Instituto de Medicina Tropical

Ministerio de SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

Revista del

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL

Volumen 18 **N°** 1 **Año** 2023

❖**EDITORIAL**

Epidemia de Chikungunya: Un nuevo desafío de Salud Pública en Paraguay. *Chikungunya epidemic: A new Public Health challenge in Paraguay.* Celia Martínez-de Cuellar, Oscar Merlo 1

❖**ARTÍCULOS ORIGINALES**

Impacto en la atención médica en el Instituto de Medicina Tropical durante 4 meses de la Epidemia de Chikungunya. *Impact on medical care at the Institute of Tropical Medicine during 4 months of the Chikungunya epidemic.* Oscar Merlo, Miguel Ángel Cardozo, Irma Lovera, Desirée Almirón, Dolores Lovera, Gustavo Benítez, Juan Figueredo, Cristina Vicenti, Nicolas González, Fernando Galeano, Katia Peralta, Celia Martínez de Cuellar 4

Toxoplasmosis en el embarazo: Características epidemiológicas, clínicas y laboratoriales en un centro de referencia. *Toxoplasmosis in pregnancy: Epidemiological, clinical and laboratory characteristics in a reference center.* Amanda Guerrero, Duilio Núñez, Gustavo Benítez, Orlando Alfonso, Carmen Portillo, Juan Romero, Desirée Almirón 12

Infecciones causadas por Staphylococcus aureus de la Comunidad. Estudio de sensibilidad y tendencias en población pediátrica. Años 2015 a 2020. *Infections caused by Community Staphylococcus aureus. Study of sensitivity and trends in the pediatric population. Years 2015 to 2020.* Gloria Celeste Samudio Domínguez, Karin Edith Volkart Fernández, Martha Rosa Marín Ricart, Gloria Elizabeth Gómez Duarte 21

Características epidemiológicas de la Osteomielitis aguda en niños internados en un hospital infeccioso de referencia. *Epidemiological characteristics of acute osteomyelitis in children admitted to a reference infectious hospital* Andrea Cáceres, Celia Martínez de Cuellar, Gabriela Sanabria Báez 30

Estandarización de la batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales BaNFE-2 en muestra paraguaya con esclerosis múltiple tipo recaída remisión. *Standardization of the BaNFE-2 neuropsychological battery of executive functions and frontal lobes in a Paraguayan sample with relapsing-remitting multiple sclerosis.* María Celeste Doldán, Fernando Hamuy Díaz De Bedoya, Belen Nacimiento, Cynthia Verónica Fleitas, Martha Sady Galeano, María Teresa Ramirez, Lourdes Gonzalez, Montserrat Martínez, Paola Paredes Ramírez, Marta Beatriz Rolon 38

Frecuencia de Bacilos Gram Negativos en la cavidad bucal de estudiantes de una Universidad de Asunción. *Frequency of Gram Negative Bacilli in the oral cavity of students of a University of Asunción.* Carlos Rafael Invernizzi Mendoza, Stella Anahi Chamorro Giménez, Rosa María Cardozo Vera 57

Estado psicológico de pacientes con la enfermedad del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, internados en el Instituto de Medicina Tropical año 2022. *Psychological state of patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome, admitted to the Institute of Tropical Medicine in 2022.* Paola Rocio Alarcón Benítez 65

❖**REPORTE DE CASOS**

Endocarditis infecciosa y eritema multiforme minor. *Infective endocarditis and erythema multiforme minor.* Leticia Jiménez, Gloria Llanes, Camila Melo, Maisa Vallejos 74

Síndrome de Aicardi-Goutieres: Diagnóstico genético en una lactante. *Aicardi-Goutieres Syndrome: Genetic diagnosis in a nursing infant.* Zoilo Morel Ayala, Romina Glizt, Cynthia Florentín 81

Paraccocidiomicosis sistémica en consumidor crónico de corticoides. *Systemic paraccocidiomycosis in a chronic corticosteroid user.* Jorge Sebastián Escobar-Salinas, Ruth María Peralta-Giménez 86

Vasculitis del sistema nervioso central. *Central nervous system vasculitis.* Víctor Manuel Colman Ozuna, Natalia María Antonella Rojas, Almirón, Edgar Eugenio Ortega Portillo, Sandra María Soto Valiente, Vivian María Liz Pérez, Graciela Medina Insfran 90

❖**CARTA AL EDITOR**

Fin de la Pandemia por Covid-19. ¿Estamos listos para otra prueba?. *End of the Covid-19 Pandemic. Are we ready for another test?.* Gustavo G. Benítez E. 94

❖**ARTICULO ESPECIAL**

Primer Consenso Nacional Intersociedades de Inmunización del Adulto. 2023. *First National Inter-Societies Consensus on Adult Immunization 2023.* Candia E, Samaniego S, Núñez D, Guerín R, Olmedo R, Pérez L, Rodríguez H, Vicenti C, Penayo A, Almirón D, Benítez G, Lezcano V, Amarilla E, Ortega Portillo E, García N, Giménez MB, Cipolla G, Mongelós J, Duarte M, Denis R, Andino L, Salinas V, Armoa A, Alcaraz P, Mora D, Andrada JD, León RA, Ordano F, Rolón R, Echeverria M, Franco O, Irala E, Dávalos L, Marecos A, Ibarrola D, Acosta J, Quiñonez V, Martínez M, Rotela Fisch V, Valiente Rebull C, Henegard S, Guerrero A, Vázquez L, Roy T. 96

ISSN 1996 - 3696
Asunción - Paraguay

Revista del Instituto De Medicina Tropical Asunción - Paraguay

Dr. Oscar Merlo Faella
Director General

Dr. Miguel Ángel Cardozo
Director Médico

Prof. Dra. Celia Martínez de Cuellar
Editor

Dra. Desirée Almirón
Secretaria Técnica de Edición

[COMITÉ EDITORIAL]

Dr. Oscar Merlo Faella. Instituto de Medicina Tropical.
Dr. Miguel Ángel Cardozo. Instituto de Medicina Tropical.
Dr. Mariano Portillo. Instituto de Medicina Tropical.
Dr. Silvio Apodaca. Instituto de Medicina Tropical.
Dr. Gustavo Benítez. Universidad Católica Ntra. Sra. de la Asunción. Instituto de Medicina Tropical.
Dra. Dolores Lovera. Universidad Católica Ntra. Sra. de la Asunción. Instituto de Medicina Tropical.
Dra. Stella Samaniego. Instituto de Medicina Tropical.
Dr. Fernando Galeano. Universidad Nacional de Asunción. Instituto de Medicina Tropical.
Dr. Nicolás González. Universidad Nacional de Asunción. Instituto de Medicina Tropical.
Dra. Sara Amarilla. Universidad Nacional de Asunción. Instituto de Medicina Tropical.

[CONSEJO EDITOR NACIONAL]

Dr. Eugenio Báez. Consultor Externo.
Prof. Dra. Ana Campuzano de Rolón. Sociedad Paraguaya de Pediatría.
Prof. Dr. Gustavo Cuellar Velázquez. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción.
Dr. Fernando Hamuy. Instituto de Medicina Tropical.
Dr. Joaquín Villalba. Instituto de Medicina Tropical.
Dra. Aurelia Taboada Instituto de Medicina Tropical.
Prof. Dr. Tadeo Jiménez. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción.
Prof. Dr. Roger Rolón. Comité Nacional de Vacunas.
Dra. Cristina San Miguel. Universidad Nacional de Asunción.
Dr. Zoilo Morel. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción.
Prof. Dr. Jimmy Jiménez. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción.
Dra. Cynthia Vázquez. Laboratorio Central de Salud Pública.
Dr. José Pereira Brunelli. Centro de Especialidades Dermatológicas. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.
Dr. Juan Irala. Hospital Central de las FFAA
Dr. Andrés Canese. Laboratorio Central de Salud Pública

[CONSEJO EDITOR INTERNACIONAL]

Dr. Miguel Tregnaghi. Jefe del Dpto. de Pediatría del Hospital de Cordoba. Argentina.
Dr. Pío López. Prof. Titular del Dpto. de Pediatría Universidad del Valle. Colombia.
Dr. Eduardo López. Jefe del Dpto. de Medicina Interna. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Bs As. Argentina.
Dra. María Luísa Ávila. Servicio de Infectología. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". San José – Costa Rica.
Dra. Elsa Camilo. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. República. Dominicana.
Dr. Abiel Mascareñas. Hospital Universitario José Eleuterio González. UANL. Monterrey-México.
Dr. José Brea del Castillo. Prof. Facultad de Ciencias de la Salud del Instituto Tecnológico de Santo Domingo. República Dominicana.
Dra. Magda Carneiro Sampaio. Universidad de de Sao Paulo. Sao Paulo – Brasil.
Dr. Luis Bavestrello. Centro de Especialidades Médicas Clínica Bupa Reñaca. Chile.
Dra. Laura Lagrutta. Instituto de Tisioneumonología "Prof. Dr. Raúl Vaccarezza" Facultad de Medicina.Universidad de Buenos Aires. -Hospital de Infecciosas "Francisco Javier Muñiz". Ciudad de Buenos Aires. Argentina.
Dra. Catalina Pirez. Dpto. de Pediatría de la Facultad de Medicina Universidad de la República. Uruguay.
Dr. Daniel Stecher. Hospital de Clínicas "José de San Martín" División de Infectología. Buenos Aires. Argentina.
Dr. Eduardo Savio. Hospital de Clínicas Universidad de la República. Uruguay.
Dr. Marcelo Simao Ferreira. Hospital de Clínicas da Universidad de Federal de Uberlândia. Brasil.
Dr. Gustavo Lopardo. Fundación Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI). Departamento De Enfermedades Infecciosas. Hospital "Bernardo Houssay". Buenos Aires. Argentina.

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1):1-3
10.18004/imt/2023.18.1.1

Editorial

Epidemia de Chikungunya: Un nuevo desafío de Salud Pública en Paraguay

Chikungunya epidemic: A new Public Health challenge in Paraguay

Celia Martínez-de Cuellar[1-2]
Oscar Merlo[1]

[1]Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay
[2]Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo. Paraguay

La fiebre chikungunya es una enfermedad febril transmitida por mosquitos que se caracterizada por poliartralgia y poliartritis agudas, a menudo crónicas, que pueden durar de meses a años[1,2,3]. La enfermedad es causada por el virus chikungunya; el cual es un virus de ARN que pertenece a la familia Togaviridae y se aisló por primera vez de un paciente febril en Tanzania en 1953[1,4,5]. La transmisión del CHIKV entre humanos está mediada principalmente por *Aedes aegypti y Aedes Albopictus*, con propagación geográfica y desbordamiento de los ciclos de transmisión selváticos en monos que se cree que explican el resurgimiento periódico de brotes de enfermedades en humanos[5,6,7].

Las características clínicas más frecuentes son la fiebre alta de inicio repentino, exantemas, artralgia/artritis, linfadenopatía, inyección conjuntival, edema de párpados y faringitis[1,2]. Algunas manifestaciones inusuales son las manifestaciones neurológicas son convulsiones, alteración del nivel de conciencia, ceguera debida a neuritis retrobulbar y parálisis flácida aguda[1,8].

La Chikungunya tiene 3 fases, la aguda cuya duración es de 3 a 14 días, la sub-aguda que puede durar hasta 3 meses y la fase crónica que persiste más de 3 meses[9,1011,12,13]).

La prevalencia de pacientes con artritis por CHIKV que progresan a una etapa crónica (> 3 meses) varía de 4.1 a 78.6%, según los diferentes reportes[14,15]. Las razones de esta variabilidad significativa no están claras a partir de los datos disponibles y estudios epidemiológicos. La prevalencia del dolor articular crónico en un estudio de cohorte de América Latina fue del 25% después de una mediana de seguimiento de 20 meses[16]. Los factores predictores del desarrollo de persistencia de crónica de los síntomas son la edad de más de 45 años, la carga viral alta (>109/mL) durante la fase aguda y la respuesta inmunológica severa en la fase posvirémica[16,17].

Entre la Semana Epidemiológica 40 del año 2022 y la Semana Epidemiológica 27 del año 2023, se ha reportado 104.364 casos probables de Chikunguya, de los cuales el 85% (85.309/104.364) fueron confirmados. El 10% (8.938/85.309) requirió hospitalización[18].

La prevalencia del dolor articular crónico en un estudio de cohorte de América Latina fue del 25% después de una mediana de seguimiento de 20 meses[16]. Teniendo en cuenta los datos de América Latina, podemos estimar que alrededor del 25% (21327/85.309) personas pudieron padecer de Chikungunya crónica. Por otro lado, el Paraguay cuenta con un total de 8.690 camas hospitalarias, lo que representa una tasa de 1,3 camas de hospital por cada 1.000 habitantes[19]. A diferencia de países de la región

Contribución de autores: Los autores han participado igualmente de: a- Redacción y b- Aprobación final.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

que cuentan con un número mayor de camas hospitalarias. La Argentina, tiene una tasa de 5 camas/100.000 habitantes, Uruguay 2,8/100.000 habitantes y Brasil 2,2/100.000 habitantes, lo que representa un 284%; 115% y 69% más camas hospitalarias que el Paraguay. Por otro lado, de los 290 hospitales del país, el 87% (253/290) tiene ≤50 camas, el 6% ≤100 camas, el 5% (13/290) ≤200 camas y el 2% (6/29) entre 300 a 1200 camas. Entre los 6 hospitales con 300 a 1.000 camas 2 se encuentran en Asunción y 2 en el Dpto. Central, lo cual implica la necesidad de referencia de los pacientes con Chikungunya grave que requieren hospitalización.

Teniendo en cuenta, lo mencionado, podemos afirmar que la epidemia actual de Chikungunya, supuso un desafío para el país, ya que hubo un incremento importante de consultas externas, consultas de urgencias y hospitalizaciones, sobrepasando la capacidad de respuesta del sistema de salud y poniendo de manifiesto la necesidad de que el Estado paraguayo debe realizar el esfuerzo necesario para proseguir con el control de las enfermedades trasmitidas por mosquitos como el dengue, Zika y Chikungunya, a través de un enfoque intersectorial, de manera a completar la agenda 2030 para eliminar y controlar las enfermedades infecciosas, conforme a los compromisos internacionales asumidos.

Referencias bibliográficas

1. Kalantri S, Joshi R, Lee R. Chikungunya epidemic: An Indian perspective. Nat Med J India 2006; 19: 315-322.
2. Weaver SC, Charlier C, Vasilakis N, Lecuit M. Zika, chikungunya, and other emerging vector-borne viral diseases. Annu Rev Med. 2018; 69: 395-408.
3. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952-53. I. Clinical features. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1955; 49(1) :28–32.
4. Lumsden WH. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952-53. II. General description and epidemiology. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1955; 49(1): 33–57.
5. Ross RW. The Newala epidemic. III. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. J Hyg (Lond). 1956; 54(2): 177–91.
6. Tritsch SR, Encinales L, Pacheco N, Cadena A, Cure C, McMahon E, et al. Chronic Joint Pain 3 Years after Chikungunya Virus Infection Largely Characterized by Relapsing-remitting Symptoms. J Rheumatol. 2020; 47(8): 1267–4.
7. Kajeguka DC, Kaaya RD, Mwakalinga S, Ndossi R, Ndaro A, Chilongola JO, Mosha FW, Schioler KL, Kavishe RA, Alifrangis M. Prevalence of dengue and chikungunya virus infections in North-Eastern Tanzania: a cross sectional study among participants presenting with malaria-like symptoms. BMC Infect Dis. 2016; 16: 183.
8. Valamparampil JJ, Chirakkarot S, Letha S, Jayakumar C Gopinathan KM. Clinical Profile of Chikungunya in Infants. Indian Journal of Pediatrics, Volume 76—February, 2009.
9. Santos SN *et al. Soporte Vital Avanzado Pediátrico: Libro del Proveedor*. Mesquite, TX, Texas: American Heart Association 2016.
10. Fernández Sarmiento J. Consenso Latinoamericano de manejo de Sepsis en niños: Task Force de la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP). APM [Internet]. 7mar.2022 [citado 18mar.2023]; 43(1) :51-9. Disponible en: https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/2480
11. García-Canales A, Peña-Juárez RA, Sandoval-Franco Lde. Vasopresores e inotrópicos: Uso en pediatría. Archivos de Cardiología de México. 2018;88(1):39–50.
12. Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, Leu MG, Garber MD, Austin K, et al. Clinical practice guideline: Maintenance intravenous fluids in children. Pediatrics. 2018;142(6).
13. Brossier DW, Tume LN, Briant AR, Jotterand Chaparro C, Moullet C, Rooze S, et al. ESPNIC clinical practice guidelines: Intravenous maintenance fluid therapy in acute and critically ill

children— a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Medicine. 2022;48(12):1691–708
14. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Fernanda UrbanoGarzón S et al. Prevalence of post-chikungunya infection chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68: 1849 – 58.
15. Martí-Carvajal A, Ramon-Pardo P, Javelle E et al. Interventions for treating patients with chikungunya virus infection-related rheumatic and musculoskeletal disorders: A systematic review. PLoS One 2017; 12: e0179028.
16. Chang AY, Encinales L, Porras A et al. Frequency of chronic joint pain following chikungunya virus infection: a Colombian cohort study. Arthritis Rheumatol 2018; 70: 578 – 84.
17. Zaid A, Gérardin P, Taylor A et al. Review: chikungunya arthritis: implications of acute and chronic inflammation mechanisms on disease management. Arthritis Rheumatol 2018; 70: 484 – 95.
18. Dirección General de Vigilancia de la Salud – Ministerio de Salud y Bienestar Social. Boletín Epidemiológico. https://dgvs.mspbs.gov.py/wp-content/uploads/2023/07/WEB-SE-27-ARBOVIROSIS-14-07-2023.pdf.
19. Banco Mundial. Camas hospitalarias (por cada 1.000 personas) - Latin America & Caribbean. https://datos.bancomundial.org/indicator/SH.MED.BEDS.ZS?end=2008&locations=ZJ&start=1960

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1):4-11
10.18004/imt/2023.18.1.2

Artículo Original

Impacto en la atención médica en el Instituto de Medicina Tropical durante 4 meses de la Epidemia de Chikungunya

Impact on medical care at the Institute of Tropical Medicine during 4 months of the Chikungunya epidemic

***Oscar Merlo[1]**
Miguel Ángel Cardozo[1]
Irma Lovera[2]
Desirée Almirón[1]
Dolores Lovera[3]
Gustavo Benítez[1]
Juan Figueredo[1]
Cristina Vicenti[1]
Nicolas González[3]
Fernando Galeano[3]
Katia Peralta[1]
Celia Martínez de Cuellar[3]

[1]Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay
[2]Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, XVIII Región Sanitaria. Asunción, Paraguay
[3]Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, San Lorenzo, Paraguay

RESUMEN
Introducción: La fiebre chikungunya (FCHIK) es una enfermedad emergente transmitida por mosquitos y causada por un alfavirus, el virus chikungunya (CHIKV). Aunque la mayoría de las personas se recuperan completamente en pocos días o semanas, algunos pacientes requieren hospitalización, pudiendo incluso desarrollar manifestaciones graves e incluso observarse un desenlace fatal. El objetivo del presente trabajo de investigación es describir las características de los pacientes atendidos en el Instituto de Medicina Tropical (IMT), en el marco de la actual Epidemia de Arbovirosis por Chikungunya. **Materiales y Métodos**: observacional, descriptivo, transversal con componente analítico, de pacientes de ambos sexos, atendidos en el IMT en sala de urgencia y en el área de hospitalización, con diagnóstico Confirmado o Sospechoso de FCHIK. Los datos fueron

Correo de Correspondencia: oscarman58@gmail.com
Fecha de recibido: 26 de mayo de 2023
Fecha de aprobado: 27 de junio de 2023
Contribución de los autores: Oscar Merlo: Concepción del tema; redacción del protocolo, recolección de datos, redacción del borrador del manuscrito. Irma Lovera: Concepción del tema; redacción del protocolo. Miguel Ángel Cardozo, Dolores Lovera, Gustavo Benítez, Juan Figueredo, Cristina Vicenti, Nicolás González, redacción del borrador del manuscrito, recolección de datos. Desirée Almirón: aprobación de la versión final. Celia Martínez de Cuellar: análisis de los resultados, aprobación de la versión final.
Financiamiento: El estudio no tuvo financiamiento externo.
Conflicto de Interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

obtenidos de los sistemas informáticos del hospital (HIS). **Resultados**: Durante el periodo I (junio a octubre, 2022) fueron atendidos 19.645 pacientes (promedio de 3929 consultas mensuales) y durante el periodo II (noviembre 2022 a marzo 2023) 27.673 pacientes (promedio de 5.534,6 consultas mensuales); reflejando un incremento del 41% de consultas. El número de pacientes que requirieron hidratación y analgesia endovenosa fue incrementándose, con énfasis en los meses de enero, febrero y marzo (590, 781 y 608 casos, respectivamente). requiriendo consecuentemente el incremento de camas de hospitalización de 5 a 15 y de sillones de hidratación, de 10 a 15 sillones. Por otro lado, el número de pacientes que requirieron hospitalización se incrementó de 2 pacientes en el mes de noviembre a 54 pacientes en el mes de marzo. La letalidad fue significativamente superior en los >15 años, comparados con los ≤15 años: 12,5% (7/56) vs 2.9% (2/69), respectivamente (p<0.03. OR=4,8. ($IC_{95\%}$. 1 – 24.0). **Conclusión**: La epidemia de Chikungunya tuvo un importante impacto en la atención médica en el Instituto de Medicina Tropical, con un aumento significativo en la asistencia de pacientes febriles, traducida en alta tasa de pacientes atendidos en áreas de urgencias, y una pequeña proporción en área de internación. Este estudio subraya la importancia de una preparación adecuada y una respuesta rápida en el contexto de una epidemia para minimizar la repercusión en los servicios de atención médica hospitalaria.
Palabras claves: Fiebre Chikungunya; Unidades de Internación; Hospitalización; Urgencias Médicas; Vigilancia en Salud Pública.

