esquemas cortos de antibióticos.

Al ingreso

Signos vitales estables, hipotrófica, desnutrida, extensa ulcera que se extiende por toda la zona perineal, desde el coxis a vulva, se constata salida de heces por vagina por probable fístula rectovaginal, no ganglios regionales, ni lesiones en otras zonas, resto del examen sin datos patológicos de valor. Se realiza tratamiento con doxiciclina 100 mg cada 12 hs. Se realizo colonoscopía constatándose la fístula recto vaginal, además se observan ulceras a nivel del colon y bajo recto, se realiza biopsia que informa infiltrado crónico inespecífico con zona necrótica. Se realiza una colostomía para curación de la fístula. Completó 10 semanas de tratamiento con doxiciclina. Evolución favorable pero lenta de las ulceras. A las 16 semanas con cicatrización casi total de las lesiones se realizo restitución del tránsito con éxito. Test de ELISA para HIV negativo.

Ulcera al ingreso al servicio al momento del inicio del tratamiento

Ulcera perianal en vías de cicatrización 4 semanas post tratamiento

Discusión

La donovanosis es una patología poco descripta en nuestro país, pero hay que tenerla en cuenta como diagnóstico diferencial en ulceras de evolución prolongada como en este caso. A pesar de su localización genital y perianal existen dudas de su transmisión sexual exclusiva debido a que se describe en pacientes con poca o ninguna actividad sexual2-4. Se debería de realizar biopsias en todas aquellas lesiones en las que el frotis o el cultivo no es diagnóstico. Se trata de una patología benigna y curable con un tratamiento adecuado por lo

que es importante el diagnóstico ya que su evolución prolongada puede llevar a múltiples complicaciones. La curación puede producir estenosis. Se debe estar atento ante la posibilidad de desarrollo de cáncer espinocelular (1, 3, 19, 22). Este es el primer reporte de caso en nuestro servicio, creemos que como se describe, el embarazo pudo haber influido en la evolución rápida y agresiva en esta paciente3. El diagnostico como se describe en toda la literatura y en todos los reportes se realizó por la histopatología, habiéndose descartado otras patologías causantes de ulceras crónicas por biopsias, frotis y múltiples cultivos. El tratamiento realizado con doxiciclina en una de las 2 mejores opciones recomendadas por la OMS, co lo que presento muy buena evolución. Se describe que con el TMP-SMX, hay menor tasa de recaídas, pero debido, a la anemia que presentaba la paciente se opto por doxiciclina. No pudimos contactar con la pareja. El hallazgo de la lesión fue totalmente casual ya que la paciente consulta en un centro obstétrico para dar a luz constatándose en dicho servicio de la presencia de las lesiones siendo interpretado inicialmente como un cuadro neoplásico. Por otra parte, creemos que los médicos de nuestro medio deberían tener mayor familiaridad y conocimiento de esta enfermedad venérea crónica y progresivamente destructiva, a fin de evitar graves problemas terapéuticos por falta de un diagnóstico correcto y precoz.

Referencias

1- Michael H. Augrnbraun. Lesiones cutáneas y mucosas genitales. En Mandell, Douglas y Bennett. 5º Ed. Tomo 1. 1338- 1345

2- Silvia Regina C. Sartori Barrviera. Outras DST. Medicina Tropical. Sergio Simerman, Benjamin Cimerman. 637-645

3- Braz J Infect Dis vol.12 no.6 Salvador Dec. 2008. Brazilian Journal of Infectious Diseases *Print version* ISSN 1413-8670

4- Dekoven J, Shier M. Granuloma inguinale: three cases diagnosed in Toronto, Canada. Int J Dermatol 1992; 31: 696-699.

5- García Pérez A, Fernández Pascual JS, Muñoz I, Fernández Contioso JA. Granuloma inguinal. Un caso autóctono en Andalucía occidental. Actas Dermo-Sif 1981; 72: 577-580.