ABSTRACT

Introduction: Chikungunya fever (CHIKF) is an emerging mosquito-borne disease caused by an alphavirus, chikungunya virus (CHIKV). Although most people fully recover in a few days or weeks, some patients require hospitalization and may even develop serious manifestations and even be fatal. The objective of this research work is to describe the characteristics of the patients treated at the Institute of Tropical Medicine (IMT), within the framework of the current Chikungunya Arbovirosis Epidemic**. Materials and Methods**: observational, descriptive, cross-sectional with an analytical component, of patients of both sexes, treated at the IMT in the emergency room and in the hospitalization area, with a confirmed or suspected diagnosis of FCHIK. Data were obtained from the hospital computer systems (HIS). **Results**: During period I (June to October 2022), 19,645 patients were attended (average of 3,929 monthly consultations) and during period II (November 2022 to March 2023) 27,673 patients (average of 5,534.6 monthly consultations); reflecting a 41% increase in inquiries. The number of patients who required intravenous hydration and analgesia increased, with emphasis on the months of January, February, and March (590, 781, and 608 cases, respectively). consequently requiring the increase of hospitalization beds from 5 to 15 and hydration chairs, from 10 to 15 chairs. On the other hand, the number of patients requiring hospitalization increased from 2 patients in November to 54 patients in March. Mortality was significantly higher in those >15 years, compared to those ≤15 years: 12.5% (7/56) vs 2.9% (2/69), respectively (p<0.03. OR=4.8. (IC95 %. 1 – 24.0) **Conclusion**: The Chikungunya epidemic had a significant impact on medical care at the Institute of Tropical Medicine, with a significant increase in the attendance of febrile patients, translated into a high rate of patients treated in emergency areas. and a small proportion in the hospitalization area. This study underscores the importance of adequate preparation and rapid response in the context of an epidemic to minimize the impact on hospital medical care services.
Keywords: Chikungunya Fever; Inpatient Care Units; Hospitalization; Emergencies; Public Health Surveillance.

INTRODUCCIÓN

La fiebre chikungunya (CHIK) es una enfermedad emergente transmitida por mosquitos y causada por un alfavirus, el virus chikungunya (CHIKV). El CHIKV probablemente se originó en África oriental y central, donde el virus es endémico en un ciclo selvático entre mosquitos y primates no humanos que viven en los bosques. En 1952, CHIKV se describió durante un brote en la meseta de Makonde, en el sur de Tanzania, en la frontera con Mozambique[(1)].

En América Latina, la epidemia de CHIKV comenzó en el año 2013 con un brote en la isla caribeña de San Martín y se ha expandido desde entonces a otros países de la región[(2)]. En el Paraguay, se produjo el primer brote de CHIKV en el año 2015, el cual afectó los Departamentos Central y Amambay[(2)].

Desde la Dirección General de Vigilancia de la Salud (DGVS), dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS), en fecha 09 de enero 2023, se realiza la publicación de Alerta Epidemiológica con los primeros casos reportados correspondientes a la Semana Epidemiológica 40 del año 2022, concentrándose en el área metropolitana (Asunción y Central). A partir de de entonces, se observó un aumento sostenido de casos, 5 veces mayor a lo históricamente registrado en el país[(3)].

En general, la mayoría de las personas infectadas con Chikungunya experimentan síntomas leves o no tienen síntomas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen fiebre alta, dolor articular intenso y erupción cutánea. Aunque la mayoría de las personas se recuperan completamente en pocos días o semanas, algunos pacientes desarrollan síntomas crónicos y prolongados que pueden durar meses o incluso años[(4)].

En algunos casos, los pacientes no requieren hospitalización y las personas pueden recuperarse con un acompañamiento y controles en forma ambulatoria. El 24 de febrero, del corriente año, se publica nuevamente desde la DGVS la alerta del comportamiento clínico-epidemiológico atípico de la enfermedad, con una presentación importante de las complicaciones de la enfermedad y la mortalidad asociada en grupos de riesgo, con énfasis en la presencia de cuadros de meningoencefalitis graves en el grupo de neonatos con trasmisión vertical[(5)].

En estos casos, con la presentación de complicaciones asociadas es imperativa la hospitalización y el uso consecuente de camas de hospital.

En este contexto, se presenta el siguiente trabajo de investigación, con el objetivo de describir las características de los pacientes atendidos en el Instituto de Medicina Tropical, en el marco de la actual Epidemia de Arbovirosis por Chikungunya.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio. Estudio observacional, descriptivo, transversal con componente analítico.

Población de estudio: Pacientes atendidos en el Instituto de Medicina tropical en la urgencia y hospitalizados con diagnóstico de FCHIK confirmada o sospechosa. Se establecieron dos periodos, Periodo I, pre-epidémico, entre junio y octubre de 2022 y el periodo II o epidémico, entre noviembre 2022 y marzo de 2023.

Definiciones. Para el presente estudio se utilizaron las definiciones establecidas por la Dirección General de Vigilancia de la Salud – Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social:

- **Caso sospechoso de FCHIK:** Toda persona con inicio brusco de fiebre (≥37,5º) y artralgia o artritis incapacitante de inicio súbito no explicada por otra condición médica. Pacientes menores de 1 año: que presenten fiebre, irritabilidad y/o

erupción cutánea. En recién nacidos tener en cuenta antecedentes maternos de fiebre previo, durante o posterior al parto.

- **Caso Probable de FCHIKV**: Todo caso sospechoso que cuente con resultado positivo ELISA IgM para chikungunya o con nexo epidemiológico con caso confirmado de chikungunya.
- **Nexo epidemiológico** a toda persona que reside alrededor de 400 metros a la redonda del caso confirmado, en un periodo de tiempo máximo de 3 semanas con el caso confirmado y pertenece al entorno familiar, social o laboral.
- **Caso confirmado de FCHIK:** Todo caso sospechoso de Chikungunya que cuente con resultado positivo por técnicas moleculares de RT-PCR convencional, RT-PCR en tiempo real y/o aislamiento viral.

Criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos, atendidos en el IMT en la urgencia y en el área de hospitalización, con diagnóstico Confirmado o Sospechosos de FCHIK.

Criterios de exclusión: Pacientes febriles que no reúnan los criterios de diagnóstico Confirmado o sospechosos de FCHIK.

Periodo de estudio: el periodo de estudio de noviembre del año 2022 a marzo del año 2023.

Fuente de datos: los datos fueron obtenidos de los sistemas informáticos del hospital (HIS), de los registros manuales llevados a cabo por el departamento de estadísticas, de los registros informáticos del Laboratorio del Hospital, de los registros manuales del servicio de urgencias y la revisión de las historias clínicas.

Aspectos éticos: Se tuvieron presentes los tres principios generales: respeto a la identidad, beneficencia y no maleficencia, y Justicia.

Tamaño de la muestra: Se incluyó a todos los pacientes febriles que fueron atendidos en la urgencia y en sala de hospitalizados con diagnóstico de FCHIK que cumplan los criterios de inclusión.

Análisis y gestión de los datos: Los datos fueron procesados en Excel ® y presentados en gráficos o tablas en forma descriptiva utilizando frecuencias y porcentajes; para las asociaciones se utilizó OR y tablas 2x2 con una p significativa menor a 0.05.

RESULTADOS

Durante el periodo I (junio a octubre, 2022) fueron atendidos 19.645 pacientes, con un promedio de 3929 consultas mensuales en la sala de urgencias del Instituto de Medicina Tropical y durante el periodo II (noviembre 2022 a marzo 2023) 27.673 pacientes, con un promedio de 5.534,6 consultas mensuales; esto significa un incremento del 41% de consultas. El incremento de las consultas está dado por el incremento de las consultas de pacientes febriles en el periodo II; es así que en el periodo I fueron atendidos 474 pacientes, con un promedio de 94,8 pacientes mensuales y en el periodo II, 8406 pacientes febriles, con un promedio de 1.681,2 pacientes febriles por mes, lo que representa un incremento de 1.673% (Gráfico 1).

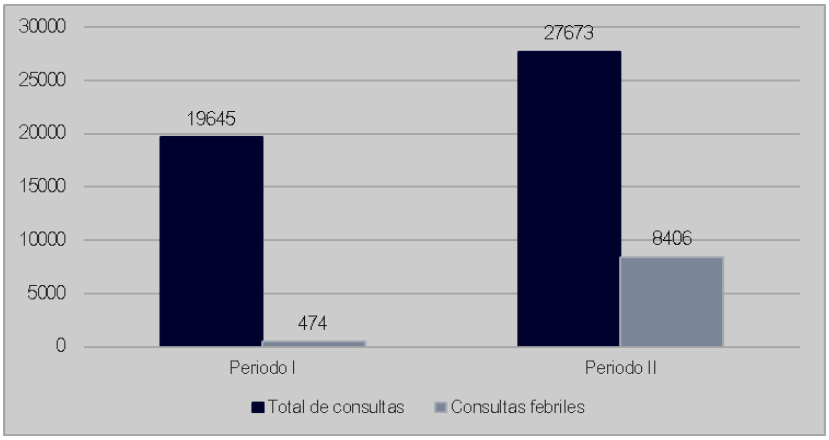


Grafico 1: Número total de consultas y consultas de febriles en el IMT.

En el Gráfico 2 se observa el número de consultas mensuales, el número de consultas febriles y el porcentaje de consultas febriles por mes; se observa un incremento del número total de consultas en el mes de diciembre, por encima de lo observado en los meses anteriores¸ asimismo, se observa un incremento de las consultas de pacientes febriles a partir del mes de noviembre del año 2022; siendo que las consultas de pacientes febriles se incrementan desde el 1.9% del total de consultas en el mes de junio del año 2022 hasta el 49,5% es decir, la mitad de las consultas en el mes de febrero fueron por pacientes febriles.

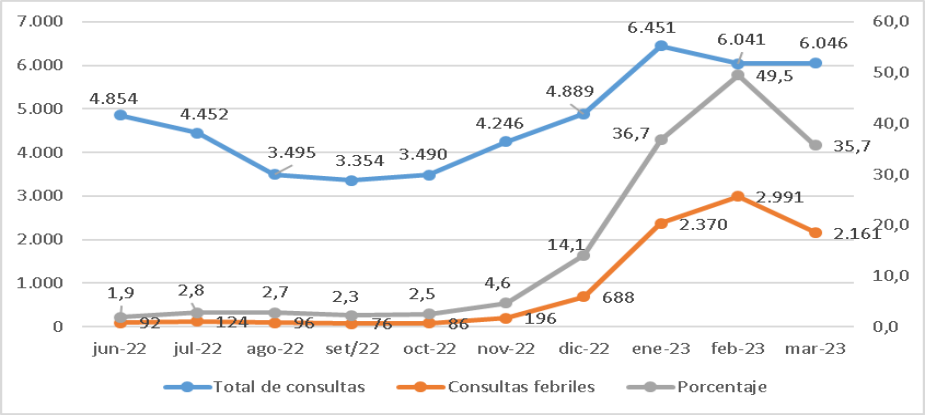


Gráfico 2: Número de consultas, consultas de febriles y porcentaje de consultas febriles. Jun 2022 a marzo 2023. IMT

Con relación a los pacientes febriles atendidos en el periodo II, podemos observar que el 27.2% (2291/8.406) se encontraban deshidratados y requirieron hidratación parenteral. El número de pacientes que requirieron hidratación y analgesia endovenosa fue incrementándose, así en noviembre 67 pacientes requirieron ser hidratados y en los meses de enero, febrero y marzo, el número fue de 590, 781 y 608, respectivamente. Esta situación, requirió el incremento de camas de hospitalización 5 a 15 y de sillones de hidratación, de 10 a 15 sillones, en la sala de urgencias. Por otro lado, el número de pacientes que requirieron hospitalización se incrementó de 2 pacientes en el mes de noviembre a 54 pacientes en el mes de marzo (Gráfico 3).

Durante el periodo II, el 70% (19489/27.673) de los pacientes fueron >15 años, de estos el 31% (5958/19489) eran pacientes febriles, el 33% (1965/5958) requirieron hidratación y analgesia endovenosa, el 0.9% (56/5985) de los adultos febriles que acudieron a la consulta requirieron hospitalización. Por otro lado, el número de pacientes

≤15 años que acudieron al servicio de Urgencias fue menor que el de los adultos, 29.5%% (8.154/27.673). El 29% (2379/8154) de los ≤15 años eran pacientes febriles. Si bien el número de pacientes y el número de febriles fue menor en ≤15 años, el porcentaje de los pacientes que requirieron hidratación y analgesia endovenosa en este grupo fue significativamente superior; 37% (882/2379) vs 33%(1965/5958) (*p*<0,0003. OR=1.2. ($IC_{95\%.}$ 1,2 – 1.4). Asimismo, el porcentaje de hospitalización en ≤15 fue significativamente superior en comparación con el grupo de pacientes >15 años, 2,5% (60/2379) vs 0,9% (56/5958); (*p*<0,00001. OR=2.7 ($IC_{95\%.}$ 1,9 – 3.9) Los pacientes >15 años estuvieron hospitalizados estuvieron hospitalizados 348 días con un promedio de 7,4 días y los ≤15 años, 469 días cama con un promedio de internación de 7 días de internación.

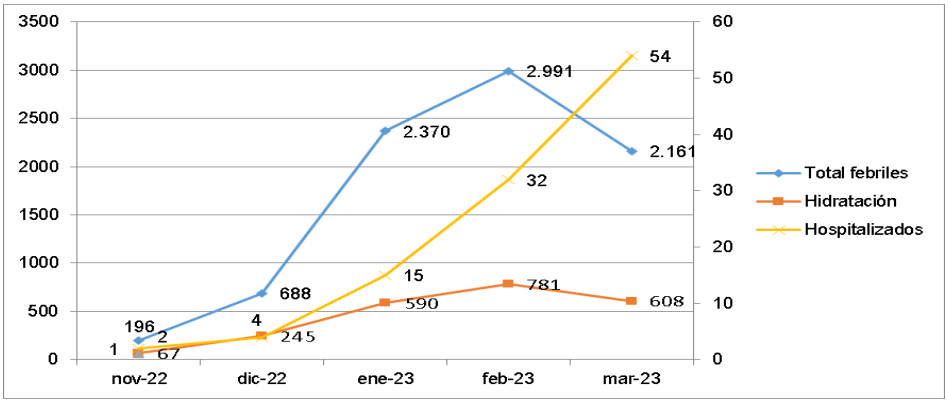


Grafico 3: Número de pacientes febriles, número y porcentaje de pacientes que requirieron hidratación y número de pacientes que requirieron hospitalización. IMT

En la Tabla 1, se observa el número de pacientes febriles, el número de test rt-PCR realizados y el número y porcentaje de rt-PCR positivos para Chikungunya. Durante todo el periodo se observó que más del 50% de los test realizados fueron positivos.

Tabla 1: Número y porcentaje de febriles, test RT-PCR para Chikungunya realizados y test positivos. IMT.

Mes	Febriles		RT-PCR realizados		RT-PCR positivos	
	N	%	N	%	N	%
nov-22	196	2,3	2	1,0	1	50,0
dic-22	688	8,2	100	14,5	79	79,0
ene-23	2370	28,2	973	41,1	655	67,3
feb-23	2991	35,6	434	14,5	289	66,6
mar-23	2161	25,7	285	13,2	162	56,8
TOTAL	8406	100,0	1794	21,3	1186	66,1

En la Tabla 2, se observa el número de hospitalizados del total de pacientes febriles que acudieron al servicio de urgencias y el número de óbitos observados. El número de pacientes hospitalizados en el mes de marzo, 4.3% (93/2161) fue significativamente superior con relación a lo observado en los meses anteriores *p>0,0001. OR=4.7. $IC_{95\%}$ 3.4 – 6.6. La letalidad fue significativamente superior en los >15 años, comparados con los ≤15 años 12,5% (7/56) vs 2.9% (2/69), respectivamente (p<0.03. OR=4,8. ($IC_{95\%.}$ 1 – 24.0).

Tabla 2: Número y porcentaje de febriles, hospitalizados y óbitos. IMT.

Mes	Febriles		CHIKV - Hospitalizados		Óbitos por CHIK-V	
	N	%	N	%	N	%
nov-22	196	2,3	1	0,5	1**	100
dic-22	688	8,2	5	0,7	1	20
ene-23	2370	28,2	16	0,7	2	12,5
feb-23	2991	35,6	37	1,2	5	13,5
mar-23	2161	25,7	93*	4,3	8	8,6
TOTAL	**8406**	**100,0**	**152**	**1,8**	**17**	**11,2**

*p<0,0001. OR=4.7. $IC_{95\%}$ 3.4 – 6.6.
**p<0.002

DISCUSIÓN

En la última década, la epidemia de CHIKV se ha convertido en una carga para la salud pública en el mundo. Nuestro estudio refleja el impacto significativo que tuvo la epidemia de Chikungunya en la atención médica en el Instituto de Medicina Tropical durante los meses de noviembre de 2022 a marzo de 2023. En el periodo II, el incremento en las consultas y de consultas de casos de pacientes febriles, de 41% y 1.673, respectivamente, comparado con el periodo I fue notable. Asimismo, el 27% de los pacientes requirió hidratación y analgesia endovenosa.

Al igual que estudios realizados previamente, en relación con el impacto económico de las arbovirosis[6,7], este estudio tuvo similar repercusión económica a nivel de la prestación de servicios. La epidemia tuvo un efecto directo en los recursos humanos y en la capacidad de atención, representando una demanda adicional de recursos, insumos y personal médico, lo cual llevó al servicio a implementar a medidas, como el aumento en el número de camas y sillones de hidratación disponibles.

El impacto en la respuesta de los servicios es frecuente en casos de epidemias de arbovirosis, es así que, en Tailandia, en el año 2018, el número de casos notificados aumentó continuamente de < 20 casos por mes entre enero y mayo, a 1171 y 1759 casos en noviembre y diciembre de 2018, respectivamente[8].

La Dirección General de Vigilancia de la Salud, reporta que en el periodo comprendido entre las Semana Epidemiológica 1 y 9, el 10% de los casos de CHIKV en el país requirió hospitalización[9]. En ese sentido, en nuestro estudio el porcentaje de pacientes febriles que requirió hospitalización de más de 6 horas durante la epidemia fue relativamente bajo (1.8%). El análisis de estos datos sugiere que la epidemia no tuvo un impacto significativo en el área de internación del IMT, en términos de uso de camas, lo que indica que las medidas adoptadas para aumentar la capacidad de las urgencias con sillones para hidratación fueron efectivas para manejar la mayoría de los casos en ese nivel de atención.

La proporción de hospitalizaciones fue mayor en el grupo de <15 años en comparación con el grupo de >15 años, a diferencia de lo reportado a nivel país, donde el 41% de los pacientes que requirieron hospitalización fueron los mayores de 60 años[9]. La tasa de hospitalizaciones más frecuente en pacientes >15 años, coincide con otros reportes de la Región de las Américas[10].

La letalidad de los pacientes hospitalizados fue del 11%, sin embargo cuando se analiza este indicador en base a todos los casos confirmados la misma es de 1.4%. Estos datos son similares a lo reportado a nivel país donde la letalidad es de 11.2% entre los hospitalizados y de 1,1% entre todos los casos reportados a nivel país[9].