1. http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v10_sup1/donovanosis.htm
2. http://en.wikipedia.org/wiki/Granuloma_inguinale
3. David N. Gilbert, M.D.-Robert C. Moellrring, hijo M.D.- Geoerge M. Eliopoulus, M.D.- Merle A. Sande, M.D. 18
4. O'Farrell N. Donovanosis. Sex Transm Infect 2002;78:452-7.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Donovanose *in* Doenças Infecciosas e Parasitárias: Guia de Bolso. Ministério da Saúde, p.118-21. Brasília, DF, 2004.
6. Fonseca A., Souza E.M. Donovanose. Dermatologia Clínica. 1ª ed. Guanabara Koogan. p. 167-69. Rio de Janeiro, 1984.
7. Costa J.B., Domingues D., Castro R., Exposto F. Úlceras Genitais Causadas por Infecções Sexualmente Transmissíveis. Actualização do Diagnóstico e Terapêuticas, e a Sua Importância na Pandemia do HIV. Acta Med Port 2006;19:335-42.
8. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST/AIDS. Donovanose *in* Manual de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis: DST. 4ª ed. Série Manuais nº 68, p. 50. Brasília, DF, 2006.
9. Ferreiro M.C., Rodríguez M.A., Léon C.P. Ulceras Genitales. Dermatol Venez 2004;42(3):12-9.
10. O'Farrell N. Donovanosis: an Update. Int. J. STD AIDS 2001;12:423-7.
11. Galarza C. Donovanosis. Dermatol. Peru 2000;10(1):35-8.
12. Fonseca A., Souza E.M. Donovanose. Dermatologia Clínica. 1ª ed. Guanabara Koogan. p. 16- 69. Rio de Janeiro, 1984.
13. Wu J.J., Huang D., Pang K.R., Tyring S.K. Selected Sexually Transmitted Diseases and Their Relationship to HIV. Clin Dermatol 2004;22:499-508.
14. Veeranna S., Raghu T.Y. A Clinical and Investigational Study of Donovanosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2003;69(2):159-62.
15. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST/AIDS. Donovanose *in* Manual de Controle de Doenças Sexualmente Transmissíveis: DST. 4ª ed. Série Manuais nº 68, p. 50. Brasília, DF, 2006.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Donovanose *in* Doenças Infecciosas e Parasitárias: Guia de Bolso. Ministério da Saúde, p.118-21. Brasília, DF, 2004.
17. Jardim M.L. Donovanose: Proposta de Classificação Clínica. An Bras Dermatol 1987;62(3):169-72.
18. Jamkhedkar P.P., Hira S.K., Shroff H.J., Lanjewar D.N. Clinico-epidemiologic Features of Granuloma Inguinale in the Era of Acquired

Immune Deficiency Syndrome. Sex Transm Dis 1998;25:196-200.

Solicitud de Sobretiros:
Dr. Gustavo Benítez
Servicio de Clínica Médica
Instituto de Medicina Tropical
Asunción, Paraguay
gbenite@yahoo.com.ar

Caso Clínico

Paracoccidiodomicosis en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

Insfran I., Penayo A., Taboada A., Benítez G.
Servicio de Clínica Médica de Adultos. Instituto de Medicina Tropical