A pesar de la mayor proporción de hospitalizaciones en el grupo pediátrico, la tasa de letalidad fue significativamente más baja en comparación con el grupo de adultos. Nuestros resultados son coincidentes con publicaciones de Centro América, con la menor incidencia de hospitalizaciones y casos graves en la población pediátrica[11]. Este hallazgo es alentador y sugiere que, puede ser atribuida a varios factores, como una mejor capacidad de recuperación en la población pediátrica, la posibilidad de intervención temprana y la efectividad de los tratamientos utilizados. No obstante, esta tendencia resalta la importancia de brindar atención médica adecuada y oportuna para garantizar la recuperación de los pacientes más jóvenes.

Con el presente estudio se busca resaltar la importancia de que los hospitales cuenten con Plan de Contingencia, así como la importancia de la vigilancia para la detección temprana de los casos, de manera a dar respuesta oportuna, organizar el servicio e implementar el manejo adecuado de los casos de Chikungunya.

CONCLUSIÓN

La epidemia de Chikungunya tuvo un importante impacto en la atención médica en el Instituto de Medicina Tropical, con un aumento significativo en la atención a pacientes febriles y una mayor demanda de recursos, insumos y medicamentos. Sin embargo, a pesar de la carga que esto supone, la atención médica proporcionada fue efectiva, particularmente en la población pediátrica, donde, a pesar de una mayor proporción de hospitalizaciones, la tasa de mortalidad fue baja. Este estudio subraya la importancia de una preparación adecuada y una respuesta rápida en el contexto de una epidemia para minimizar su impacto en la atención médica.

Referencias bibliográficas

1. Mason PJ, Haddow AJ. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53; an additional note on Chikungunya virus isolations and serum antibodies. Trans R Soc Trop Med Hyg 1957; 51:238–40.
2. Guía para el manejo clínico de la enfermedad producida por el Virus del Chikungunya Paraguay. 2015.https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/10106/GUIA%20chikungunya%2019-03-15.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. Ministerio de Salud y Bienestar Social. Alerta ante amenaza y dispersión nacional de chikungunya. 2023. MSPyBS. Disponible en: https://dgvs.mspbs.gov.py/files/slider/BOLETIN_Alerta%201%20Chikungunya%20.pdf
4. Vairo F, Haider N, Kock R, Ntoumi F, Ippolito G, Zumla A. Chikungunya: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, Management, and Prevention. Infectious disease clinics of North America, 2019; 33(4), 1003–1025. https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.08.006
5. Ministerio de Salud y Bienestar Social. MSPyBS. Disponible en: https://dgvs.mspbs.gov.py/files/alertas/SE8_2023_Alertas.pdf
6. Kaur J, Yadav CP, Chauhan NM, Baharia RK. Economic burden estimation associated with dengue and chikungunya in Gujarat, India. *Journal of family medicine and primary care*, 2022; *11*(9), 5393–5403. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_694_21
7. Cuellar C Martínez de, Lovera D, Merlo O, Arbo A. Impacto económico del dengue en Paraguay. *Revista chilena de infectología*, 2020; *37*(4), 356-361. 10.4067/S0716-10182020000400356
8. Khongwichit S, Chansaenroj J, Chirathaworn C. *et al.* Infección por el virus Chikungunya: biología molecular, características clínicas y epidemiología en países asiáticos. *J Biomed Sci 2021;* 28: 84. https://doi.org/10.1186/s12929-021-00778-8
9. Ministerio de Salud y Bienestar Social. MSPyBS. Disponible en: https://dgvs.mspbs.gov.py/files/boletines/SE9_2023_Boletin.pdf
10. Garay-Morán C, Román-Pedroza JF, López-Martínez I, Rodríguez-Martínez JC, Ruiz-Matus C, Kuri-Morales P, Díaz-Quiñonez JA. Caracterización clínica y epidemiológica de fiebre chikungunya en México [Clinical and epidemiological characterization of chikungunya fever in Mexico]. Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health, 2017; *41*: e58. https://doi.org/10.26633/RPSP.2017.58
11. Calvo EP, Archila ED, López L, Castellanos JE. Reconociendo el virus del chikunguña. Biomédica. 2021; 41: 353-73. https://doi.org/10.7705/biomedica.5797

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1):12-20
10.18004/imt/2023.18.1.3

Artículo Original

Toxoplasmosis en el embarazo: Características epidemiológicas, clínicas y laboratoriales en un centro de referencia

Toxoplasmosis in pregnancy: Epidemiological, clinical and laboratory characteristics in a reference center

***Amanda Guerrero[1]**
Duilio Núñez[1]
Gustavo Benítez[1,2]
Orlando Alfonso[3]
Carmen Portillo[4]
Juan Romero[1]
Desirée Almirón[2]

[1]Instituto de Previsión Social, Hospital Central. Servicio de Infectología Clínica. Asunción, Paraguay
[2]Instituto de Medicina Tropical. Servicio de Infectología Clínica. Asunción, Paraguay
[3]Instituto de Previsión Social. Hospital Central. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Asunción, Paraguay
[4]Laboratorio Portillo. Asunción, Paraguay

RESUMEN
La toxoplasmosis es una zoonosis causada por el protozoario *Toxoplasma gondii (T. gondii)*, de gran impacto en la salud fetal cuando se adquiere durante el embarazo, debido al riesgo de transmisión vertical. Puede producir manifestaciones clínicas en los recién nacidos: coriorretinitis, hidrocefalia, calcificaciones y retardo psicomotor. La detección precoz y la instauración de una terapéutica adecuada son claves para evitar complicaciones asociadas a la transmisión materno fetal. **Objetivo**: Describir las características clínicas de gestantes con diagnóstico de toxoplasmosis y de los recién nacidos de éstas, durante los años 2018 al 2021 que acudieron al Servicio de Infectología del Instituto de Previsión Social (IPS). **Materiales y métodos**: Estudio observacional, descriptivo, de corte trasversal, utilizando un registro de datos de pacientes gestantes que acudieron al IPS durante los años 2018 al 2021. **Resultados**: Se incluyeron 62 gestantes; mediana de edad de 30 años, (21-44 años); 4 (6%) gestantes, realizaron su primera consulta en el primer trimestre, 39 (63%) en el segundo y 19 (31%) en el tercer trimestre. 9 (15%) pacientes fueron clasificadas como seroconversión, y 53 (85%) con sospecha de infección aguda. 55 pacientes fueron sometidas a amniocentesis; 26 (47%) tuvieron

Correo de Correspondencia: amigquintana3@gmail.com
Fecha de recibido: 12 de enero de 2023
Fecha de aprobado: 18 de mayo de 2023
Contribución de los autores: Amanda Guerrero: Concepción del tema; redacción del protocolo, recolección de datos, análisis de los resultados, redacción del borrador del manuscrito, aprobación de la versión final. Duilo Núñez, Gustavo Benítez: Corrección del protocolo de investigación, redacción del borrador del manuscrito. Juan Romero: Recolección de datos. Orlando Alfonso, Carmen Portillo: recolección de datos, análisis de los resultados. Desirée Almirón: análisis de los resultados, corrección del manuscrito, aprobación de la versión final.
Financiamiento: El estudio no tuvo financiamiento externo.
Conflicto de Interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

resultado de PCR detectable para Toxoplasma gondii en liquido amniótico, y 29 (53%) no detectable. Sólo 19 recién nacidos contaban con serologías para diagnóstico de toxoplasmosis congénita. Entre las complicaciones fetales se encontraron macrocefalia, e ictericia del RN.
Palabras clave: Toxoplasmosis, Infección por Toxoplasma gondii, Toxoplasmosis Congénita, Embarazo, Complicaciones Infecciosas del Embarazo.

ABSTRACT
Toxoplasmosis is a zoonosis caused by the protozoan Toxoplasma gondii (T. gondii), with a great impact on fetal health when acquired during pregnancy, due to the risk of vertical transmission. It can produce clinical manifestations in newborns: chorioretinitis, hydrocephalus, calcifications and psychomotor retardation. Early detection and the establishment of adequate therapy are key to avoiding complications associated with fetal-maternal transmission. **Objective:** To describe the clinical characteristics of pregnant women diagnosed with toxoplasmosis and their newborns, during the years 2018 to 2021 who attended the Infectious Diseases Service of the Social Welfare Institute (IPS). **Materials and methods:** Observational, descriptive, cross-sectional study, using a data registry of pregnant patients who attended the IPS during the years 2018 to 2021. **Results:** 62 pregnant women were included; median age 30 years, (21-44 years); 4 (6%) pregnant women had their first consultation in the first trimester, 39 (63%) in the second and 19 (31%) in the third trimester. 9 (15%) patients were classified as having seroconversion, and 53 (85%) with suspected acute infection. 55 patients underwent amniocentesis; 26 (47%) had detectable PCR results for Toxoplasma gondii in amniotic fluid, and 29 (53%) undetectable. Only 19 newborns had serology tests for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. Among the fetal complications were macrocephaly, and newborn jaundice.
Keywords: Toxoplasmosis. Toxoplasma gondii Infection. Toxoplasmosis Congenital. Pregnancy. Pregnancy Complications. Infectious.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una zoonosis causada por el protozoario *Toxoplasma gondii (T. gondii)*, de gran impacto en la salud fetal cuando se adquiere durante el embarazo, debido al riesgo de transmisión vertical, afectando al recién nacido severamente e inhibiéndolo para su comportamiento posterior en el desempeño productivo social y material[1] .

Es una parasitosis ampliamente distribuida; se calcula que entre el 10% y el 25% de la población mundial se encuentra infectada; no obstante, la prevalencia en las diferentes regiones del mundo varía de acuerdo con factores económicos, sociales y culturales. La prevalencia de toxoplasmosis en Estados Unidos es de 23%, en Brasil es hasta de 84% en la población perteneciente a estratos socioeconómicos más bajos y en Colombia se estima que la prevalencia es de alrededor 60%[2].

El *T. gondii*, es un parásito obligado intracelular[2]. Las formas principales del parásito son: Ooquistes, taquizoítos, bradizoítos y quistes del tejido, que contienen bradizoítos[3].

Se transmite fundamentalmente por dos vías, la oral y la transplacentaria, aunque, en la actualidad, el mayor número de transplantes de órganos hace posible la transmisión a través de los órganos de donantes seropositivos a los receptores seronegativos.

El riesgo de la infección por T. gondii durante el embarazo en una población determinada depende de: 1. La circulación del parásito en el medio y la comunidad; 2. El riesgo que tienen las mujeres susceptibles de adquirir la infección en el curso del embarazo (incidencia de infección durante el embarazo)

La probabilidad de infección fetal aumenta conforme la duración del embarazo, no obstante los fetos afectados en edades tempranas del embarazo tienen más probabilidad de presentar signos de la infección[2], produciendo diversas complicaciones en el neonato, siendo vital el control prenatal, para poder diagnosticar y realizar los tratamientos de forma oportuna.

Alrededor del 10 % de los casos se manifiesta como una enfermedad autolimitada, con síntomas inespecíficos, similares al síndrome de mononucleosis, que en raras ocasiones amerita tratamiento[4] Por esta razón es poco frecuente que una gestante acuda por síntomas de toxoplasmosis, debido a que la mayoría suele cursar de forma asintomática.

La toxoplasmosis es causa de abortos, pues la mayoría de los embriones infectados muere. Un primer aborto provocado por T. gondii puede favorecer pérdidas gestacionales posteriores, aunque no se conocen las causas de estos abortos recurrentes[5].

Esta enfermedad infectocontagiosa, puede producir manifestaciones clínicas en los recién nacidos, las cuales van desde la típica tétrada de Sabin (coriorretinitis, hidrocefalia, calcificaciones y retardo psicomotor) a un cuadro visceral (hepatoesplenomegalia, ictericia), sepsis o ser incluso totalmente inespecífica[4].

El método diagnóstico se basa en pruebas serológicas con inmunofluorescencia indirecta o enzimoinmunoensayo para detectar anticuerpos IgG e IgM[2]. Los anticuerpos IgM específicos aparecen dentro de las primeras dos semanas de la enfermedad aguda, alcanzan su punto máximo entre las semanas 4 y 8, pudiendo luego disminuir a niveles indetectables, aunque pueden persistir hasta 18 meses después de la infección aguda. Los anticuerpos IgG aparecen más lentamente, alcanzan su punto máximo después de 1 a 2 meses y pueden permanecer elevados y estables durante meses o años.

Otros métodos serían las pruebas de IFI y ELISA. Se realizan pruebas especiales de IgM a fin de determinar el momento de la infección, como es el caso de una mujer embarazada, como también el test de avidez. Una prueba de IgM negativa sugiere fuertemente que la infección es pasada, pero una IgM positiva es difícil de interpretar. La IgM específica para toxoplasma se puede detectar hasta 18 meses después de la infección aguda y son comunes los resultados falsos positivos. Antes de comenzar el tratamiento, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) recomiendan que todas las pruebas positivas de IgM sean verificadas por un laboratorio de análisis de referencia para Toxoplasmosis[6].

Son útiles las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (RCP), en especial para detectar infecciones congénitas por vía intrauterina[6].

En un estudio reciente encontraron que más de 50% de 131 mujeres embarazadas que tuvieron un hijo con toxoplasmosis congénita no recordaban haber estado expuesta a ningún factor de riesgo conocido, o haber tenido síntomas sugestivos de toxoplasmosis[7]. Por tanto, la toxoplasmosis no sólo se debe sospechar en las mujeres que tengan factores de riesgo conocidos o síntomas sugestivos.

El tratamiento de infecciones agudas durante el embarazo reduce el riesgo de infección fetal en aproximadamente un 50%. El tratamiento puede ser: 1) placentario: al ocurrir seroconversión materna sin evidencia de infección fetal y antes de las 20 semanas de gestación, indicándose espiramicina por su menor potencial de teratogenicidad; 2) fetal: en la segunda mitad del embarazo con aislamiento del *T. gondii* en líquido amniótico (sugerido entre semana 20 y 26) por PCR[8], sulfadiazina mas pirimetamina.

Si no existen signos de afección fetal, el tratamiento se mantendrá hasta que finalice el embarazo, junto con un control ecográfico mensual. A la menor sospecha de afección biológica fetal, este tratamiento se interrumpirá para administrar las asociaciones parasiticidas, bajo estricto control clínico y radiológico. Las asociaciones más

frecuentemente usadas son la pirimetamina asociada a la sulfadiazina o a la sulfadoxina[9].

El seguimiento serológico consistirá en determinaciones de anticuerpos IgG realizadas periódicamente, cada 8-12 semanas, hasta el final del embarazo, con el fin de detectar las posibles seroconversiones. Toda seroconversión de IgG es diagnóstica de infección aguda materna[10].

Tratar un falso positivo de toxoplasmosis materna aguda no implica mayores riesgos materno-fetales si se administra un esquema farmacológico adecuado y con estricta supervisión médica, pero no tratar una toxoplasmosis activa es una catástrofe[11-12].

La incidencia real de toxoplasmosis en nuestro medio no está establecida. Su conocimiento está dificultado por la presencia de formas subclínicas y tardías (generalmente infradiagnosticadas). El propósito de este trabajo consiste en describir la frecuencia de mujeres gestantes con diagnóstico de toxoplasmosis y las complicaciones en los recién nacidos, que acudieron al Servicio de Infectología del Instituto de Previsión Social, durante los años 2008 al 2021.

METODOLOGÍA

Estudio observacional, de casos consecutivos, descriptivo, de corte transversal. Se incluyeron mujeres mayores de 18 años que consultaron en el Servicio de Infectología, Hospital Central del Instituto de Previsión Social, durante los años 2018 al 2021, con diagnóstico de embarazo y sospecha de infección por toxoplasmosis gestacional. La toxoplasmosis gestacional se definió como a) infección aguda: aquellas con IgG e IgM positivas, con test de avidez bajo para embarazos menores o iguales a 18 semanas; IgG e IgM positivas, independientemente del resultado del test de avidez para embarazos mayores a 18 semanas; así también aquellas que presentan seroconversión con IgG negativo, e IgM positivo; b) infección crónica, no asociada al embarazo, a aquellas pacientes con resultados de IgG positivo e IgM negativo, o resultados positivos previos al embarazo. Se planteó la realización de amniocentesis diagnóstica para estudio molecular de infección fetal por PCR a gestantes con confirmación de infección aguda, con edad gestacional comprendida entre 18 y 37 semanas. Los datos de los recien nacidos fueron recogidos por fichas clinicas de la Institución, como tambien por estudios en seguimiento de la madre. Se definió toxoplasmosis congénita en las siguientes situaciones: recién nacidos cuyos estados serológicos eran IgG e IgM positivos, despues del quinto día, o IgG negativo e IgM positivo. Se elaboró un cuestionario para la recolección de datos, a través del cual se obtuvo el registro de las pacientes. Los datos obtenidos fueron introducidos a una planilla del sistema Microsoft® Excel® para Microsoft 365 MSO (versión 2303), y evaluados con el programa EpiInfo versión 7.2.3.1. Se realizó un análisis descriptivo de la población en estudio, calculándose porcentajes, frecuencias y medidas de tendencia central. Se realizó consentimiento informado a todas las pacientes. Se mantuvo la confidencialidad de datos personales. Se respetaron los Principios de la Bioética.

RESULTADOS

Fueron remitidas 67 gestantes al Servicio de Infectologia del Hospital Central del IPS, con sospecha de infeccion por toxoplasmosis, de las cuales cumplían con los criterios de inclusión, 62 gestantes (fueron descartadas 2 por Infección crónica, y 3 por pérdida de seguimiento); de éstas la mediana de edad fue de 30 años, (mínimo de 21 y máximo de 44 años) Ver Tabla 1. 23 (37%) pacientes procedían de la capital del país, misma cifra del área Central, y el resto (26%) de ciudades del interior tales como: Acahay, Caaguazu, entre otros.

Tabla 1. Características clínicas de embarazadas con sospecha de Toxoplasmosis Gestacional. N=62.

	n=62 (%)	**IC 95%**
Edad	30[a]	26-34[b]
Grupo etario (años)		
21-30	34 (55)	41,7-67,5
31-40	23 (37)	25-50
≥41	5 (8)	2,6-18
Consulta por Edad Gestacional		
Primer trimestre (≤12 semanas)	4 (6)	1,7-15,7
Segundo trimestre (13-24 semanas)	39 (63)	49,6-74,8
Tercer trimestre (≥25 semanas)	19 (31)	19,5-43,6
Estado		
Seroconversión	9 (15)	6,8- 25,7
Sospecha de Infección aguda	53 (85)	74,2- 93,1

[a]:Mediana; [b]: rango intercuartilico

De las 62 gestantes en estudio, 39 (63%) realizaron su primera consulta en el segundo trimestre, seguido por 19 (31%) en el tercer trimestre, y solo 4 (6%) en el primer trimestre 9 (15%) pacientes fueron clasificadas como seroconversión, y 53 (85%) con sospecha de infeccion aguda. Ver Tabla 1.

El 98 % de las pacientes contaban con serologia IgG e IgM para Toxoplasma gondii, sin embargo, sólo el 13% presentaba resultados con edades gestacionales menores a 18 semanas, y el resto de las pacientes (85%) con resultados mayores a estas semanas de embarazo. El test de avidez para confirmación de infección aguda arrojó resultado bajo en 8, e indeterminado en 1 paciente.

55 pacientes fueron sometidas a amniocentesis (5 no se realizaron por no estar de acuerdo con el procedimiento, y 2 por encontrarse fuera del periodo recomendado). Ver Gráfico 1.

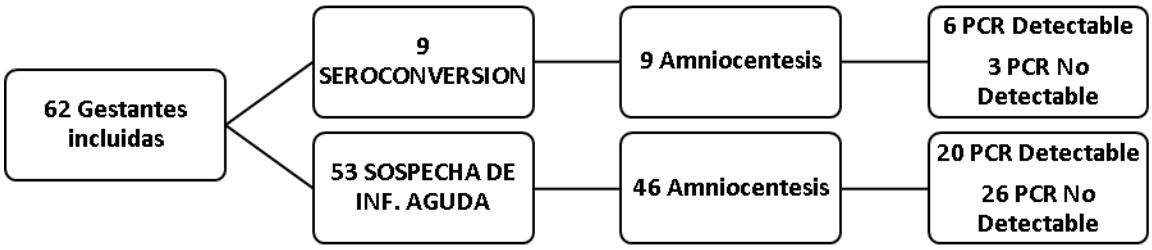


Grafico 1. Diagrama de flujo de pacientes gestantes en estudio.