Paracoccidiodomycosis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Adolescent patient, native (Nivacle) sexually active, from the central Paraguayan Chaco, with 9-month history of rectal bleeding and ulcerated lesions in the perianal region, pregnancy query term, we see the health personal injuries, and perform caesarean elective, was referred to a reference cancer center on suspicion of anal cancer before reaching the dx, received multiple obituary Paracoccidioidomycosis is endemic in tropical and subtropical America. It is transmitted by inhalation of contaminated dust or dirt. Produces ulcerated lesions on mucous membranes and / or skin, lymph node and / or lung. Be generalized. Observed higher incidence in men 30 to 50 years. The microbiological diagnosis is by biopsy. Case 1: Male, 30 years, Ya'u Yvy with AIDS. CD4: 8 cells/mm3 Viral Load: 254389, on antiretroviral therapy (HAART) with stavudine (d4T), Lamivunina (3TC), Nevirapine (NVP), with 3 months of fever, headache 1 month, 15 days of cough, progressive dysphagia. Weight loss (PP) of 15 kg. At admission: stable GB: 2600 Hb: 9.5 Hct: 29.2 Na: 128. Rx. Chest: image radio opaque upper right lung field. Sputum, BAL: Paracoccidioides brasiliensis. Transbronchial biopsy: Pneumocystis sp. Treatment: Amphotericin B and TMX / SMX. Case 2: male, 33, of San Pedro, with 6 months of progressive dyspnea intensifies 10 days before admission, 5 months of wet cough. 22 days of fever with profuse sweating, inside 10 days, treated with cefotaxime 4 g / day from pneumonia. 8 days before diarrhea. PP 7 kg at admission: FC: 110 x 'FR: 32 x `T °: 39 ° C, pale polipneico, suprasternal retractions. Right lung syndrome, stroke, left lung. Spill base and mid range. Abdomen very painful in HD, without defense or irritation, RHA (). Gb: 16300 Ne: 90 Lk: 8 Urea: 87, FA: 625, VDRL: 1.2. Dx is made. AIDS, with CD4 of 12, started HAART with d4T, 3TC, NVP. Pleural fluid: 8800, PMN, glucose 14 mg / dl, LDH 2648 Gram negative, Rivalta () Ph: 6.9. Negative culture. Placed chest tube drainage. 3 Sputum: () to Paracoccidioides brasiliensis, negative for AFB. Tto: amphotericin B, persistent recurrence of pleural effusion and fever, is interpreted as a TBC vs loculated pleural empyema was referred to John Max Boetner where tto start. antibacilar with good performance, now with antibacilares and itraconazole. Comment: This condition is very rare even in AIDS patients hospitalized in the IMT, as well as in other endemic areas for a variety of reasons still not well defined set. In both patients, the CD4 is <50, so that could be included as a disease marker in endemic areas.

Rev. Inst. Med. Trop. 2009;4(2):31-35

Resumen

La paracoccidioidomicosis es endémica en zonas tropicales y subtropicales de América. Se trasmite por inhalación de tierra o polvo contaminado. Produce lesiones ulceradas en mucosas y/o piel, con compromiso ganglionar y/o pulmonar. Pueden generalizarse. Se observa mayor incidencia en varones de 30 a 50 años. El diagnostico es microbiológico y por biopsia.

Caso 1: *Varón, 30 de años, de Yvy Ya´u, con SIDA. CD4: 8 cel./mm3 Carga Viral: 254389, en terapia antirretroviral (TARGA) con Estavudina (D4T), Lamivunina (3TC), Nevirapina (NVP); con 3 meses de fiebre; 1 mes de cefalea, 15 días de tos, disfagia progresiva. Pérdida de peso (PP) de 15 kg. Al ingreso: estable Gb: 2600 Hb: 9.5 Hto: 29.2 Na: 128. Rx. De Tórax: imagen radio opaca en campo pulmonar superior derecho. Esputo, BAL: Paracoccidioides brasiliensis. Biopsia Transbronquial: Pneumocystis sp. Tratamiento: Anfotericina B y TMX/SMX.*

Caso 2: *varón de 33 años, de San Pedro, con 6 meses de disnea progresiva que se intensifica 10 días antes del ingreso, 5 meses de tos húmeda. 22 días de fiebre con sudoración profusa, 10 días se interna, tratado con cefotaxima 4 g/día por neumonía. 8 días antes diarrea. PP de 7 Kg. Al ingreso: FC: 110 x´ FR: 32 x` Tº: 39º C, pálido, polipneico, tiraje supraesternal. Pulmón derecho, síndrome de derrame, Pulmón izquierdo. Derrame en base y campo medio. Abdomen muy doloroso en HD, sin defensa ni irritación, RHA (+). Gb: 16300 Ne: 90 Lc: 8 Urea: 87, FA: 625, VDRL: 1.2. Se hace Dx. de SIDA, con CD4 de 12, se inicia TARGA con D4T, 3TC, NVP. Liquido pleural: 8800, PMN, Glucosa 14 mg/dl, LDH 2648 Gram negativo, Rivalta (+) Ph: 6.9. Cultivo negativo. Se colocó tubo de drenaje pleural. 3 Esputos: (+) para Paracoccidioides brasiliensis, negativos para BAAR. Tto: anfotericina B, persistencia del derrame pleural y reaparición de la fiebre, se interpreta como un empiema tabicados vs TBC pleural es derivado al Juan Max Boetner, donde inician tto. antibacilar con buena evolución; actualmente con antibacilares e itraconazol.*