Del total de pacientes a quienes se les estudió PCR en líquido amniotico, 26 (47%) tuvieron resultado detectable, y 29 (53%) no detectable; no habiendo diferencia significativa en mujeres con seroconversión y sospecha de infección aguda. (p: 0,181, OR: 2,6; IC: 0,57- 11,7).

Del total de recién nacidos de madres con toxoplasmosis gestacional confirmada o sospecha de infección aguda, solo 19 RN contaban con serologías para diagnóstico de toxoplasmosis congénita, mientras que de 43 recién nacidos, no se encontraron datos

laboratoriales. 4 RN con resultados de IgG e IgM ambos positivos, 12 RN con resultados de IgG positivo e IgM negativo, y 3 RN con IgG e IgM ambos negativos. Ver Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de serologia de Recién Nacidos, por resultado de PCR Placentario. N=62

PCR Placentario	IgG+IgM+	IgG+ IgM-	IgG- IgM-	Sin Datos	TOTAL
PCR Detectable	1	7	1	17	26
PCR No Detectable	2	5	2	20	29
PCR No realizado	1	-	-	6	7
TOTAL	4	12	3	43	62

Recibieron tratamiento pleno con espiramicina el 53% de las gestantes, mientras que 47% fueron manejadas con tratamiento placentario (sulfadiazina + espiramicina).

Entre las complicaciones neonatales descriptas, se mencionan: macrocefalia y neutropenia en dos menores; además otros dos presentaron ictericia del RN, y neurofibromatosis, no pudiendo atribuir como relación causal a la infección parasitaria.

DISCUSION

Se ha observado que la mayoría de las gestantes con diagnóstico de toxoplasmosis se encuentran en el grupo etario comprendido entre 21- 30 años, similar a otro estudio que indica que la mayor frecuencia de IgG positiva de las mujeres que consultan se observa en el rango de edad de 21 a 25 años[6].

El 63% de las pacientes acudieron a su primera consulta en el segundo trimestre, y solo 4 / 62 consultaron antes de las 12 semanas. Esta tardía consulta en centros de referencia, con la falta de estudios complementarios realizados en tiempo correcto, constituyen obstáculos para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Escenarios similares se describen en otros estudios[13-15], lo cual predispone a oportunidades perdidas para la prevención de la toxoplasmosis congénita.

La prueba de avidez de IgG es principalmente útil en un marco de tiempo apropiado, siendo actualmente considerada de menos de 12 a 16 semanas de edad gestacional[16]. El equipo de trabajo ha adoptado en el periodo de estudio del 2018 al 2021, el corte de 18 semanas para la realización de Test de avidez de IgG. En nuestra revisión, solo se realizó el test de Avidez en forma temporalmente adecuada en 9 pacientes; otras 9 pacientes tenían resultados de la misma prueba mayores a esta edad gestacional. Esta situación genera muchas veces dificultades en la interpretación, tal como describe De La Fuente Villar et al[17], Considerando al test de avidez como una herramienta diagnóstica fundamental que podría reducir el impacto emocional por la posibilidad de corroborar una enfermedad congénita y el uso innecesario de diagnósticos, y tratamientos más complejos y costosos, se enfatiza la necesidad de solicitar estas pruebas en forma temprana, ante la sospecha de una infección aguda.

En la actualidad, las técnicas de PCR en líquido amniótico representan un gran avance en el diagnóstico de estas infecciones, con una sensibilidad del 97%, frente al 89% de los métodos convencionales, además de su alta especificidad y la mayor rapidez en la obtención de resultados[4]. Encontramos que del total de pacientes a quienes se les estudió PCR en líquido amniotico, 47% tuvieron resultado detectable, y 53% no detectable. Así también, 9/9 de las pacientes con seronversion, y 20/46 de las pacientes con sospecha de infección aguda. No obstante, Cofre et al[18], describen a la PCR en líquido amniótico obtenido por amniocentesis a partir de la semana 18 de gestación, con una buena sensibilidad y una especificidad de 100%, con un valor predictor positivo de

100%, aclarándose que un resultado negativo no descarta totalmente la infección. El presente trabajo no encontró diferencia significativa en mujeres con seroconversion y sospecha de infección aguda, y PCR placentario positivo.

El riesgo global de transmisión vertical del parásito en la infección materna es alrededor de 40%, pero se reduce significativamente con la administración de espiramicina[2]. Buonsenso et al. investigaron la efectividad del tratamiento con espiramicina y trimetoprim-sulfametoxazol en la transmisión de toxoplasma de madre a hijo, y encontraron que la terapia con espiramicina y trimetoprim-sulfametoxazol fue superior a la monoterapia con espiramicina. Esta combinación no fue inferior a la terapia combinada de pirimetamina y sulfadiazina[19]. En el presente estudio, encontramos que tratamiento pleno con espiramicina recibieron 53% de las gestantes, y 47% fueron manejadas con tratamiento placentario (sulfadiazina + espiramicina).

Solo el 30% de los recién nacidos de madres con infección o sospecha de toxoplasmosis gestacional, contaban con estudios de serologia IgG e IgM; mientras que el 70% no portaba resultado alguno. Un recién nacido de madre con PCR placentario positivo, presentó IgG e IgM ambos negativos, lo cual traduce la efectividad de la medicación recibida; mientras que en 4 (6,4%) recién nacidos se pudo detectar IgM positivo pasados los 5 días de vida. De esta manera, se observa la pérdida significativa de seguimiento en niños con riesgo de infección por toxoplasmosis congénita. La toxoplasmosis congénita puede cursar con hidrocefalia, coriorretinitis, calcificaciones cerebrales, retraso psicomotor, etc[20]. manifestaciones clínicas que no se observaron en el presente trabajo, excepto un caso de macrocefalia.

Dos importantes limitaciones que se presentaron en el desarrollo del estudio fueron el tamaño de muestra reducido, probablemente asociado al diseño retrospectivo del mismo, y a desconocimiento de gestantes para consultar con especialistas, lo que sin dudas pudo haber inferido para que los resultados expuestos sean verdaderamente infraestimados; y en segundo lugar a la ausencia de seguimiento de los recién nacidos en forma óptima hasta los un año del nacimiento, para confirmar o descartar de manera apropiada los casos de toxoplasmosis congénita.

CONCLUSIONES

Presentamos una frecuencia de 62 gestantes con diagnóstico de toxoplasmosis gestacional, con una media de edad de 30 años, entre los años 2018 al 2021, en su mayoría consultas realizadas en el segundo trimestre del embarazo; con 15% mujeres con seroconversión, y 85% sospecha de infección aguda por Toxoplasma gondii. El 87% de las mujeres accedieron a realizarse amniocentesis, con un resultado de PCR placentario en el 47% de éstas. Sólo el 6,4% de los niños de estas madres tuvieron IgM positiva pasado el quinto día de vida, descartándose en 24,2%; el 70% de los recién nacidos restantes no tenían estudios de serología. Se debe implementar un algoritmo diagnóstico basado en resultados serológicos para el correcto manejo considerando el riesgo de toxoplasmosis aguda durante el embarazo.Es de suma importancia involucrar a los distintos equipos multidisplinarios con atención a las mujeres embarazadas, a fin de conocer el manejo apropiado, el diagnóstico clínico, las opciones terapéuticas y el pronóstico de los RN.

Referencias bibliográficas

1. Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. Bull World Health Organ. 2013; 91: 501–508.
2. Giraldo M. Toxoplasmosis. Medicina & Laboratorio 2008. Vol 14. Numero 7-8.

3. CDC-Centers for Disease Control, Prevention. CDC - Toxoplasmosis - Biology. 2010 [citado el 23 de mayo de 2023]; Disponible en: https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/biology.html.

4. Díaz Linder, Zambrano Belkys, Chacón Germán, Rocha Ana, Díaz Santiago. Toxoplasmosis y embarazo. Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2010 Sep ; 70(3): 190-205. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322010000300006&lng=es.

5. Correa, Dolores. Toxoplasmosis. Revista Ciencia. Volumen 68 Número 1. https://www.amc.edu.mx/revistaciencia/index.php/vol-68-numero-1/456-toxoplasmosis

6. Romero Dael Abigail, González-Vatteone Cecilia, Guillen Ivalena de, Aria Laura, Meza Teresa, Rojas Alejandra et al Seroprevalencia y factores de riesgo asociados a la toxoplasmosis en mujeres en edad reproductiva que acudieron al Hospital Distrital de Lambaré, Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [Internet]. 2017 Dec [cited 2023 May 23]; 15(3): 83-88. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282017000300083&lng=en https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2017.015(03)83-088.

7. Instituto Internacional Cooperacion Animal Biologico. Toxoplasmosis. [Online].; 2005. Disponible en: https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/toxoplasmosis-es.pdf

8. Gómez AS, Quaranta AM, Pirota MF, Quaranta TR. TOXOPLASMOSIS: SUS FORMAS CLINICAS. [Online].; 2007. Acceso 12 de noviembre de 2022. Disponible en: https://med.unne.edu.ar/revistas/revista165/4_165.

9. Monzon A, Ezquerro A, Olivan V, Hernandez J, Manzanera G. Toxoplasmosis en el embarazo:prevención y tratamiento. Protocolos de seguimiento en el Hospital San Millán-San Pedro. [Online].; 2000. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/298182.pdf.

10. Pearson R. Meningoencefalitis amebiana primaria. [Online].; 2020. Disponible en: https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/protozoos-extraintestinales/meningoencefalitis-amebiana-primaria

11. Olaya C, Florez D. Guia de practica clinica para diagnostico y manejo de la toxoplasmosis gestacional. [Online].; 2003.. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v54n3/v54n3a04.pdf.

12. Casini S, Lucero Sáinz GA, Hertz M, Andina E. Guía de Control Prenatal. Embarazo normal. [Online].; 2002. Acceso 17 de noviembre de 2022. Disponible en: https://www.sarda.org.ar/images/2002_Guia_de_Control_prenatal.pdf.

13. Riera L. Frecuencia de infección por toxoplasma gondii en usuarias de consulta prenatal de dos ambulatorios del Estado Lara. 2000. Disponible en: http://bibmed.ucla.edu.ve/cgi-win/be_alex.exe?Descriptor=TOXOPLASMOSIS-PREVALENCIA&Nombrebd=bmucla

14. Rojas Pavón MB, Mendieta de Servían LE, Bernal Cantero A. Atención prenatal de primera consulta durante la cuarentena por covid 19 de un centro de referencia. [Online].; 2020. Acceso 9 de noviembre de 2022. Disponible en: file:///C:/Users/Vero/Downloads/rruffinelli,+115-123.pdf

15. Bueno WF, et al. Dificultades observadas en un centro de referencia en el diagnóstico y manejo de gestantes con toxoplasmosis. Sci Med (Porto Alegre) 2010; 20:40

16. Villard O, et al. Diagnóstico serológico de la infección por Toxoplasma gondii. Recomendaciones del Centro Nacional de Referencia Francés para la Toxoplasmosis. Diagnóstico Microbiol Infect Dis. 2016; 84 :22–33

17. De La Fuente Villar BB, Neves ES, Louro VC, Lessa JF, Rocha DN, Gomes LHF, Junior S. CG, Pereira JP, Junior, Moreira MEL, Guida LDC. (2020). Toxoplasmosis in pregnancy: a clinical, diagnostic, and epidemiological study in a referral hospital in Rio de Janeiro, Brazil. The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases, 24(6), 517–523. https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.10.001

18. Cofré F, Delpiano L, Labraña Y, Reyes A, Sandoval, Izquierdo G. Guía Clínica. Síndrome de TORCH: Enfoque racional del diagnóstico y tratamiento. Recomendaciones del Comité

Consultivo de Infecciones Neonatales. [Online].; 2017. Acceso 13 de noviembre de 2022. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v82n2/art11.pdf.

19. Buonsenso D, Pata D, Turriziani CA, Iademarco M, De Santis M, Masini L, Conti G, Molle F, Baldascino A, Acampora A, et al. Combinación de espiramicina y trimetoprima-sulfametoxazol para prevenir la transmisión de madre a feto de la infección por Toxoplasma gondii en mujeres embarazadas: una experiencia de 28 años en un solo centro. pediatra Infectar. Dis. J. 2022; 41: e223–e227. doi: 10.1097/INF.0000000000003469.

20. Sierra M, Bosch J, Juncosa T, Matas L, Muñoz C. Diagnóstico serológico de las infecciones por Toxoplasma gondii. [Online].; s/f. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/toxo.pdf.

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1):21-29
10.18004/imt/2023.18.1.4

Artículo Original

Infecciones causadas por Staphylococcus aureus de la Comunidad. Estudio de sensibilidad y tendencias en población pediátrica. Años 2015 a 2020

Infections caused by Community Staphylococcus aureus. Study of sensitivity and trends in the pediatric population. Years 2015 to 2020

***Gloria Celeste Samudio Domínguez[1]**
Karin Edith Volkart Fernández[2]
Martha Rosa Marín Ricart[3]
Gloria Elizabeth Gómez Duarte[3]

[1]Universidad María Auxiliadora, Carrera de Medicina. Mariano Roque Alonso. Paraguay
[2]Hospital Nacional, Servicio de Epidemiología. Itaugua, Paraguay
[3]Hospital Nacional, Servicio de Microbiología. Itaugua, Paraguay

RESUMEN

Introducción: Staphylococcus aureus (SA) puede ocasionar cuadros infecciosos severos y muerte. La emergencia de cepas resistentes a meticilina constituye un desafío terapéutico. **Objetivos:** determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de: Staphylococcus aureus adquirido en la comunidad (SA-CA), obtenidos de muestras biológicas de niños, entre 2015 a 2020. **Material y Método:** estudio descriptivo, observacional y retrospectivo. Las muestras para cultivos se extrajeron al ingreso hospitalario del paciente. Para determinación de resistencia y sensibilidad se utilizó normas de CSLI. **Resultados:** 244 aislamientos de SA-CA. Masculinos 99 (59%), menores de un año: 42 (25%), de 2 a 5 años: 34 (20%), de 6 a 11 años: 50 (30%) y entre 12 a 15 años: 42 (25%). De los aislados, 72% fueron SAMR (121/168) y 28% SAMS (47/168). Se observó un incremento de tasas anuales de aislamientos SAMR en infecciones de la comunidad desde el 2015 al 2020. Los aislamientos se originaron en piel y partes blandas 53,2 %; sangre 37,4%, orina 3,5%, LCR 2,4%, liquido articular 1,7%, abscesos profundos 1,2% y liquido pleural 0,6%. La prevalencia de SAMR-CA fue de 60,5 en el 2015, 59,6 %, 61,5%, 72,2 %, 67,3% y 75,5 % en los años sucesivos. No se aisló ninguna cepa resistente a la vancomicina. El 10,1% de las cepas estudiadas presentó resistencia inducida a la clindamicina. Conclusión: El SAMR se ha establecido como patógeno de la comunidad. La resistencia inducida por clindamicina fue del 10,1%. Un

Correo de Correspondencia: gsamudio.samudio@gmail.com
Cel: 0981-154612. Dirección: Av. Bruno Guggiari #2125 Lambaré
Fecha de Recibido: 12 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 22 de mayo de 2023
Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.
Financiamiento: El estudio no tuvo financiación externa
Asuntos éticos: El estudio se ajustó a normas éticas de estudios en humanos.
Contribución de autores: Todos los autores participaron en diseño del estudio, obtención, análisis e interpretación de los resultados, escritura, revisión y aprobación del manuscrito.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

tercio de las infecciones fueron causadas por SAMS. Las prevalencias de SAMS muestran tendencia a la disminución.
Palabras clave: Staphylococcus aureus meticilinoresistente, prueba de sensibilidad antimicrobiana, niños.

ABSTRACT

Introduction: Staphylococcus aureus (SA) can cause severe infectious conditions and death. The emergence of methicillin-resistant strains constitutes a therapeutic challenge. Objectives: to determine the antimicrobial resistance profile of: Staphylococcus aureus acquired in the community (SA-CA), obtained from biological samples of children, between 2015 and 2020. **Material and Method:** descriptive, observational and retrospective study. The samples for cultures were extracted upon hospital admission of the patient. To determine resistance and sensitivity, CSLI standards were used. **Results:** 244 isolates of SA-CA. Males 99 (59%), under one-year-old: 42 (25%), from 2 to 5 years old: 34 (20%), from 6 to 11 years old: 50 (30%) and between 12 and 15 years old: 42 (25%). Of the isolates, 72% were SAMR (121/168) and 28% SAMS (47/168). An increase in annual rates of MRSA isolates in community infections was observed from 2015 to 2020. The isolates originated in skin and soft parts 53.2 %; blood 37.4%, urine 3.5%, CSF 2.4%, joint fluid 1.7%, deep abscesses 1.2% and pleural fluid 0.6%. The prevalence of MRSA-CA was 60.5 in 2015, 59.6%, 61.5%, 72.2%, 67.3%, and 75.5% in subsequent years. No vancomycin resistant strain was isolated. 10.1% of the strains studied presented induced resistance to clindamycin. Conclusion: MRSA has been established as a community pathogen. The resistance induced by clindamycin was 10.1%. One third of the infections was caused by SAMS. The prevalence of SAMS shows a downward trend.
Keywords: Methicillin, Resistant Staphylococcus aureus, Microbial Sensitivity Tests, Pediatrics.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus (SA) es un coco gram positivo, de distribución universal. Posee factores de virulencia que determinan su persistencia, recurrencia y tendencia a causar infecciones secundarias.

Las infecciones por SA adquirido en la comunidad (SA-CA) se presentan en pacientes con o sin enfermedades subyacentes y generalmente se acompañan de infecciones de piel y partes blandas la mayor parte de las veces.

Puede causar una amplia gama de enfermedades, tales como artritis, osteoartritis, septicemia, endocarditis, neumonías, meningitis, además de lesión de piel y partes blandas. En muchos casos el paciente puede requerir cuidados intensivos o internaciones prolongadas. En casos graves, puede ocasionar la muerte[(1)].

La aparición del Staphylococcus aureus como agente etiológico de diversas patologías infecciosas se ha hecho más frecuente como resultado del uso de las vacunas contra el neumococo y meningococo[(2)].

Es un patógeno comensal que puede colonizar la piel y membranas mucosas de humanos. El incremento de la resistencia del SA a la meticilina (SAMR) lo ha puesto en el

foco de la preocupación, pues la presencia de resistencia se asocia con evoluciones más graves e incluso letales[3].

Los mecanismos de resistencia son causados por alteración de los componentes del genoma de esta bacteria[4].

A medida que pasan los años, es más frecuente la aparición de cepas de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (SAMR)[5-6]

En Paraguay contamos con reportes de estudios de sensibilidad de los SA-CA con cifras de resistencia a la meticilina que van de 40 a 72%[7-10]

Las infecciones invasoras por SARM, así como las cepas con sensibilidad intermedia a Vancomicina (conocidas como VISA) se asocian con mayor mortalidad y coste económico que las causadas por SAMS. Por todo ello, la vigilancia y el control de SARM debe ser una prioridad para todos los centros hospitalarios[11,12]

Se debe destacar que los patrones de resistencia de este germen pueden variar entre regiones, países e inclusive entre centros hospitalarios de un mismo país. De allí la importancia de realizar un constante monitoreo de la sensibilidad y resistencia del mismo que permita un abordaje terapéutico adecuado[13].

OBJETIVO

Determinar el perfil de Resistencia del SA-CA a los diversos antibióticos, en una población pediátrica, en un lapso de 6 años.

METODOS

Estudio de prevalencias, retrospectivo, con componente analítico, de casos consecutivos. Se recolectaron todas las muestras de los pacientes con edades comprendidas de 1 mes a 15 años, internados en el Departamento de Pediatría del Hospital Nacional con cultivo positivo a SA-CA entre enero de 2015 y diciembre 2020.

La muestra, obtenida al ingreso hospitalario, procedió de sitios estériles y/o de colecciones purulentas. Se excluyeron muestras de pacientes con más de 72 horas de internación.

El test de sensibilidad a antimicrobianos se efectuó en equipo automatizado BacT/Alert® que tiene incorporados los puntos de corte para interpretación de las categorías: sensible, Intermedio o Resistente, del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, USA).

Para determinar la resistencia a Meticilina se utilizó oxacilina por ser un antibiótico químicamente más estable que la meticilina.

Para el análisis se utilizó paquete estadístico de Excel de Microsoft Estándar 2016.

RESULTADOS

Fueron ingresados al estudio 244 cepas. Un total de 99 (59%) provinieron de sujetos del sexo masculino.

La distribución por edad no demostró que exista en esta investigación diferencias entre las prevalencias de resistencia por grupo etario (Tabla 1)

Tabla 1. Comparación de grupos etarios de la población con aislados positivos a SAMR de la comunidad y SAMS, 2015-2020. N= 168.