Comentario: *Esta entidad es aún muy poco frecuente en pacientes con SIDA internados en el IMT, así como en el resto de las zonas endémicas, por una serie de causas que aún no muy bien definidas definido. En ambos pacientes el CD4 es < a 50, por lo que podría incluirse como enfermedad marcadora en zonas endémicas.*

Palabras claves: *paracoccidioidomicosis, varones.*

Introducción

La paracoccidioidomicosis es una micosis profunda subaguda y crónica granulomatosa causada por el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*, de naturaleza geofílica, habita suelos ácidos y boscosos de climas húmedos con veranos lluviosos e inviernos cortos, similares a nuestro país (1).

Es una enfermedad endémica de zonas tropicales y subtropicales de América del Sur y en menor medida de América Central y México. Los trabajadores que están en contacto con tierra como los agricultores, peones y obreros de la construcción están particularmente expuestos al riesgo. La mayor incidencia se observa en pacientes masculinos de 30 a 50 años de edad. El modo de trasmisión se realiza por inhalación de tierra o polvo contaminado. Es una antropozoonosis, pues se ve afectado el armadillo de nueve cintas *(Dasypus novemcinctus).* Pero no es habitual la transmisión de hombre a hombre ni de los animales al hombre. Es una micosis sistémica y a veces mortal que se caracteriza por la presencia de infiltrados pulmonares dispersos, lesiones ulcerada de la mucosa tanto oral, nasal, digestiva y lesiones en piel o ambas. La linfadenopatía es frecuente. En los casos diseminados hasta pueden comprometer todas las vísceras, las glándulas suprarrenales son especialmente susceptibles.2, 3En los pacientes con SIDA se presenta como una enfermedad grave y diseminada, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Los niveles de

linfocitos T CD4 + son habitualmente < de 200 cél/mL (4).

Presentación del caso

Caso 1:

Paciente sexo masculino, de 30 de años de edad, procedente de Yvy Ya´u, portador del VIH con diagnóstico desde noviembre de 2008, en estadio SIDA. Con CD4: 8 cel./mm3 Carga Viral: 254389 del 04 de diciembre del 2008, con terapia antirretroviral (TARGA) con stavudina (D4T), lamivunina (3TC), nevirapina (NVP); consulta por historia de 3 meses de evolución de fiebre; 1 mes de cefalea hemicraneana derecha, 15 días de tos seca, y disfagia progresiva al inicio a sólidos y luego a líquidos. Pérdida de peso (PP) de 15 kg desde el inicio del cuadro. Al ingreso: PA: 100/60 FC: 87x` FR: 26 x` Tº: 37,5C

Piel y mucosa: hipocoloreada y húmeda. Onicomicosis en manos y pies. Pitiriasis versicolor en cuello y tórax. MV rudo en región interescapular no rales. Resto del examen físico normal. Gb: 2600 Hb: 9.5 Hto: 29.2 Na: 128. Rx. De Tórax: imagen radio opaca en campo pulmonar superior derecho. Punción lumbar: Aspecto límpido sobrenadante incoloro; citología 1 elemento/mm³; hematíes no se observan; glucosa 59 ; albumina 68; tinta china: negativo. TAC de CRANEO: imagen hipodensa en región parietooccipital lado derecho

Espuo y BAL: *Paracoccidioidomicosis braziliensis* en frotis y cultivo. Biopsia Transbronquial: *Pneumosystis sp.* Tratamiento: Anfotericina B por 28 días total 1400 mg y TMX/SMX, buena evolución.

Actualmente en profilaxis secundaria para toxopalsmosis y pneumosistosis, mas itraconazol.

Caso 2:

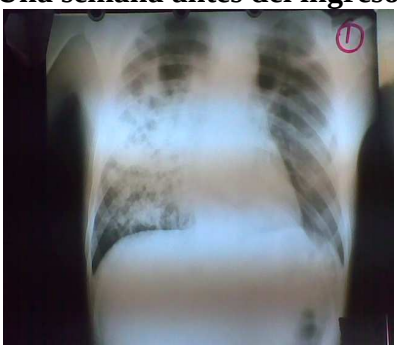
Paciente sexo masculino de 33 años de edad, agricultor, procedente de San Pedro, consulta por cuadro de 6 meses de dificultad respiratoria progresiva a grandes esfuerzos, 5 meses de tos húmeda con escasa expectoración. 22 días antes presenta sensación febril sin escalofríos con sudoración profusa que cede sin medicación, 10 días antes se intensifica la dificultad respiratoria por lo que consulta en Centro Hospitalario quedando internado y recibe tratamiento con cefotaxima 4 g/día por Bronconeumonía. 8 días antes se agrega deposiciones liquidas amarillentas sin gleras, pus ni sangre, sin dolor abdominal. Refiere pérdida de peso de 7 Kg en un mes. Al ingreso PA: 90/60 FC: 110 x´ FR: 32 x` Palidez marcada; Polipneico, Tirajes supraesternal, excursiona poco con los movimientos respiratorios, Pulmón derecho con matidez en todo el campo. VV abolidas en base y campo medio Pulmón izquierdo con MV rudo en vértice. Abdomen plano, simétrico, blando depresible, muy doloroso en hipocondrio derecho, RHA (+), no viceromegalia.

Gb: 16300 Hb: 17.1 Plaquetas: 220000 Ne: 92 Linf: 8 Aninocitosis(+), Glicemia: 70 Urea: 87 Creat: 1,2 Crasis normal FA: 625 GOT: 41.3 GPT: 24.6 VDRL: 1.2 PT: 3.6 Albumina: 1.42 Liquido pleural: turbio, Citologia 8800 Predominio 80 % PMN Glucosa 14 mg/dl LDH 2648. Gram no se observam gérmenes Rivalta (+) Ph: 6.9, Colesterol: 49 Cultivo (-) 3 Esputo y BAL positivos para *Paracoccidioides brasiliensis*, negativos para BAAR. Se hace Dx. de VIH confirmado por WB, con CD4 de 12 cel., se inicia TARGA con D4T, 3TC, NVP

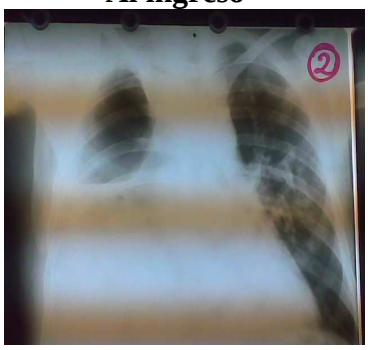
Se coloca tubo de drenaje pleural. Recibe tratamiento con Anfotericina B, que completo 1500 mg, con persistencia del derrame pleural y reaparición de la fiebre, interpretándose el cuadro como un empiema tabicados vs TBC pleural por lo que es derivado al Juan Max Boetner para su mejor manejo, allí inician. antibacilares con buena respuesta; actualmente con antibacilares e itraconazol, con buena evolución, desaparición de la fiebre y mejoría radiológica, sin derrame pleural.

Radiografías Caso 2:

Una semana antes del ingreso



Al ingreso



Una semana después del ingreso

Discusión

La inmunidad celular está implicada en la defensa eficaz frente a este hongo. Las respuestas de inmunidad mediada por células de tipo Th1 se asocian a infecciones asintomáticas o limitadas y los casos progresivos graves presentan altos niveles de citoquinas vinculadas a reacciones de tipo Th2.5. La variedad de formas clínicas está determinada por las características de la relación huésped-parásito. Son factores de parte del hongo: el número y el tipo de conidias infectantes. Las blastoconidias son más virulentas que las artroconidias; los δ 1-3 glucanos de la pared celular aumentan la patogenicidad y algunos polisacáridos activan linfocitos CD8 capaces de inhibir la respuesta inmune. Los factores predisponentes del paciente son la depresión de la inmunidad celular, desnutrición, alcoholismo, factores hormonales (estrógenos son protectores) y genéticos (HLA-A9, HLA-B13, HLA-B40) (6).