Grupo Etario Número de pacientes	**Casos Totales N: 168**	**SAMR n: 121**	**SAMS n: 47**	**P* < 0,05**
menores de 1 año	42 (25%)	26 (21,5%)	15 (32%)	NS
2 a 5 años	34 (20%)	26 (21,5%)	9 (19%)	NS
6 a 11 años	50 (30%)	36 (30%)	14 (30%)	NS
12 a 15 años	42 (25%)	33 (27%)	9 (19%)	NS

*Chi cuadrada

El aislamiento del germen fue principalmente de piel y partes blandas (PPB) seguido por el aislamiento en sangre, independientemente de su perfil de resistencia. (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los sitios de aislamiento de S. aureus de la comunidad, 2015-2020. N= 244.

AISLAMIENTO	**SAMR**	**%**	**SAMS**	**%**
Sangre	64	37,4	30	41
Piel y Partes Blandas	91	53,2	30	41
Liquido Articular	3	1,7	9	12,4
Liquido Pleural	1	0,6	1	1,4
Líquido Cefalorraquídeo	4	2,4	1	1,4
Orina	6	3,5	1	1,4
Abscesos profundos	2	1,2	1	1,4
TOTAL	171	100	73	100

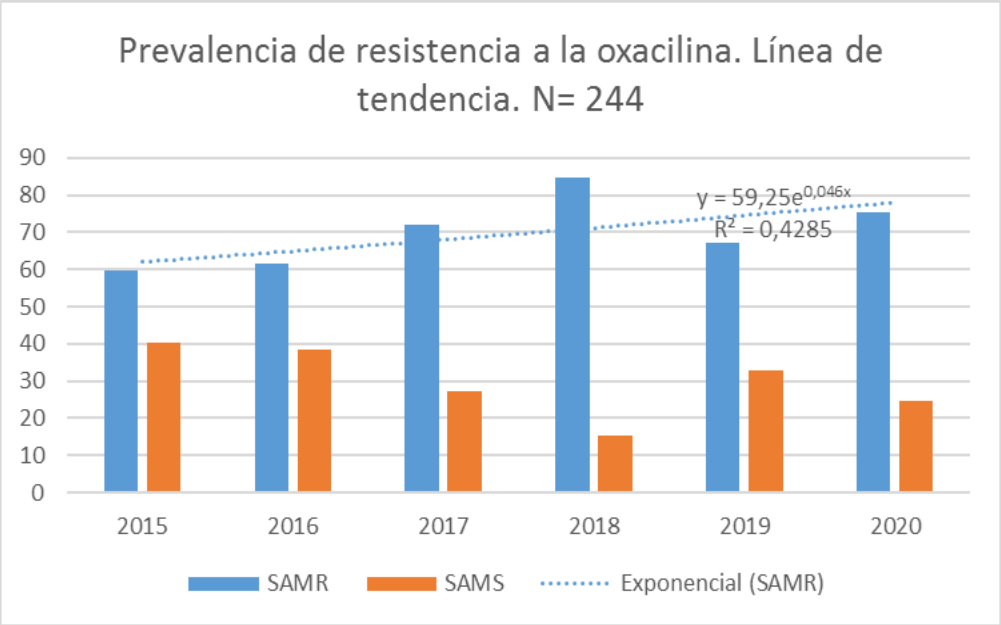
Del total de aislados de Staphylococcus aureus, obtuvimos un 72% de cepas resistentes a la meticilina (SAMR) (121/168) y 28% de cepas sensibles a dicho antibiótico (SAMS) (47/168).

Las prevalencias de las resistencias a la meticilina, durante los años estudiados puede observarse en la Tabla 3.

Tabla 3: Distribución de la resistencia y sensibilidad por año de los aislados positivos a S. aureus de la comunidad, 2015 – 2020. N= 244

AÑO	**n**	**SAMR**		**SAMS**	
		n	%	N	%
2015	52	31	59,6	21	40,4
2016	26	16	61,5	10	38,5
2017	36	26	72,2	10	27,3
2018	39	33	84,6	6	15,4
2019	46	31	67,3	15	32,7
2020	45	34	75,5	11	24,5
TOTAL	244	171	100	73	100

Se analizó la tendencia de las resistencias y sensibilidades a la meticilina, encontrando una tendencia al aumento de los SAMR, mientras que los SAMS tienden a decrecer. (Figura 1)



En ninguna cepa la CIM sobrepasó el valor de 1 µg/ml.

Otro aspecto analizado fue la resistencia de las cepas de SAMR-CA a otros antibióticos, lo cual puede observarse en la Tabla 4.

Tabla 4: Descripción de resistencia a diferentes antibióticos de los SAMR de la comunidad. 2015-2020 (n=173)

cepas Samr/año	**2015 31**		**2016 16**		**2017 26**		**2018 33**		**2019 31**		**2020 34**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Clindamicina	9	29	2	11,1	0		4	12,5	3	8,7	5	16
Eritromicina	9	29	2	11,1	0		4	12,5	3	8,7	5	16
Tetraciclina	0		0		0		0		1	4,3	0	
Rifampicina	0		0		2	7,6	1	4,1	1	4,3	0	
Ciprofloxacina	0		0		2	7,6	1	4,1	1	4,3	0	
Tmp-smz	0				0		0		0		0	
Gentamicina	3	8,7	0		2	7,6	0		3	8,7	4	12

Se encontró una sensibilidad alta a TMP/SMZ, quinolonas, clindamicina y Tetraciclinas. Resistencia inducible a clindamicina de 12,5 %.

DISCUSION

Staphylococcus aureus, como agente causal de enfermedades graves se presenta con frecuencia creciente a través de los años en pacientes en edad pediátrica, ocasionando preocupación en la comunidad médica en el momento de elegir la mejor opción de tratamiento para los pacientes, debido a la resistencia creciente a la meticilina

La prevalencia de resistencia del SA-CA a la meticilina varía entre países y continentes, con prevalencias que van de 13 a 74%, con resistencias mayores en los países del sur de Europa, con respecto a los del sur de Europa[14].

En la región del Conosur contamos con diversas informaciones que hacen énfasis en los porcentajes de Resistencia de SAMR-CA, desde cifras de 85% reportado por Casellas en 2011, 52% en Cuba en el 2017, 33% en Venezuela en 2002, 43% en Colombia en 2018, una meticilino resistencia de 18% en Chile en el año 2016, 55% en reportes de EEUU, hasta un 79% en Argentina en el año 2018[15-21].

Todos los autores antecitados expresan preocupación por el incremento de resistencia y el escaso arsenal terapéutico para enfrentar esta situación.

En nuestro país los reportes de la resistencia han sido disimiles, fluctuando entre 40% a 72% en el último reporte de 2015.

El conocer los índices de resistencia del SA a los diferentes antibióticos es de fundamental importancia a la hora de decidir la terapia empírica, sobre todo en los casos que se presentan con formas clínicas graves ya que sabemos que el retraso en terapia antibiótica apropiada puede llevar a aumento de la mortalidad y morbilidad en estos pacientes[22].

La alta prevalencia de SAMR-CA encontrados en nuestra casuística supone el desafío de iniciar antibióticos empíricos para cobertura adecuada de los gérmenes

involucrados, teniendo en cuenta a pacientes con infecciones por SAMR–CA sin descuidar la posible presencia de SAMS-CA.

Esta tendencia creciente en la resistencia del SAMR-CA presupone un riesgo para el manejo terapéutico de los pacientes, pues la gama de antibióticos disponibles para tratar esta bacteria irá disminuyendo.

Si bien algunos autores mencionan comorbilidades subyacentes como un factor asociado a estas infecciones, nosotros no pudimos replicar ese resultado. (23)

Se ha propuesto que los SAMR-CA podrían tener peor evolución según su concentración mínima inhibitoria (CIM), ya que a mayor CIM de meticilina, más probabilidades de fracaso terapéutico. Es importante hacer notar que el médico tratante debe estar pendiente de estos valores a fin de plantear tempranamente intervenciones terapéuticas en caso de aparición de los llamados estafilococos con sensibilidad disminuida a la vancomicina, cuyo MIC es de 8 mg/l y que presentan patrones de heterorresistencia, asociados a uso prolongado de glicopéptidos. Son conocidos también como SA de tipo VISA (SA con sensibilidad intermedia a vancomicina) o GISA (SA con sensibilidad intermedia a glicopéptidos)[15, 24]

Afortunadamente en este trabajo no encontramos este tipo de cepas y las MIC se mantuvieron con valores de 0,5 a 1 µg/ml

Las tendencias actuales de las resistencias nos impulsan a proponer como tratamiento empírico en infecciones en que se sospeche SA de la comunidad, cobertura para SA meticilino sensible y meticilino resistente. En pacientes estables, el IDSA sugiere iniciar cobertura con clindamicina. Por otro lado, en pacientes sépticos e inestables, se sugiere el uso de glicopéptidos[25].

Hay que recordar que los SARM -CA de la comunidad presentan una velocidad de duplicación inusual (cada 20 minutos), que determina que las infecciones que provocan ocurran con inóculos altos que requieren la evacuación de colecciones, si las hubiere, ya que, de lo contrario, los tratamientos antibacterianos no son exitosos. Por este motivo, no debemos olvidar que el drenaje de las colecciones purulentas incide decididamente, en la evolución de los pacientes y en la respuesta antibiótica[15].

La prevalencia, no despreciable, de SAMS-CA encontrada en nuestra investigación, nos hace proponer el agregado de oxacilina a la cobertura con glucopéptidos en los pacientes graves o con lesiones de rápida progresión.

A pesar de que la clindamicina es un antibiótico recomendado para uso en pacientes con infecciones por SAMR-CA, existen reportes que alertan sobre el aumento de resistencia del SA a este antibiótico a cifras tan altas como 25 %[26].

Nuestro porcentaje de resistencia a la clindamicina es bajo, por lo que aún es una alternativa viable en pacientes clínicamente estables.

Otros antibióticos tales como TMP-SMZ, quinolonas y rifampicina son opciones válidas por el bajo porcentaje de resistencias, haciendo la salvedad de que las quinolonas no deben ser utilizadas sin restricciones en pediatría y de que las rifampicinas no pueden ser utilizadas como monoterapia, ya que, de ser utilizada de ese modo, desarrolla resistencia en forma rápida[25].

CONCLUSIONES

La prevalencia de SAMR-CA es elevada, lo que obliga a plantear antibiótico empírico inicial para este germen, sin descuidar la cobertura de los SAMS-CA.

La baja prevalencia de resistencia de los SAMR-CA a la clindamicina permite su uso en pacientes estables.

Además de la vancomicina, existen otras alternativas terapéuticas disponibles tales como el trimetroprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina, rifampicina.

Referencias Bibliográficas

1. Ondusko DS, Nolt D. Staphylococcus aureus. Pediatr Rev. 2018;39(6):287-298. doi: 10.1542/pir.2017-0224. PMID: 29858291
2. Cassat JE, Thomsen I. Staphylococcus aureus infections in children. Curr Opin Infect Dis. 2021; 34(5): 510-518. doi: 10.1097/QCO.0000000000000752. PMID: 34524201; PMCID: PMC8630804.
3. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, et al. Emergence and resurgence of meticillin-resistant Staphylococcus aureus as a public-health threat. Lancet. 2006;368(9538):874–885.
4. Rasigade JP, Vandenesch F. Staphylococcus aureus: a pathogen with still unresolved issues. Infect Genet Evol. 2014; 21: 510–514.
5. Köck R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, Kipp F, Becker K. The epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Germany. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(45):761-7. doi: 10.3238/arztebl.2011.0761.
6. Elston DM. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Am Acad Dermatol. 2007;56(1):1-16; quiz 17-20. doi: 10.1016/j.jaad.2006.04.018.
7. Mayor L, Ortellado J, Menacho C, Lird G, Courtier C, Gardon C, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates collected in Asunción, Paraguay. J Clin Microbiol. 2007;45(7):2298-300.
8. Soilan B, Gómez G, Ortellado J, Lird G, Marín M, Heinichen O, Almada P, Galeano A, Vera R, Ramos C, Mayor M, Ayala R. Portación de Staphylococcus aureus en pacientes dializados del servicio de Nefrología HC-IPS. Rev Inst Med Trop. 2011;6(Supl.):44
9. Guillén RI, Basulado W, Castro H, Campuzano de Rolón A, Macchi M, Ortellado J, et al. Staphylococcus aureus adquiridos en la comunidad: caracterización clínica, fenotípica y genotípica de aislados en niños que concurren a hospitales de referencia de Asunción y Dpto. Central. Rev Inst Med Trop. 2011; 6(Supl.):45.
10. Samudio-Domínguez GC, Bordón L, D`apollo N, Martínez Bareiro M, Benítez D. Patrones de sensibilidad de Staphylococcus aureus de la comunidad aislados de niños con infecciones de piel y partes blandas. Pediatr. (Asunción) 2015; 42(1): 31-36
11. Vestergaard M, Frees D, Ingmer H. Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. Microbiol Spectr. 2019;7(2). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0057-2018. PMID: 30900543.
12. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia: a metaanalysis. Clin Infect Dis. 2003;36: 53-9
13. Kumar M. Multidrug-Resistant Staphylococcus aureus, India, 2013-2015. Emerg Infect Dis. 2016;22(9):1666-7. doi: 10.3201/eid2209.160044. PMID: 27532265; PMCID: PMC4994346.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe in 2014. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance

Network (EARS-Net). 2015.http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf .

15. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. Rev Panam Salud Publica. 2011;30(6):519–28.

16. Martínez Oquendo A, Montes de Oca Rivero M, Alemañy Co J, Marrero Silva I, Reyna Reyes R, Cedeño Morales R. Resistencia antimicrobiana del Staphylococcus aureus resistente a meticilina en el Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Medisur 2017; 15(2): 210-216.

17. De La Parte-Pérez MA, Brito A, Hurtado P, Landaeta JM, Guzmán M, Carmona O. Cambios en la resistencia de Staphylococcus aureus a los antimicrobianos en centros clínicos del Área Metropolitana de Caracas, Venezuela. Período 1995-2002. Rev. Soc. Ven. Microbiol. 2003; 23(2): 190-195.

18. Castro-Orozco, R; Villafañe-Ferrer L; Rocha-Jiménez J, Alvis-Guzmán, N. Biosalud ;2018; 17(2): 25-36.

19. Guillén R, Carpinelli L, Rodríguez F, Castro H, Quíñónez B, Campuzano A, et al. Staphylococcus aureus adquiridos en la comunidad: caracterización clínica, fenotípica y genotípica de aislados en niños paraguayos. Rev. chil. infectol. 2016; 33(6): 609-618.

20. Vicetti M, Mejias A, Leber A, Sanchez PJ. A decade of antimicrobial resistance in Staphylococcus aureus: A single center experience. PLoS ONE 2019; 14(2): e0212029. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212029

21. Gentile Á, Bakir J, Ensinck G, et al. Infecciones por Staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad: hospitalización y riesgo de letalidad en 10 centros pediátricos de Argentina. Arch Argent Pediatr 2018;116(1): e47-e53

22. Surviving Sepsis: Updated Guidelines From the Society of Critical Care Medicine Info. Am Fam Physician. 2022;106(5):589-590

23. Pérez G, Martiren S, Reijtman V, Biochemist R, Romero A, Mastroianni BS, et al. Community-acquired Staphylococcus aureus bacteremia in children: a cohort study for 2010-2014 Arch Argent Pediatr 2016;114(6):508-513 / 508

24. Jacob JT, Diaz Granados CA. High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a meta-analysis. Int J Infect Dis 2013;17(2): e93-e100

25. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children Catherine Liu, Arnold Bayer, Sara E. Cosgrove, Robert S. Daum, Scott K. Fridkin, et al. Clinical Infectious Diseases, 2011; 52 (1) e18–e55

26. Gandra S, Braykov N, Laxminarayan R. Is methicillin-susceptible Staphylococcus aureus (MSSA) sequence type 398 confined to Northern Manhattan? Rising prevalence of erythromycin- and clindamycin- resistant MSSA clinical isolates in the United States. Clin Infect Dis. 2014; 58(2):306–7.

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1):30-37
10.18004/imt/2023.18.1.5

Artículo Original

Características epidemiológicas de la Osteomielitis aguda en niños internados en un hospital infeccioso de referencia

Epidemiological characteristics of acute osteomyelitis in children admitted to a reference infectious hospital

Andrea Cáceres[1]
Celia Martínez de Cuellar[1,2]
***Gabriela Sanabria Báez[2]**

[1]Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Medicina Tropical, Servicio de Pediatría. Asunción, Paraguay
[2]Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas. San Lorenzo, Paraguay
[3]Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas – (Filial). Santa Rosa del Aguaray, Paraguay

RESUMEN
Introducción: La osteomielitis aguda es una infección del hueso que afecta principalmente a los niños y tiene generalmente diseminación hematógena, a veces asociada a un trauma. En la etiología influyen factores, como la edad, el estado inmunológico y las enfermedades concomitantes. En la mayoría de los casos, el principal agente etiológico es *Staphylococcus aureus*. Es importante el diagnóstico oportuno para evitar secuelas a mediano o largo plazo. **Objetivo**: Describir las características epidemiológicas de un grupo de pacientes con osteomielitis aguda. **Métodos**: Se realizó la revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de pacientes egresados del servicio de pediatría del Instituto de Medicina Tropical, entre enero de 2016 y diciembre de 2020, con diagnóstico de osteomielitis aguda. **Resultados**: Los varones con osteomielitis corresponden al 67,8% del total de 59 casos registrados, en cuanto a los signos y síntomas, el dolor, la tumefacción y la impotencia funcional fueron predominantes, la fiebre se documentó en 49 (83,1%) pacientes, se registró antecedentes de cirugía en 37 (62,7%) de los pacientes y complicaciones en 42 (71,2%) de los pacientes, la complicación más frecuente fue osteomielitis crónica El sitio anatómico más frecuente fueron los miembros inferiores. El tratamiento empírico fue realizado con cefalosporinas de 3G en 72,9% de los pacientes, ya sea solo o combinado con clindamicina o vancomicina, un paciente con aislamiento de *M. tuberculosis* recibió tratamiento HRZE. Se aisló algún germen 44 pacientes (74,5%), el microorganismo predominante fue *Staphylococcus aureus* en 81,8 %, la mitad (52,3%) correspondieron a SAMR Se encontró una alta resistencia a oxacilina del 55,8% y un solo paciente resistente a clindamicina

Correo de Correspondencia: gabysanabria@gmail.com ; Tele: + (595 981) 777 923
Fecha de recibido: 10/04/23
Fecha de aprobado: 26/05/23
Contribución de los autores: Andrea Cáceres, Gabriela Sanabria Báez: Concepción del tema; redacción del protocolo, recolección de datos, redacción del borrador del manuscrito. Celia Martínez de Cuellar: Concepción del tema, análisis de los resultados, aprobación de la versión final.
Financiación: Propia de las autoras.
Conflicto de intereses: Las autoras no tienen conflicto de intereses.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

(2,2%). **Conclusión** Los hallazgos fueron similares a los reportados en la literatura en cuanto a etiología, sitio anatómico afectado y cobertura antibiótica.
Palabras claves: Osteomielitis aguda, Pruebas de sensibilidad a Antibióticos, Niño hospitalizado, Enfermedades óseas infecciosas, Prueba de sensibilidad microbiana.

ABSTRACT
Introduction: Acute osteomyelitis is a bone infection that mainly affects children and generally has hematogenous spread, sometimes associated with trauma. The etiology is influenced by factors such as age, immune status, and comorbidities. In most cases, the main etiologic agent is Staphylococcus aureus. Timely diagnosis is important to avoid sequelae in the medium or long term. **Objective**: To describe the epidemiological characteristics of a group of patients with acute osteomyelitis. **Methods**: A retrospective review of the clinical records of patients discharged from the pediatric service of the Institute of Tropical Medicine was carried out between January 2016 and December 2020, with a diagnosis of acute osteomyelitis. **Results**: Men with osteomyelitis correspond to 67.8% of the total of 59 registered cases, in terms of signs and symptoms, pain, swelling and functional impotence were predominant, fever was documented in 49 (83.1%) patients, a history of surgery was recorded in 37 (62.7%) of the patients and complications in 42 (71.2%) of the patients, the most frequent complication was chronic osteomyelitis The most frequent anatomical site was the lower limbs. Empirical treatment was performed with 3G cephalosporins in 72.9% of the patients, either alone or in combination with clindamycin or vancomycin. One patient with M. tuberculosis isolation received HRZE treatment. Some germ was isolated in 44 patients (74.5%), the predominant microorganism was *Staphylococcus aureus* in 81.8%, half (52.3%) corresponded to MRSA. A high resistance to oxacillin of 55.8% and a only patient resistant to clindamycin (2.2%). **Conclusion** The findings were similar to those reported in the literature in terms of etiology, affected anatomical site, and antibiotic coverage.
Keywords: Acute osteomyelitis, Antibiotic sensitivity tests, Child Hospitalized, Bone Diseases Infectious, Microbial Sensitivity Test.