En inmunocompetentes las defensas innatas o adquiridas eliminan al hongo o establecen un equilibrio entre éste y el huésped, dejando focos latentes de infección del hongo. La presencia de la paracoccidioidomicosis y el SIDA en un mismo hábitat hace suponer la coexistencia de ambas enfermedades como un evento común, tal y como sucede con otras micosis (7,8). Sin embargo, muy pocos casos han sido reportados a nivel internacional (menos de 50), en los 10 años siguientes a la descripción de los primeros pacientes, estimándose la incidencia de esta asociación en alrededor de 0,09%.3, los motivos podrían ser varios, como el uso del cotrimoxazol como profilaxis, el uso frecuente de compuestos azólicos, y en menor medida la alta prevalencia del VIH en las zonas urbanas, siendo el *P. brasiliensis* más común en áreas rurales. Sin embargo, no explican la mayoría de los casos de áreas endémicas pobres con pacientes VIH positivos que no consultan al médico, ni hacen tratamientos profilácticos (4-7), como ocurre muy frecuentemente en nuestro país en el que casi el 50% de los pacientes consultan por primera vez y se hace el diagnóstico de VIH en estadio SIDA (9), por lo que es poco claro cuál sería el verdadero motivo de esta situación. En Brasil, hasta diciembre de 1999 se habían comunicado 44 casos de asociación entre paracoccidioidomicosis y SIDA con una incidencia estimada un 0,02%, en relación al número casos de SIDA, demostrándose además que la histoplasmosis en SIDA en este país en el mismo período es 52,7 veces más frecuente que la paracoccidioidomicosis (5, 10, 11).

Ambos pacientes fueron varones como se reporta más frecuentemente, pero ninguno presentó compromiso ganglionar y al contrario de los casos registrados en Brasil (5) el compromiso fue pulmonar, aunque es difícil sacar una conclusión por el escaso número de pacientes. La asociación de patologías oportunistas en uno Pneumocystosis corroborada y en el otro la tuberculosis que si bien no fue evidenciada respondió al tratamiento, es esperable en estos pacientes inmunodeprimidos.

Podemos suponer que esta entidad es aún muy poco frecuente en pacientes con SIDA internados en el IMT, debido probablemente a que en nuestro país es exclusivamente rural y el VIH es mayoritariamente urbano, por lo que cabría esperar que a medida que el VIH se ruralice se presente un número mayor de casos.

En ambos pacientes el CD4 es < a 50, por lo que podría incluirse a la paracoccidioidomicosis como enfermedad marcadora de SIDA en zonas endémicas.

Referencias

1. Arenas R. Paracoccidioidomicosis. En: Micología médica ilustrada. Interamericana McGraw-Hill, México 2004: 173-9.
2. Enfermedades Infecciosas. Principio y Práticas. Mandell, Benett, Dolin.. Tomo II. 5ta Edición. 2004
3. Jorge A. Benetucci. SIDA y enfermedades asociadas. Tomo 1. 3º Edición
4. Corti M; Villafañe M; Negroni R; Palmieri O; Paracoccidioidomicosis diseminada con peripleuritis en paciente con SIDA, Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo; volumen 46, número 1, páginas 47-50. Febrero 2004.
5. Ricardo Negroni, Micosis sistémicas tropicales asociadas al sida, Enf Emerg 2003;5(1):27-40 5.
6. Agüero F, Zaputovich L, et al, Paracoccidioidomicosis en pacientes HI +, Revista Española de Patología. Vol. 41, n.º 2, 2008
7. Dolande M, Reviákina V, Panizo M, Maldonado B. Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas en pacientes con SIDA (1997-2001). Rev Soc Ven Microbiol 2002; 22: 51-6.
8. Birman E, Silveira F, Godoy L, Costa C. Kaposi's sarcoma in Brazilian AIDS patients: a study of 144 cases. Pesqui Odontol Bras. 2000; 14: 362-6.
9. Taboada A, Insfran I, Vicenti C, Benitez G, Kunzle C. en Enfermedades marcadoras más frecuentes y su relación cronológica con el diagnostico de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana en un hospital de referencia. Vol. 2. Nº 1, 2008, 15-20
10. 38. Marques SA, Robles AM, Tortorano AM, Tuculet MA, Negroni R, Mendes RP. Mycoses associated with AIDS in the Third World. *Medical Mycology* 2000;38(Suppl. 1):369-79.
11. 55. Marques SA, Shikanai-Yasuda MA. Paracoccidioidomycosis associated with immunodepression, AIDS and Cancer. En: Franco M, Lacaz C. da S, Restrepo AM, Del Negro G. *Paracoccidioidomycosis.* Boca Raton, Fl: C.R.C. Press. Inc, 1994;393-405.

Solicitud de Sobretiros:
Dr. Gustavo Benítez
Clínica Médica
Instituto de Medicina Tropical
Asunción, Paraguay
clinica.medica@imt.edu.py

Instrucciones para los autores

La *Revista del* ***Instituto de Medicina Tropical,*** de Asunción – Paraguay, acepta para su publicación trabajos referentes a la medicina y ciencias afines. La revista publica artículos originales, casos clínicos, artículos de revisión y cartas al editor, tanto en español como en inglés.

Los trabajos enviados deberán ser inéditos. El Instituto de Medicina Tropical se reserva todos los derechos de programación, impresión o reproducción (*copyright*) total o parcial del material que reciba, dando en todo caso el crédito correspondiente a los autores del mismo. Si el autor desea volver a publicar lo ya aparecido en la *Revista del Instituto de Medicina Tropical*, requiere autorización previa por escrito del editor de *Revista del Instituto de Medicina Tropical.*

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Presentación general

El manuscrito debe tener una portada indicando claramente el TÍTULO COMPLETO del artículo, los NOMBRES DE LOS AUTORES y sus AFILIACIONES (Nombre de la Universidad, Fundación, Instituto o Dependencia, Hospital, dirección completa de la misma y ciudad). También se debe incluir en la portada el nombre del autor a quien se deberá dirigir toda la correspondencia y su e-mail, si lo posee.

La primera página debe contener, un **resumen** del artículo, con un máximo de 200 palabras, y **4 a 6 palabras clave ordenadas alfabéticamente.**

La segunda página debe contener un ***Abstract*** con un máximo de 200 palabras (en inglés) y 4 a 6 (***Keywords***) ordenadas alfabéticamente.

Todo el texto deberá estar escrito a doble espacio en papel tamaño carta y dejando por lo menos 2 cm de margen a los lados.

La impresión debe ser clara y el tamaño de la letra debe ser de 12 puntos (Times New Roman).

La redacción del texto debe ser en voz PASIVA.

Para abreviaturas, se debe utilizar la nomenclatura aprobada por la unión internacional de la respectiva disciplina.

El artículo debe comprender las siguientes secciones:

- Introducción
- Materiales y métodos (el área de estudio debe ir incluida para estudios de campo)
- Resultados
- Discusión
- Conclusiones
- Agradecimientos
- Literatura citada
- Leyenda de las figuras
- Figuras
- Tablas

Después del título del artículo debe aparecer el nombre del autor o de los autores de la siguiente forma:

a) Apellido con inicial en mayúscula y las demás letras en minúsculas, iniciales del primer nombre en mayúscula seguidos de coma, (ejemplo: Pérez J),

b) Si el autor quiere escribir dos apellidos estos deben estar unidos por un guión (ejemplo: Lozano–Torres J).

Cuando se citen otros trabajos dentro del texto, se seguirá el siguiente formato: Un autor: (López, 1995) o "…en el trabajo de López (1995)…".

Dos autores: (Andrade y Ruiz, 1992). Más de dos autores: (Rivas et al., 1993).

Más de una cita: (López, 1995; Andrade y Ruiz, 1992).

La presentación de la literatura citada se hará de la siguiente manera:

Libros

Andrade, G.; Ruíz, J.P. y Gómez, R. 1992. Biodiversidad, conservación y uso de recursos naturales. Primera edición.