INTRODUCCIÓN

La osteomielitis aguda es una enfermedad poco común pero importante que afecta a niños previamente sanos. Se requiere un alto índice de sospecha ya que el tratamiento temprano es esencial para un buen resultado. En la última década, los rápidos cambios en la epidemiología de la afección, en particular de las infecciones como resultado de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), y los avances en el diagnóstico han puesto de relieve la necesidad de cambiar la práctica con base en la evidencia actual[(1)].

La osteomielitis se define como una inflamación ósea asociada a una infección microbiana[(2)].

La osteomielitis pediátrica es una afección que se encuentra con frecuencia en los niños y presenta desafíos únicos en el diagnóstico y el tratamiento[3]. Los pacientes suelen presentar signos sistémicos de enfermedad o síntomas inespecíficos, y es importante tener un alto índice de sospecha de osteomielitis al evaluar a los niños con dolor en las extremidades[(2)].

La identificación y el tratamiento tempranos son fundamentales, ya que la demora en el diagnóstico es un factor de riesgo de varias complicaciones, que incluyen detención del crecimiento, deformidad de las extremidades, celulitis o abscesos, artritis séptica, trombosis venosa profunda, fractura patológica, sepsis o incluso la muerte[(3)].

Históricamente, los pacientes a menudo presentaban osteomielitis crónica que se caracterizaba por destrucción ósea progresiva y formación de secuestro[4]. Este tipo de presentación es ahora poco común en el mundo desarrollado debido a un mejor acceso a la atención y una mejor comprensión de la enfermedad[5].

También se han observado avances recientes en el diagnóstico y el tratamiento de esta afección, incluido el uso de modalidades de imagen avanzadas, un mayor énfasis en la terapia con antibióticos más sensibles y una duración más corta del tratamiento[3,5] .

A pesar de estos avances, la osteomielitis sigue siendo un diagnóstico difícil en pacientes pediátricos y es tratada por cirujanos ortopédicos de varias subespecialidades[6].

En Paraguay, hay pocos informes sobre la prevalencia de estas infecciones en la era del MRSA; recientemente Sanabria G et. al realizaron una revisión de las infecciones osteoarticulares en el mismo servicio[7].

En este trabajo de investigación, revisamos los aspectos relacionados a la epidemiología de la osteomielitis aguda, proporcionando información pertinente para un mejor diagnóstico y tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional en pacientes de 0 a 15 años con diagnóstico de osteomielitis aguda hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical entre enero de 2016 y diciembre de 2020.

Para este estudio se creó una ficha de recolección de datos que contiene las variables de estudio como datos demográficos, clínicos y laboratoriales de los pacientes, así como la evolución de los mismos.

Se incluyeron la totalidad de los pacientes con diagnóstico de osteomielitis aguda hospitalizados en el IMT en el periodo de estudio.

Se recolectó información sobre las variables siguientes: edad, sexo, días de internación, sitio anatómico de la infección, germen aislado, prueba de sensibilidad a los antibióticos, antibióticos empleados, complicaciones, datos de laboratorio y gabinetes que ayudaron al diagnóstico.

Se tabularon los datos en un archivo del programa Excel de Microsof ®, y el análisis estadístico mediante el programa Epi Info ® mostrando frecuencias absolutas y relativas, además de las respectivas medias y desviación estándar, según corresponde.

En todo momento se conservó la confidencialidad de los pacientes, el trabajo fue aprobado por la Dirección de Investigación y Docencia del Instituto de Medicina Tropical.

RESULTADOS

Se reclutó un total de 59 pacientes, de los cuales 40 eran del sexo masculino (67,8 %) con una razón de 2,1:1. La distribución por edad se muestra en la Tabla 1, donde se colocaron por intervalos de frecuencia y por grupo etario. La edad promedio fue de 8 años, con una desviación estándar de 4 años.

En el grupo de menores de 2 años se incluyen 1 paciente de 3 meses y 1 de un mes. La mayoría de los casos se agrupa 6 a 12 años (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de niños internados en el Instituto de Medicina Tropical de 2016 a 2020 con diagnóstico de Osteomielitis aguda. N= 59.

Variable demográfica	**N= 59**	**%**
Sexo	8 ± 4	
Femenino	19	32,2
Masculino	40	67,8
Edad agrupada		
Menor de 2 años	6	10,2
De 3 a 5 años	9	15,3
De 6 a 12 años	30	50,8
Mayor a 12 años	14	23,7

La estancia hospitalaria tuvo un promedio de 29 días, con una desviación estándar de 19 días, y la moda fue de 9 días.

En cuanto a los signos y síntomas (Tabla 2), el dolor, la tumefacción y la impotencia funcional fueron predominantes, la fiebre se documentó en 49 (83,1%) pacientes, se registró antecedentes de cirugía en 37 (62,7%) de los pacientes y complicaciones en 42 (71,2%) de los pacientes, entre las complicaciones más frecuentes, la osteomielitis crónica fue la más frecuente en 36 pacientes (85,7%), las demás complicaciones fueron neumonía, pandiafisitis y un caso de osteomielitis bacilar.

Tabla 2. Características clínicas y laboratoriales de los de niños internados en el Instituto de Medicina Tropical de 2016 a 2020 con diagnóstico de Osteomielitis aguda. N= 59.

Signos y síntomas	**N= 59**	**%**
Dolor	55	93,2
Tumefacción	54	91,5
Impotencia funcional	53	89,8
Fiebre	49	83,1
Traumatismo previo	33	55,9
Cirugía	37	62,7
Complicaciones	46	78,0
Datos de laboratorio		
Leucocitos	11.857 ± 6.766	
Neutrófilos	63 ± 17	
Eritrosedimentación	56 ± 33	
PCR	40	67,8
Plaquetas	339.072 ± 170.458	
Trombocitopenia	3	5

En 40 pacientes (67,8 %) se determinaron niveles de proteína C reactiva elevada, que fue de ayuda en el diagnóstico y seguimiento, otros valores se observan en la Tabla 2.

La distribución según el sitio anatómico de la infección se puede observar en la Tabla 3.

Tabla 3. Sitio de infección de niños internados en el Instituto de Medicina Tropical de 2016 a 2020 con diagnóstico de Osteomielitis aguda. N= 59.

Sitio de infección	**N= 59**	**%**
Calcáneo	19	32,2
Tibia	10	16,9
Húmero	9	15,3
Fémur	6	10,2
Dedos	4	6,8
Talón	4	6,8
Tórax	2	3,4
Radio	2	3,4
Maxilar	1	1,7
Peroné	1	1,7
Coxis	1	1,7

A todos los pacientes se les tomó muestra para cultivo antes de la terapia antibiótica empírica (Tabla 4), el promedio de días de tratamiento fue de 15 días, con una desviación estándar de 14 días, la moda fue de 7 días.

Tabla 4. Tratamiento antibiótico en niños internados en el Instituto de Medicina Tropical de 2016 a 2020 con diagnóstico de Osteomielitis aguda. N= 59

Antibiótico	**N= 59**	**N**
Ceftazidima + clindamicina	29	49,2
Cefotaxima	9	15,3
Clindamicina	7	11,9
Cefotaxima / Ceftriaxona + vancomicina	5	8,5
Vancomicina + clindamicina	5	8,5
Vancomicina solo o con rifampicina o metronidazol	3	5,1
HRZE	1	1,7

Las cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona, fueron los antibióticos más utilizados como primera opción vistos en 43 pacientes (72,9%) ya sea solo o combinado con clindamicina o vancomicina. Otros antibióticos utilizados fueron: vancomicina, clindamicina, en un paciente con aislamiento de *M. tuberculosis* recibió tratamiento HRZE.

En la Tabla 5 se muestra la distribución de los gérmenes aislados en 44 pacientes (74,5%), el microorganismo predominante fue *Staphylococcus aureus* en un 81,8 % de todos los casos positivos, la mitad (52,3%) correspondieron a SAMR. En un 25,4 % de los pacientes no se logró aislar germen. El sitio de aislamiento fue en la mayoría el mismo de la lesión. Se encontró una alta resistencia a oxacilina del 55,8% y un solo paciente resistente a clindamicina (2,2%).

Tabla 5. Gérmenes aislados infección de niños internados en el Instituto de Medicina Tropical de 2016 a 2020 con diagnóstico de Osteomielitis aguda. N=43.

Germen	**N= 43**	**%**
SAMR	23	52,3
SAMS	13	29,5
Pseudomonas aeruginosa	6	13,6
Acinetobacter baumanii	1	2,3
Estreptococo grupo viridans	1	2,3
Mycobacterium tuberculosis	1	2,3
Staphylococcus coagulasa negativa	1	2,3
Citrobacter freudii	1	2,3
Poli-aislamiento	6	13,6

DISCUSIÓN

La osteomielitis constituye una patología potencialmente grave que puede dejar secuelas e incluso provocar la muerte[8].

Tal y como refiere la bibliografía, la mayoría de los casos ocurrieron en varones y la localización más frecuente fue en las extremidades inferiores[8-10].

Los pacientes con osteomielitis aguda tuvieron una presentación clínica acorde a la bibliografía con fiebre tumefacción e impotencia funcional[10-11], no se han registrado óbitos en nuestra serie a diferencia de los reportado en la serie anterior[11].

El tratamiento empírico inicial, refleja la adecuación de la Institución a la epidemiología local. Al ser uno de los centros de referencia en enfermedades Infecciosas, surge la recomendación de adoptar nuevos esquemas de tratamiento empírico inicial de las osteomielitis[12].

Nuestros resultados sugieren que el tratamiento empírico inicial debe incluir medicamentos que incluyan cobertura contra MRSA[7,10-11,13] en estos casos las cefalosporinas de tercera generación ofrecen una cobertura en ese sentido sumado a otros antibióticos para ofrecer una amplia cobertura.

El diagnóstico de este tipo de infección requiere una alta sospecha clínica que debe complementarse con estudios de laboratorio y de imagen. Sin embargo, la confirmación del diagnóstico requiere el aislamiento del germen en hemocultivo, hueso y / o tejido articular[14].

El estudio de etiología se confirmó en tres de cuatro casos, datos que coinciden con otras publicaciones internacionales. La punción ósea o articular no se realiza en todos los pacientes, por lo que es necesario insistir en realizar este procedimiento en todos los casos sospechosos de osteomielitis con el fin de incrementar, aún más, el aislamiento del agente causal[15].

Como en la mayoría de las publicaciones internacionales, el germen aislado con mayor frecuencia fue el *Staphylococcus aureus* seguido de *Pseudomonas aeruginosa*,

cabe destacar, como se describe en otras series, la ausencia de aislamiento de *Haemophilus influenzae* tipo by *Streptococcus pneumoniae*, atribuible a la alta cobertura de vacunación frente a estos gérmenes[16].

Se destaca la emergencia de SAMR como principal agente etiológico, similar a lo publicado en Uruguay y Argentina, por lo que es necesario continuar con la vigilancia epidemiológica, con el objetivo de evaluar las recomendaciones sobre el tratamiento empírico inicial.

Se describió resistencia inducible a la clindamicina en un solo paciente, relativamente bajo comparado a lo descrito en la región[7,17], lo que es un fenómeno que debe llamar la atención frente a este fármaco para el tratamiento inicial y hacer hincapié en la vigilancia del estudio del fenómeno D descrito en algunas cepas de MRSA.

Es necesario realizar estudios multicéntricos, prospectivos y aleatorizados que aseguren un correcto seguimiento para poder comparar las poblaciones y con eso asegurar el tratamiento empírico de nuestros pacientes en base a la epidemiología local.

CONCLUSIÓN

Los pacientes varones en edad escolar siguen siendo los principalmente afectados por la osteomielitis aguda.

Los miembros inferiores en los que se destaca el pie, es el sitio de infección más frecuente, seguido de los miembros superiores.

En nuestra serie las cefalosporinas de tercera generación combinadas con vancomicina o clindamicina son el tratamiento de elección para las infecciones osteoarticulares.

El *Staphylococcus aureus,* en el especial el resistente a la meticilina sigue siendo el agente causal de la Osteomielitis aguda en la mayoría de los niños internados en el Instituto de Medicina Tropical en el periodo de estudio.

Referencias Bibliográficas

1. Yeo A, Ramachandran M. Acute haematogenous osteomyelitis in children. BMJ 2014;348:g66 doi: 10.1136/bmj.g66
2. Le Saux N. Diagnosis and management of acute osteoarticular infections in children. Paediatr Child Health. 2018 Aug;23(5):336-43. Epub 2018 Jul 18
3. Arnold JC, Bradley JS. Osteoarticular infections in children. Infect Dis Clin North Am. 2015 Sep;29(3):557-74.
4. Peltola H, Pääakkönen M. Acute osteomielitis in children. N Engl J Med. 2014 Jan 23;370(4):352-60.
5. Arkader A, Brusalis C, Warner WC Jr, Conway JH, Noonan K. Update in pediatric musculoskeletal infections: when it is, when it isn't, and what to do. J Am Acad Orthop Surg. 2016 Sep;24(9):e112-21.
6. Grimbly C. et al: Parenteral and Oral antibiotic duration for treatment of Pediatric osteomyelitis: a systematic review protocol, Systematic Reviews 2013, 2:92.
7. Sanabria G, Navarro A, Araya S, Arbo A. Clinical, Etiologic and Evolutionary Characterization of Osteoarticular Infections in Children Hospitalized in A Referral Tropical Medicine Center. jmbas 2019; 7 (1), 212–216.
8. Mueller AJ, Kwon JK, Steiner JW, Mittal VS, Fernandes NJ, Jo CH, et al. Improved magnetic resonance imaging utilization for children with musculoskeletal infection. J Bone Joint Surg Am. 2015 Nov 18; 97(22):1869-76.
9. Dodwell ER. Osteomyelitis and septic arthritis in children: current concepts. Curr Opin Pediatr. 2013 Feb;25(1):58-63.
10. Ju KL, Zurakowski D, Kocher MS. Differentiating between methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus osteomyelitis in children: an evidencebased clinical prediction algorithm. J Bone Joint Surg Am 2011; 93:1693-701.
11. Paakkonen M. et al: Significance of Negative Cultures in the treatment of acute Hematogenous Bone and Joint Infections in Children. Journal of Pediatric Infectious Disease Society. 2013; p. 1–7.
12. Krogstad P. Osteomyelitis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, eds. Pediatric infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2009:725-42.
13. Yagupsky P. Microbiological diagnosis of skeletal system infections in children. Curr Pediatr Rev. 2019;15(3):154-63.

14. British Orthopaedic Association and British Society for Children's Orthopaedic Surgery. The management of acute bone and joint infection in childhood—a guide to good practice. 2013. http://bscos.org.uk/resources/Downloads/Blue-Book-Infection.pdf
15. Martins A. Predictors of Outcome in Pediatric Osteomyelitis: Five years' Experience in a single tertiary center, Pediatr Infect Dis J 2016, 35: 387-391
16. Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJ. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. Pediatr Infect Dis J 2010;29:1123-8.
17. Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, et al. Bone and joint infections. Pediatr Infect Dis J. 2017 Aug;36(8):788-99.

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1):38-56
10.18004/imt/2023.18.1.6

Artículo Original

Estandarización de la batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales BaNFE-2 en muestra paraguaya con esclerosis múltiple tipo recaída remisión

Standardization of the BaNFE-2 neuropsychological battery of executive functions and frontal lobes in a Paraguayan sample with relapsing-remitting multiple sclerosis

***María Celeste Doldán [1]**
Fernando Hamuy Díaz De Bedoya [2]
Belen Nacimiento[3]
Cynthia Verónica Fleitas[4]
Martha Sady Galeano[5]
María Teresa Ramirez[6]
Lourdes Gonzalez[6]
Montserrat Martinez[6]
Paola Paredes Ramírez[6]
Marta Beatriz Rolon[7]

[1]Clínica Especializada en Neurociencias Física y Cognitiva (CEFYC), Departamento de Neuropsicología Cognitiva, Asunción, Paraguay
[2]Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Medicina Tropical (IMT), Asunción, Paraguay
[3]Instituto de Previsión Social (IPS). Asunción, Paraguay
[4]Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPBS), Asunción, Paraguay.
[5]Universidad Nacional de Asunción Facultad de Ciencias Médicas, Departamento Neurología, San Lorenzo, Paraguay
[6]Clínica Especializada en Neurociencias Física y Cognitiva (CEFYC), Departamento Psicología. Asunción, Paraguay
[7]Clínica Especializada en Neurociencias Física y Cognitiva (CEFYC), Departamento Estadística e Investigación. Asunción, Paraguay

RESUMEN

Introducción: la esclerosis múltiple (EM), enfermedad crónica del sistema nervioso (SNC), compromete significativamente la cognición. Su prevalencia en Paraguay es 9,2/100.000 habitantes, 72% con recaída remisión (EMRR) e incidencia de 2-3mujeres/hombre, afecta más a personas en edad productiva, con altos costos económicos y afectivos. **Objetivos:** caracterizar al paciente con EMRR, evaluar sus funciones ejecutivas (FEs) con BaNFE-2; establecer valores de corte ajustados al país.

Correo de Correspondencia: clínica.celestedoldan@gmail.com
Fecha de recibido: 26 de mayo de 2023
Fecha de aprobado: 19 de junio de 2023
Contribución de los autores: Doldán-Peluffo, M.C, Hamuy, F: Concepción del tema; redacción del protocolo, recolección de datos, análisis de los resultados, redacción del borrador del manuscrito, aprobación de la versión final. Nacimiento, B., Fleitas, C.V., Galeano, M.S, Ramírez, M.T, González, L, Martínez, M, Paredes-Ramírez, P, Rolón, M.B: recolección de datos, aprobación de la versión final.
Financiamiento: El estudio no tuvo financiación externa.
Conflicto de Interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

Metodología: con fundamento en teoría de la neurociencia cognitiva, diseño no experimental, cuantitativo, descriptivo, empírico, retrospectivo y transversal; técnica psicométrica y entrevista neuropsicológica en una muestra por conveniencia de 40 pacientes, 82,5% mujeres y edad 25-55 años (37,78±7,89). **Resultados:** se reportaron datos demográficos y clínicos, se caracterizaron las escalas de BaNFE-2 cuya consistencia interna resultó significativa. Se obtuvo 52,5% de alteración en la escala prefrontal y 42,5% en FEs; relaciones significativas con escolaridad, discapacidad física (DF), cantidad de brotes y deterioro cognitivo (DC); diferencias significativas por sexo, escolaridad, DF y DC. Se calcularon puntuaciones tipificadas por escolaridad, z<-1 establece el corte entre normalidad y alteración. **Conclusión:** las pruebas de BaNFE-2 perfilan la afectación del tiempo de ejecución, atención, memoria de trabajo y FEs. Este estudio aporta baremos ajustados al país y abre una novedosa línea de investigación aplicando BaNFE-2 en EM.
Palabras claves: batería neuropsicológica BaNFE-2, esclerosis múltiple, funciones ejecutivas, Paraguay.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic, neurodegenerative, inflammatory disease of the central nervous system (CNS) that significantly compromises cognitive functions. In Paraguay, it occurs with a prevalence of 9.2/100,000 inhabitants, 72% in the clinical form of relapsing remission (RRMS) and an incidence of 2 to 3 women/men, affecting more people of productive age with high economic and emotional costs. **Objectives:** To characterize the Paraguayan patient with RRMS, to assess the state of their executive functions (EFs) with the BaNFE-2 battery, and to establish cut-off values adjusted to the country. **Methods:** Research based on the theory of cognitive neuroscience of non-experimental, quantitative and descriptive design for analytical purposes. It is empirical, retrospective and cross-sectional. The psychometric technique and neuropsychological interview were used in a convenience sample of 40 patients aged 25 to 55 (37.78 ± 7.89) and 82.5% women. **Results:** Demographic and clinical data of the participants were reported. The BaNFE-2 coded and normalized scales were statistically characterized, the internal consistency of which was significant. 52.5% of the alteration was obtained in the anterior prefrontal scale and 42.5% in FEs; there are significant relationships with schooling, physical disability (PD), number of outbreaks and cognitive impairment (CI); there were also significant differences by sex, education, PD and CI. Standardized scores adjusted for schooling were calculated such that z<-1 establishes the cutoff between normality and abnormality. **Conclusion:** BaNFE-2 battery tests profile the affectation of execution time, attention, working memory, and FEs. This study provides the adjusted scales for the country and opens a new line of research applying the BaNFE-2 battery in people with MS.
Keywords: executive functions, multiple sclerosis, neuropsychological battery BaNFE-2, Paraguay.

INTRODUCCIÓN

La EM es una enfermedad inflamatoria crónica y neurodegenerativa del SNC, caracterizada por daño tisular multifocal en el cerebro y la médula espinal[1,2]. Es la principal causa de DF no traumática en adultos jóvenes, y su curso es muy variable e impredecible.

La enfermedad conduce a síntomas motores, sensoriales y cerebelosos, así como a manifestaciones cognitivas y emocionales. Los síntomas cognitivos afectan al 40-70% de

los pacientes e involucran principalmente la atención, velocidad de procesamiento de la información, aprendizaje, memoria y las Fes[3,4].

Las FEs, término acuñado por Lezak en 1987, refieren al conjunto de capacidades mentales que permiten una conducta eficaz, creativa y socialmente aceptada[5]. Se encargan de controlar, regular y planear dichas habilidades[6].

La lentitud en la velocidad de procesamiento de la información, la atención y la memoria episódica son déficits cognitivos característicos de la EM recién diagnosticada. Como estas funciones impactan en los procesos de alto nivel, la detección de alteraciones en las FEs y la intervención oportuna, podrían facilitar la compensación del deterioro. La intervención eficaz engloba diversas acciones tendientes a reorganizar y/o mantener la reserva cerebral e incrementar la reserva cognitiva (FEs) mejorando, sin dudas, la calidad de vida de los pacientes[7].

Paraguay se caracteriza por la escasa producción de evidencia en neuropsicología, tanto en investigación clínica como en la estandarización de tests para evaluación. Es el motivo principal de los autores para realizar este estudio. No obstante, se tienen datos epidemiológicos actualizados al año 2022 del Atlas mundial[8] que registra a 855 personas con EM, esto significa una prevalencia de 9,2 casos por cada 100.000 habitantes del país, con predominancia (72%) de la variante clínica EMRR. En general, la mayoría son mujeres (64%), de origen caucásico (71%) y atravesando su ciclo laboral productivo, o sea, el 80% tiene de 21 a 50 años.

La Ley 5.809/21[9] que aporta el marco regulatorio de la cobertura médica obligatoria del Estado para la detección, tratamiento y asistencia a las personas que sufren EM, ha logrado mejorar los tiempos de abordaje médico y el consecuente tratamiento, observándose en promedio 41 casos nuevos por año y el 70% de casos con acceso al tratamiento.

METODOLOGÍA

Diseño

Responde a un estudio no experimental, cuantitativo, de alcance descriptivo y con fines analíticos. Fundamentado en la teoría de la neurociencia cognitiva, tiene carácter empírico, transversal y retrospectivo.

Población y Muestra

En base a los registros, 443 personas conforman el universo de EMRR según los criterios establecidos por McDonald y Thompson en 2017. Por consentimiento voluntario, se dispone de una muestra no probabilística de tamaño 40 que permite un 9,03% para la estimación.

Instrumentos

Cuestionario que releva datos de sexo, edad, escolaridad, grado académico, estado civil, cantidad de hijos, DF evaluada exclusivamente por el médico neurólogo con la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), lateralidad, tiempo transcurrido entre los primeros síntomas y el diagnóstico, cantidad de brotes, si tuvo CoViD-19, vacunación, actividad física y su frecuencia.

Versión oral del test de símbolos y dígitos (SDMT) es una prueba acultural, de ejecución sencilla y diseñada por Aaron Smith en 1973[10]. El puntaje se obtiene de las respuestas correctas en 90 segundos, por tanto, requiere de un veloz procesamiento de la información, escaneo visual y memoria de trabajo. Está recomendado por el MSOAC[1] -

[a] MSOAC acrónimo inglés de Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium

consorcio que evalúa resultados en EM- para cribar el DC a partir del valor z<-1,5. En su corrección se utilizó la escala adaptada para EM en Argentina[11].

Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales (BaNFE-2) diseñada por Flores, Ostrosky y Lozano en población mejicana[12]. Evalúa el compromiso de las funciones cognitivas propias de las cortezas del lóbulo frontal y permite visualizar el estado de las FEs. Se la ha utilizado ampliamente en estudios de personas con lesiones[13], demencia frontotemporal o accidente cerebro vascular[14]; en niños y adolescentes estudiantes o consumidores de sustancias psicoactivas; en adultos ludópatas, agresores sexuales o con retraso mental leve; y en la validación de tests[15].

Las 14 pruebas que la integran se caracterizan por la poca complejidad cognitiva a favor de la especificidad de la corteza del lóbulo frontal (Cuadro 1); validez y confiabilidad clínicas altas; construcción según el modelo jerárquico y siguiendo un criterio anatómico funcional soportado en estudios de neuroimagen funcional.

Cuadro 1. Mapa conceptual, escalas, funciones, pruebas e indicadores de BaNFE-2.

Escala	Función cognitiva		Prueba	Indicadores
Prefrontal anterior	Metafunciones	Metamemoria	Metamemoria	Aciertos, Intrusiones, Perseveraciones, Errores
		Comprensión del sentido figurado	Selección de refranes	Respuesta Correcta, Cercana, Errada y Tiempo de ejecución
		Actitud abstracta	Clasificación semántica	Categorías Concretas, Abstractas y Promedio de elementos en 5 minutos
Dorsolateral	Memoria de trabajo	Memoria de trabajo visual auto dirigida	Señalamiento auto dirigido	Figuras Señaladas, Omitidas, Perseveradas y Tiempo de ejecución
		Memoria de trabajo verbal-ordenamiento	Orden alfabético de palabras	# Ensayo correcto, Intrusiones, Perseveraciones, Errores
		Memoria de trabajo visuoespacial-secuencial	Memoria de trabajo visuoespacial	Figuras Señaladas en el mismo orden
		Secuenciación inversa	Resta consecutiva Suma consecutiva	Aciertos, Errores y Tiempo de ejecución
	Funciones ejecutivas	Flexibilidad mental	Clasificación de cartas	Aciertos, Errores y Perseveraciones
		Planeación visuoespacial	Laberintos	Veces que atraviesa paredes, Entra a camino sin salida y Tiempo de ejecución
		Planeación secuencial	Torre de Hanoi	Movimientos, Errores y Tiempo de ejecución
		Fluidez verbal	Fluidez verbal	Aciertos, Intrusiones, Perseveraciones en 1 minuto
		Productividad	Clasificación semántica	Categorías Concretas, Abstractas y Promedio de elementos en 5 minutos
Órbitomedial	Funciones básicas	Control inhibitorio	Efecto stroop	Tiempo y Errores de ejecución
		Seguimiento de reglas	Laberintos	Tiempo de ejecución y Error de planeación
		Procesamiento riesgo-beneficio	Juego de cartas	Puntos logrados y % de Riesgo

La aplicación de las 14 pruebas genera 45 valores de puntuación cruda que se transforman en puntuación codificada. Ésta consiste en una escala del 1 al 5 según la mayor cantidad de errores cometidos en una prueba determinada y se encuentra tabulada

por rango de edad y de escolaridad. El valor 1 corresponde al nivel de errores alto, 2 al medio alto, 3 medio, 4 al medio bajo y 5 al nivel bajo de errores.

Dichas puntuaciones codificadas forman parte de una escala aditiva referida al área evaluada, de modo que se tienen las escalas órbito medial (OM) con 10, la prefrontal anterior (PFA) con 5 y dorso lateral (DL) con 30 valores, los que, a su vez, se suman para dar lugar al total de la batería o escala de FEs. Dichas 4 escalas están normalizadas según el rango de edad y de escolaridad con media (M) 100, desviación standard (DS) 15 y punto de corte a -1DS, o sea, valores menores a 85 indican la presencia de alteración en el área correspondiente.

Procedimiento

El Departamento de Neuropsicología Cognitiva de CEFYC cursó invitación a la Asociación de Pacientes con Esclerosis Múltiple y Enfermedades Desmielinizantes (APEMED), al Departamento de Enfermedades Desmielinizantes (IMT) y a neurólogos que trabajan en la atención de pacientes con la patología para participar del estudio. Aunque hubo buena repercusión, finalmente 40 personas firmaron su consentimiento para ser evaluados. Se pactaron 2 encuentros con diferencia de una semana entre ellos. En el primero se realizaron la entrevista clínica y la evaluación del deterioro cognitivo y en el siguiente, se aplicó BaNFE-2.

Análisis de datos

Los datos recabados en ambos instrumentos se volcaron a una planilla electrónica de ofimática y luego se gestionó la base de datos en el software SPSS versión 15.0 para Windows. Se generaron tablas de frecuencia, estadísticos, índice de confiabilidad, prueba K-S de normalidad, prueba t de Student, correlación no paramétrica y ANOVA. Se graficaron las puntuaciones codificadas de las pruebas, las clasificaciones diagnósticas en cada escala y las puntuaciones medias por diferentes grupos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Participantes

Se trata del grupo de 40 personas con EMRR que atraviesan su etapa laboral, o sea, entre 25 y 55 años (37,78±7,89 años) con prevalencia de mujeres (82,5%). La mayoría ha estudiado más de 15 años (17,83±2,52 años) y completado estudios universitarios. El 42,5% es soltera(o) y 45% carece de hijos (0,92±1,01hijos). (Anexo, Tabla 1)

Tabla 1: Distribución de datos sociodemográficos (n=40)

variable	Categoría	n	%	M	DS
sexo	Hombre	7	17,50		
	Mujer	33	82,50		
grupo de edad (años)	25 a 32	13	32,50	37,78	7,89
	33 a 41	14	35,00		
	42 a 55	13	32,50		
grupo de escolaridad (años)	12 a 15	7	17,50	17,83	2,52
	16 a 18	14	35,00		
	19 a 22	19	47,50		
Grado académico	secundario completo	3	7,50		
	terciario completo	4	10,00		
	universitario incompleto	8	20,00		
	universitario completo	25	62,50		
estado civil	soltera(o)	17	42,50		
	casada(o)/en pareja	16	40,00		
	divorciada(o)/separada(o)	6	15,00		
	sin dato	1	2,50		
cantidad de hijos	0	18	45,00	0,92	1,01
	1	6	15,00		
	2	11	27,50		

	3	2	5,00
	sin dato	3	7,50

Menos de la mitad presenta un nivel preocupante de DF, según la escala EDSS, cuya media de 2,16 (DS=1,81) se considera discapacidad leve. El cribado con el test SDMT identificó 62,5% de casos con DC. El 70% se desempeña con lateralidad derecha. Entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico se calculó que en promedio transcurren 34,62 meses (DS=50,74 meses) si bien para un 42,5% de los casos, fue menor a medio año. Aunque supera las 10 apariciones, se obtuvo una media de 4,39 (DS=4,99) brotes. Por otra parte, el 45% tuvo CoViD-19 y 62,50% se ha vacunado. El 57,50% hace actividad física con una frecuencia media de 3,09 días a la semana. (Anexo, Tabla 2).

Tabla 2: Distribución de datos clínicos (n=40)

variable	categoría	n	%	M	DS
Discapacidad física	normal	8	20,00	2,16	1,81
	Baja	9	22,50		
	Leve	7	17,50		
	moderada	4	10,00		
	marcada	6	15,00		
	Grave	4	10,00		
	demencia	2	5,00		
Deterioro cognitivo	ausencia	15	37,50		
	presencia	25	62,50		
Lateralidad	derecha	28	70,00		
	izquierda	2	5,00		
	Ambas	1	2,50		
	sin dato	9	22,50		
periodo de diagnóstico (meses)	menos de 1	4	10,00	34,62	50,74
	1	4	10,00		
	2 – 3	4	10,00		
	4 – 5	5	12,50		
	6 – 12	4	10,00		
	13 - 36	8	20,00		
	más de 36	10	25,00		
	sin dato	1	2,50		
Cantidad de brotes	1	7	17,50	4,36	4,99
	2	8	20,00		
	3	10	25,00		
	4 a 9	10	25,00		
	10 o más	4	10,00		
	sin dato	1	2,50		
tuvo CoViD-19	No	22	55,00		
	Sí	18	45,00		
se vacunó	No	15	37,50		
	Sí	25	62,50		
actividad física	No	17	42,50		
	Sí	23	57,50		
Frecuencia semanal (días)	1	4	10,00	3,09	1,62
	2	4	10,00		
	3	9	22,50		
	4 a 7	6	15,00		
	no realiza	17	42,50		

Puntuación codificada de las pruebas

Las pruebas de atravesar laberintos, stroop en las formas A y B, juego de cartas y clasificación de cartas forman la escala OM que contiene 8 valores de puntuación codificada que muestran desde un nivel de error alto (1,725) en laberintos hasta el medio bajo (4,425) en el error de la clasificación de cartas. (Gráfico 1)

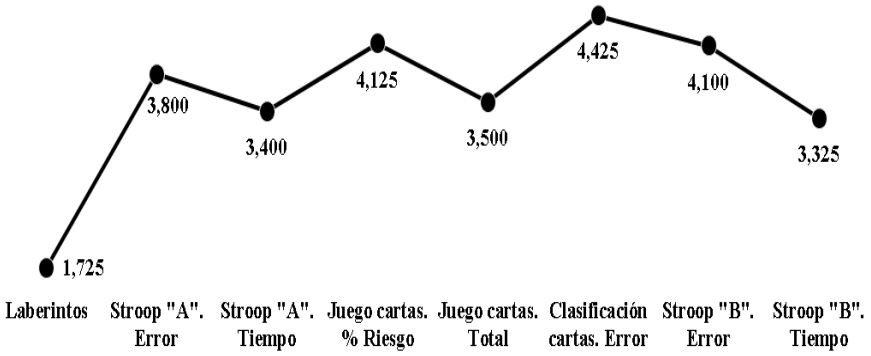


Gráfico 1: Puntuación codificada promedio en pruebas de la escala orbitomedial.

El nivel de error alto en laberintos implica menor capacidad para seguir reglas, respetar límites y planificar la ejecución motora al resolver la prueba, sin tocar o atravesar paredes ni levantar el lápiz[16]. En clasificación de cartas el nivel medio bajo indica que los participantes tuvieron flexibilidad mental para cambiar el criterio propuesto por el evaluador de la prueba[17]. En el nivel medio se encuentran las puntuaciones del tiempo en ambas formas de stroop -prueba que implica dirimir un conflicto- indicando la respuesta al control inhibitorio[18], requerimiento de atención y velocidad de procesamiento, funciones comprometidas en EM.

La escala PFA se integra de 5 puntuaciones codificadas que corresponden a las pruebas de clasificación semántica, selección de refranes y metamemoria. Los valores se distribuyen en el espectro del nivel medio de errores, aunque el acierto de selección de refranes y el error negativo de metamemoria se acercan al nivel medio bajo. (Gráfico 2)

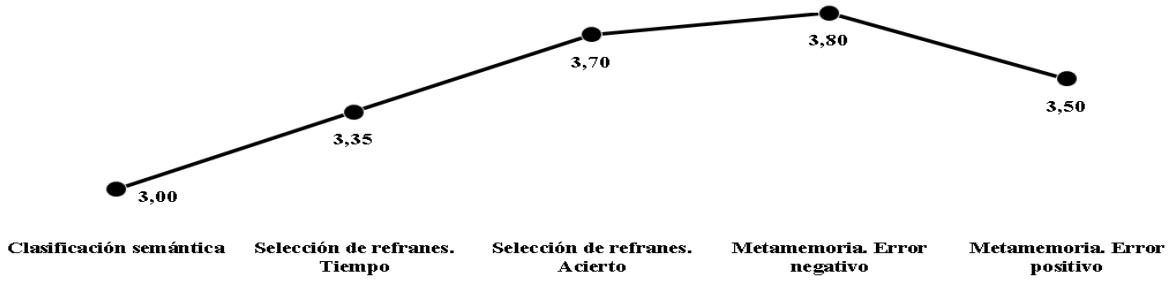


Gráfico 2: Puntuación codificada promedio en pruebas de la escala prefrontal anterior

El nivel de error medio en la prueba clasificación semántica[19] que mide capacidades de abstracción, productividad e iniciativa- indica cuán rápidos son los participantes para ajustarse o adaptarse a nuevas condiciones externas. En la prueba de metamemoria, error negativo mide la subestimación que hacen los participantes acerca de lo que pueden aprender[20].

La escala DL se compone de las sub-escalas memoria de trabajo (MT) y FE.

La sub-escala MT comprende las pruebas señalamiento autodirigido, tres ensayos de ordenamiento alfabético, memoria de trabajo visuoespacial, dos ensayos de resta consecutiva y la suma consecutiva. Son 11 valores de puntuación codificada con mínimos en el nivel de error medio alto para suma consecutiva (2,45) y secuencia de memoria de trabajo visuoespacial (2,48) indicadores de déficit en el ordenamiento, monitoreo de la ejecución y memoria de trabajo[21]. El máximo de 4,18 en la perseveración de señalamiento autodirigido indica un nivel medio bajo de errores al usar la memoria de trabajo visuoespacial. (Gráfico 3)

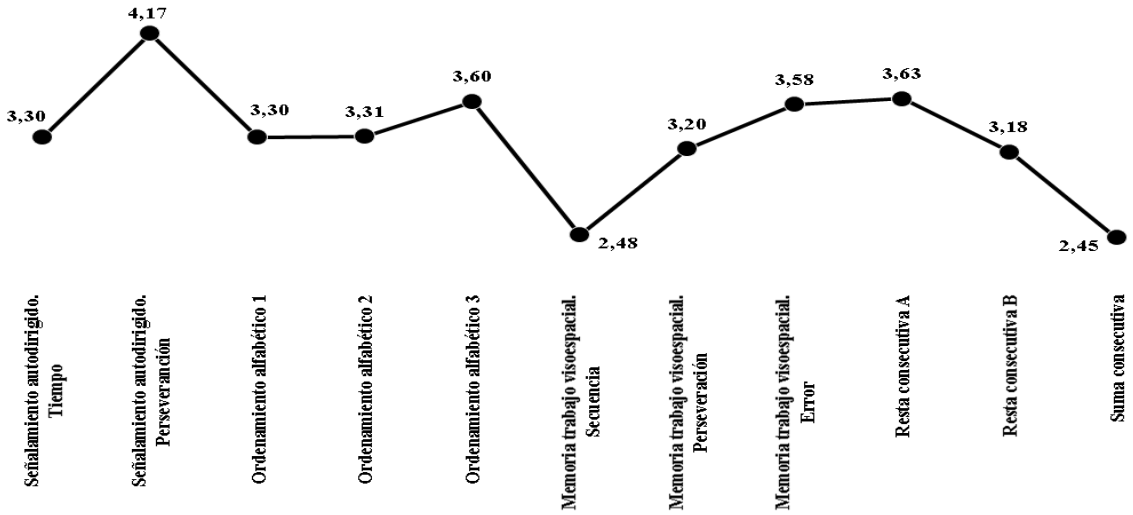


Gráfico 3: Puntuación codificada promedio en pruebas de la subescala memoria de trabajo.

En la sub-escala FE se tienen las pruebas de laberintos, clasificación de cartas, clasificación semántica, fluidez verbal y torre de Hanoi con 3 y 4 discos, las cuales reúnen 14 valores de puntuación codificada. En la prueba clasificación de cartas -que evalúa la flexibilidad mental- se halló desde el nivel medio bajo de errores en el tiempo (4,85) y la perseveración (4,975) hasta el nivel bajo (puntuación 5) en perseveración diferida. En cambio, el nivel de errores medio alto (2,5) correspondió al total de clasificación semántica lo que implica dificultad en la abstracción, iniciativa y flexibilidad mental[22]. (Gráfico 4)

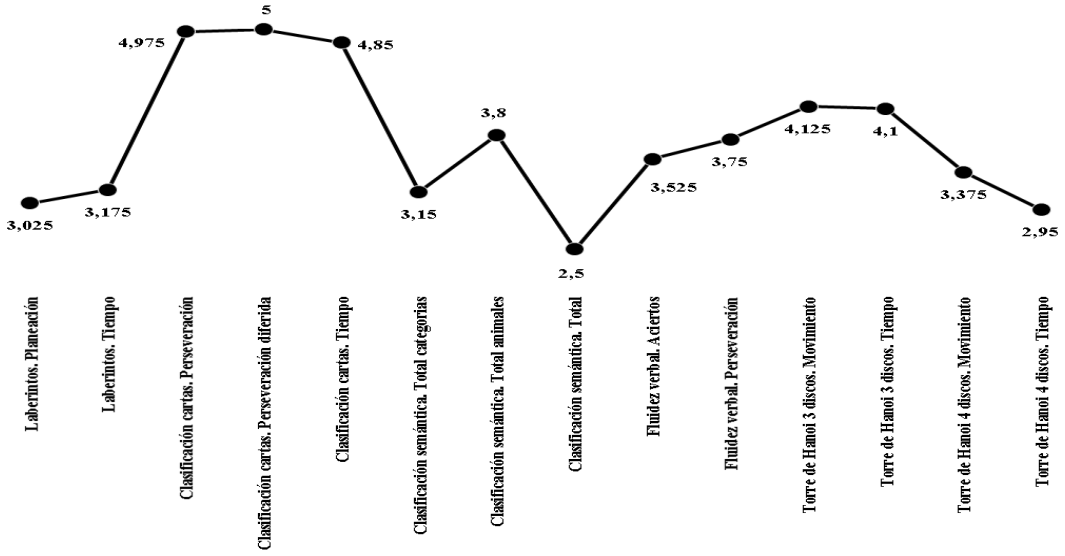


Gráfico 4: Puntuación codificada promedio en pruebas de la subescala función ejecutiva.

Puntuación normalizada de las escalas

La puntuación normalizada de las escalas se distribuyó con valores bajos en relación al grupo normativo, es decir, con mínimos muy menores a -3 DS (55 puntos) y máximos alrededor de 2 DS (130 puntos). Las puntuaciones medias se alejaron significativamente del promedio, según la prueba T, en las escalas PFA (14,1 puntos), OM (11,25 puntos) y de FEs (8,8 puntos). Aunque las desviaciones típicas son altas, todas las escalas siguen la distribución normal en la prueba K-S ($p>0,05$). (Anexo Tabla 3)

Tabla 3: Estadísticos de las escalas normalizadas

escala	Estadísticos				prueba T		prueba K-S	
	mínimo	**M**	**máximo**	**DS**	**t**	**p**	**Z**	**p**
OM	42	88,750	121	26,973	-2,64	,012	1,18	0,12
PFA	32	85,900	131	22,459	-3,97	,000	0,66	0,78
DL	44	95,125	131	22,474	-1,37	,178	0,76	0,61
FEs	44	91,200	130	27,434	-2,03	,049	0,98	0,29

La consistencia interna evaluada con el índice Alfa de Cronbach es mayor en las escalas OM, DL y FEs para la cual se calculó algo más de 0,8. Estos valores aumentarían si se eliminara cierto elemento, puesto que posee la menor correlación promedio con los demás elementos de la escala. (Anexo Tabla 4)

Tabla 4: Estadísticos de confiabilidad

escala	alfa	alfa si se elimina elemento	
OM	0,6993	stroop forma "A"- acierto	0,7315
PFA	0,3176	metamemoria - error positivo	0,4531
DL	0,6862	clasificación de cartas - acierto	0,6954
FEs	0,8009		0,8158

En la clasificación diagnóstica (Gráfico 5) se encontró al 52,5% de los casos con nivel alterado en la escala PFA, justamente, la que reúne pruebas de alta demanda cognitiva como la metamemoria de mayor jerarquía ya que regula y controla a las demás funciones ejecutivas[20]; luego un 35% en la OM y el 32,5% en la DL. Las tres escalas contribuyen al 42,5% de nivel alterado en FEs.

Factores asociados

La puntuación codificada de varias pruebas se asocia significativamente con la edad, los años de escolaridad, la DF, la cantidad de brotes y la puntuación obtenida en el SDMT pero no con la lateralidad. Excepto la edad, dichas correlaciones se corresponden con la puntuación normalizada de las escalas donde se integran dichas pruebas. (Anexo, Tabla 5)

Tabla 5: Correlaciones no paramétricas con las pruebas y las escalas normalizadas.

pruebas y escala	estadísticos	edad	escolaridad	DF	brotes	DC
Laberintos. Atravesar	Rho	**-0,275**	**-0,421**	-0,134	0,209	0,155
	p (1 cola)	0,043	0,003	0,206	0,101	0,170
	n	40	40	40	39	40
Stroop "A". Error	Rho	-0,029	0,069	**-0,327**	-0,134	**0,643**
	p (1 cola)	0,429	0,336	0,020	0,208	0,000
	n	40	40	40	39	40
Stroop "A". Tiempo	Rho	**0,280**	0,245	**-0,552**	**-0,494**	**0,707**
	p (1 cola)	0,040	0,064	0,000	0,001	0,000
	n	40	40	40	39	40
Stroop "A". Acierto	Rho	0,116	0,135	**-0,310**	-0,069	**0,592**
	p (1 cola)	0,238	0,203	0,026	0,337	0,000
	n	40	40	40	39	40
Juego cartas. Total	Rho	-0,084	0,193	**-0,381**	**-0,346**	**0,325**
	p (1 cola)	0,303	0,116	0,008	0,015	0,020
	n	40	40	40	39	40
Clasificación cartas. Error	Rho	**0,361**	0,205	-0,277	-0,245	0,219

	p (1 cola)	0,011	0,103	0,042	0,066	0,087
	n	40	40	40	39	40
Stroop "B". Error	Rho	**0,339**	0,135	-0,511	**-0,379**	**0,429**
	p (1 cola)	0,016	0,204	0,000	0,009	0,003
	n	40	40	40	39	40
Stroop "B". Tiempo	Rho	-0,035	0,241	**-0,629**	**-0,519**	**0,622**
	p (1 cola)	0,416	0,067	0,000	0,000	0,000
	n	40	40	40	39	40
Stroop "B". Acierto	Rho	0,022	0,099	**-0,490**	-0,137	**0,377**
	p (1 cola)	0,448	0,272	0,001	0,202	0,008
	n	40	40	40	39	40
Escala OM	Rho	0,005	0,086	**-0,514**	**-0,304**	**0,734**
	p (1 cola)	0,488	0,299	0,000	0,030	0,000
	n	40	40	40	39	40
Clasificación semántica. # Categorías abstractas	Rho	0,035	0,205	-0,085	-0,143	**0,268**
	p (1 cola)	0,415	0,102	0,300	0,192	0,047
	n	40	40	40	39	40
Selección refranes. Tiempo	Rho	-0,260	**0,334**	**-0,343**	-0,197	0,231
	p (1 cola)	0,053	0,018	0,015	0,115	0,076
	n	40	40	40	39	40
Selección refranes. Acierto	Rho	-0,001	0,159	0,059	0,112	0,093
	p (1 cola)	0,498	0,163	0,360	0,248	0,284
	n	40	40	40	39	40
Metamemoria. Error positivo	Rho	0,056	0,116	-0,066	-0,177	**0,369**
	p (1 cola)	0,366	0,238	0,343	0,140	0,010
	n	40	40	40	39	40
Escala PFA	Rho	-0,034	**0,412**	-0,243	-0,195	**0,314**
	p (1 cola)	,418	0,004	0,066	0,118	0,024
	n	40	40	40	39	40
Señalamiento autodirigido. Tiempo	Rho	0,168	0,139	-0,205	-0,148	0,206
	p (1 cola)	0,151	0,197	0,102	0,184	0,101
	n	40	40	40	39	40
Señalamiento autodirigido. Perseveración	Rho	0,147	-0,013	0,231	-0,050	**-0,279**
	p (1 cola)	0,182	0,468	0,076	0,382	0,040
	n	40	40	40	39	40
Ordenamiento alfabético. Ensayo #1	Rho	-0,082	0,133	**-0,517**	-0,113	**0,623**
	p (1 cola)	0,307	0,207	0,000	0,247	0,000
	n	40	40	40	39	40
Ordenamiento alfabético. Ensayo #2	Rho	0,142	0,211	**-0,490**	**-0,326**	**0,607**
	p (1 cola)	0,205	0,108	0,001	0,026	0,000
	n	36	36	36	36	36
Ordenamiento alfabético. Ensayo #3	Rho	**-0,304**	-0,035	-0,121	-0,017	**0,415**
	p (1 cola)	0,038	0,421	0,244	0,461	0,007
	n	35	35	35	35	35
Memoria trabajo visuoespacial. Secuencia máxima	Rho	-0,143	0,048	**-0,49995**	-0,212	**0,628**
	p (1 cola)	0,190	0,384	0,001	0,098	0,000
	n	40	40	40	39	40
Memoria trabajo visuoespacial. Perseveración	Rho	**-0,321**	-0,014	-0,248	-0,087	**0,370**
	p (1 cola)	0,022	0,466	0,061	0,298	0,009
	n	40	40	40	39	40
Memoria trabajo visuoespacial. Error de orden	Rho	-0,230	0,005	-0,199	-0,128	**0,394**
	p (1 cola)	0,077	0,489	0,110	0,218	0,006
	n	40	40	40	39	40
Resta consecutiva "A". Tiempo	Rho	-0,164	0,197	**-0,365**	-0,052	**0,374**
	p (1 cola)	0,156	0,112	0,010	0,376	0,009
	n	40	40	40	39	40
Resta consecutiva "A". Acierto	Rho	-0,050	0,178	0,163	-0,011	**0,307**
	p (1 cola)	0,380	0,136	0,158	0,473	0,027
	n	40	40	40	39	40
Resta consecutiva "B". Tiempo	Rho	-0,136	0,237	-0,174	0,016	**0,336**
	p (1 cola)	0,202	0,071	0,142	0,463	0,017
	n	40	40	40	39	40
Resta consecutiva "B". Acierto	Rho	-0,151	0,219	**-0,397**	-0,161	**0,518**
	p (1 cola)	0,176	0,087	0,006	0,164	0,000
	n	40	40	40	39	40
Suma consecutiva.	Rho	**-0,505**	0,095	**-0,306**	-0,042	**0,425**

Tiempo	p (1 cola)	0,000	0,279	0,028	0,400	0,003
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,011	**0,302**	-0,132	-0,250	**0,486**
Suma consecutiva. Acierto	p (1 cola)	0,473	0,029	0,208	0,063	0,001
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,083	0,101	-0,254	-0,003	**0,483**
Laberintos. Planeación sin salida	p (1 cola)	0,306	0,267	0,057	0,492	0,001
	n	40	40	40	39	40
	Rho	-0,178	0,142	**-0,457**	-0,104	**0,447**
Laberintos. Tiempo	p (1 cola)	0,136	0,191	0,002	0,264	0,002
	n	40	40	40	39	40
	Rho	0,117	0,182	**-0,443**	-0,235	**0,578**
Clasificación cartas. Acierto	p (1 cola)	0,236	0,130	0,002	0,075	0,000
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,229	-0,056	-0,126	0,125	0,097
Clasificación cartas. Perseveración	p (1 cola)	0,077	0,365	0,219	0,225	0,276
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,045	0,127	**-0,348**	-0,051	**0,365**
Clasificación cartas. Tiempo	p (1 cola)	0,391	0,218	0,014	0,379	0,010
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,068	0,161	**-0,357**	-0,071	**0,368**
Clasificación semántica. Total categorías	p (1 cola)	0,338	0,161	0,012	0,335	0,010
	n	40	40	40	39	40
	rho	-0,253	-0,090	-0,132	-0,073	**0,341**
Clasificación semántica. Total animales	p (1 cola)	0,058	0,291	0,209	0,328	0,016
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,193	0,168	-0,245	-0,141	**0,388**
Clasificación semántica. Total	p (1 cola)	0,117	0,150	0,064	0,196	0,007
	n	40	40	40	39	40
	rho	**0,290**	0,218	-0,217	-0,220	**0,291**
Fluidez verbal. Aciertos	p (1 cola)	0,035	0,088	0,089	0,089	0,034
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,001	0,196	-0,179	-0,149	**0,274**
Fluidez verbal. Perseveración	p (1 cola)	0,498	0,113	0,135	0,182	0,044
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,185	**0,267**	-0,175	-0,135	0,002
Torre Hanoi 3 discos. Tiempo	p (1 cola)	0,126	0,048	0,140	0,207	0,495
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,081	-0,164	-0,193	-0,191	0,163
Torre Hanoi 4 discos. Movimiento	p (1 cola)	0,310	0,156	0,117	0,123	0,158
	n	40	40	40	39	40
	rho	-0,149	0,027	-0,204	-0,109	**0,279**
Torre Hanoi 4 discos. Tiempo	p (1 cola)	0,180	0,435	0,104	0,254	0,041
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,026	**0,313**	**-0,394**	**-0,359**	**0,699**
Escala DL	p (1 cola)	0,437	0,025	0,006	0,013	0,000
	n	40	40	40	39	40
	rho	0,041	**0,316**	**-0,475**	**-0,420**	**0,756**
Escala FEs	p (1 cola)	0,400	0,024	0,001	0,004	0,000
	N	40	40	40	39	40

La independencia entre los procesos cognitivos y la lateralidad ya fue hallada por Cristiano et al.[23] en una muestra de universitarios sanos.

En efecto, la edad correlaciona en sentido inverso con laberintos (OM) y las pruebas de la escala DL -resta consecutiva, memoria de trabajo visuoespacial y ordenamiento alfabético-, o sea, la mayor edad predice un menor rendimiento. Se afectan la función básica de seguimiento de reglas y las FEs de secuenciación inversa, memoria de trabajo visuoespacial y verbal.

Es un hecho que, en relación a la edad, las capacidades cognitivas siguen un patrón de aumento, estabilización y decaída[24,25]. Los participantes de este estudio se ubican en la etapa estable explicando así la ausencia de correlación con las escalas normalizadas.

Los años de estudio correlacionan significativamente y en sentido positivo con las escalas PFA (p<0,01), DL y de FEs (p<0,05). Esto resulta de la correlación con las pruebas selección de refranes (PFA), torre de Hanoi y resta consecutiva, ambas de la DL. Es decir, en esta muestra la mayor escolaridad predice un mejor rendimiento en los tests propuestos y mantiene conservadas las funciones de comprensión del sentido figurado, planeación secuencial y secuenciación inversa. La influencia de la educación es tal que Ardila y Ostrosky[26] recomiendan distinguir grupos de diferente nivel en las normas de pruebas neuropsicológicas. Estudios sobre la sustancia blanca[27] han establecido que el nivel educativo tiene un efecto protector de la progresión del DC.

La DF y la cantidad de brotes correlacionan significativamente y en sentido inverso con las escalas OM, DL y de FEs (p<0,01). O sea, mayor DF y/o más cantidad de brotes, condicionan mayor nivel de error en las pruebas que involucran funciones básicas, funciones ejecutivas y metamemoria. Así, se tienen las pruebas efecto stroop, juego de cartas (OM), selección de refranes (PFA), clasificación de cartas, laberintos, suma consecutiva, clasificación semántica, memoria de trabajo visuoespacial y ordenamiento alfabético de la escala DL.

La puntuación obtenida en el SDMT, indicador de DC en EM, presentó correlaciones directas significativas (p<0,05) con la escala OM y muy significativas (p<0,01) con PFA, DL y de FEs. Es un indicador obvio de que el menor nivel de error en las pruebas (mejor rendimiento) se relaciona con menor DC. Las relaciones se establecieron con stroop y juego de cartas de la escala OM; clasificación semántica y metamemoria de la PFA; y todas las pruebas de la DL. Entonces, la presencia de DC afecta las funciones básicas (OM) pero aún más las funciones ejecutivas (DL) y la de metamemoria (PFA).

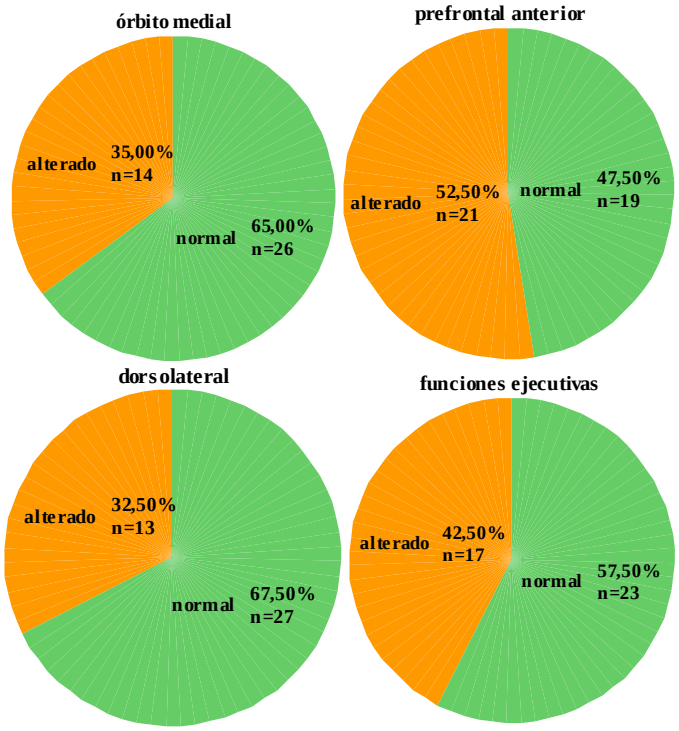


Gráfico 5: Clasificación diagnóstica por escala de BaNFE-2.

Factores diferenciales

Además, en las puntuaciones codificadas y normalizadas se encontraron diferencias estadísticamente significativas por edad, sexo, escolaridad, DF y DC.

El grupo con 25 a 32 años de edad obtuvo menor puntuación codificada -mayor nivel de error- significativa (p<0,01) en relación a los demás participantes en las pruebas stroop

(OM) y suma consecutiva (DL). También se diferenció significativamente (p<0,05) del grupo con 33 a 41 años por menor puntuación codificada en clasificación de cartas (OM) y por mayor puntuación (menor nivel de error) en ordenamiento alfabético (DL). Esto no resultó suficiente para considerar a la edad como un factor diferencial en las escalas de BaNFE-2.

La media de la escala OM fue significativamente mayor (t=2,28; gl=38; p=0,03) en las mujeres por 24,26 puntos. El efecto del sexo mujer se halló en las pruebas laberintos (t=3,77; gl=32; p=0,00), stroop (t=3,53; gl=38; p=0,00), selección de refranes (t=2,44; gl=38; p=0,02), ordenamiento alfabético (t=2,93; gl=38; p=0,02) y torre de Hanoi 4 discos (t=2,50; gl=38; p=0,02). Es probable que lo hallado provenga de la desigual proporción presente en la muestra. Sin embargo, por neuroimagen se ha encontrado la activación de esta corteza en la selección y toma de decisiones evidenciando la relevancia emocional sobre la conducta[28]. (Gráfico 6)

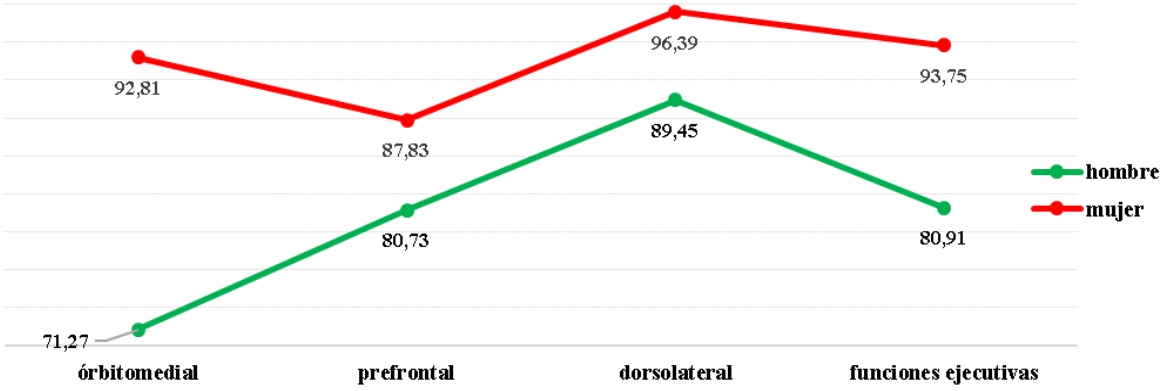


Gráfico 6: Medias de las escalas de BaNFE-2 por sexo.

El grupo con 12 a 15 años de escolaridad obtuvo menor promedio en todas las escalas que los participantes con más tiempo de estudio formal. Se halló diferencia significativa en las pruebas laberintos (F=6,61; gl=2y37; p=0,02) de OM y selección de refranes (F=3,61; gl=2y37; p=0,03) de PFA. Incluso, hubo diferencia ínter-grupos en PFA y DL pero solamente los 27,62 puntos globales en la escala PFA resultó estadísticamente significativo (F=4,64; gl=2y37; p=0,02). La educación aporta reserva cognitiva que permite tolerar mayor daño antes de evidenciar clínicamente el deterioro en EM[29]. (Gráfico 7)