CEREC - Fundación Fiedrich Ebert de Colombia. Bogotá, D.C., Colombia. 126 págs.

Artículos en revistas

Augsburger, C.K. 1983. Seed dispersal of the tropical tree, Platypodium elegans, and the escape of its seedlings from fungal pathogens. Journal of Ecology 71: 759-771.

Libros editados

Rivas, L.I.; Chicharro, C. y Díaz, P.

1993. Sistemas de unión parásito-célula hospedadora en Trypanosomatidae. En: Rivas, L.I. y López, M.C. (eds.). Nuevas tendencias de parasitología molecular.
Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid, España. págs. 185-216.
Trabajos de grado TAMAYO, M. 1997. Efecto de la perturbación de los bosques fragmentados sobre el comportamiento y tamaño de una comunidad de primates en el piedemonte llanero. Trabajo de Grado. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
Gutierrez, H. 1990. Utilización del canto como característica filogenética en los cucaracheros (Troglodytidae: Aves). Tesis de Maestría. Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

Notas a pie de página

Evite el uso de notas a pie de página. La mayor parte de esta información puede ser incluida en el texto principal del artículo para el beneficio de lectores, editores e impresores.

Figuras y tablas

Las figuras no deben estar incluidas dentro del texto del artículo. Cada figura debe ir en una página aparte sin la correspondiente leyenda, pero con los ejes y señaladotes claros y grandes. Se deben utilizar unidades de SI (Sistema Internacional de unidades).
Si se envían fotos, éstas deben ser en blanco y negro y de tamaño media carta o carta en papel de alto contraste. Cada figura debe llenar toda una página ya sea en sentido horizontal o vertical, dependiendo de su estructura. Coloque detrás de la página donde está la figura el número correspondiente de la misma en lápiz (por ej. Figura 3). Las figuras originales se envían únicamente cuando el artículo haya sido aceptado para su publicación, mientras tanto se deben enviar fotocopias claras. Incluya en una hoja aparte la leyenda de todas las figuras del artículo. Las tablas tampoco deben ser incluidas en el texto principal del manuscrito.

ARTÍCULOS DE OPINIÓN Y REVISIONES DE LIBROS

La revista acepta artículos de opinión sobre cualquier tema relacionado con las ciencias médicas y afines. Los artículos de opinión deben incluir portada y resumen en inglés y en español, siguiendo las mismas indicaciones que los artículos científicos.
Sin embargo, el texto debe ser continuo, sin secciones (en forma de ensayo), y no excederse en 10 páginas de longitud (sin incluir portada y hojas de resumen). Si el artículo incluye figuras o tablas, éstas se deben elaborar y anexar de la misma manera que para los artículos científicos. Lo mismo se aplica para la literatura citada, notas de pie de página y ecuaciones. Si se envía la revisión de un libro, se debe incluir en la portada una reseña bibliográfica, utilizando el formato para citar libros de la revista (veáse arriba). Las revisiones de libros no deben incluir resumen, pero sí un título.
Aplique las demás normas para escribir artículos de opinión en las revisiones de libros.

ENVÍO DE LOS ARTÍCULOS

Los artículos deberán ser enviados (3 copias en papel y un formato electrónico (CD, pen drive), incluyendo fotocopias de las figuras, ilustraciones o fotografías) a la siguiente dirección:

Departamento de Investigación y Docencia del Instituto de Medicina Tropical
Venezuela casi Florida. Instituto de Medicina Tropical. Asunción – Paraguay.
Tel: (+595 21) 292 654 Interno 128
Departamento de Investigación y Docencia del Instituto de Medicina Tropical
e-mail: investigacion_docencia@imt.edu.py
A nombre del:
Prof. Dr. Antonio Arbo Sosa, Editor de la Revista del Instituto de Medicina Tropical.

Una vez el artículo sea aceptado para su publicación, el autor debe remitir a la oficina editorial los originales de figuras y fotos, así como una versión del artículo en procesador de palabra (Word 7.0 o superior).

Impreso por: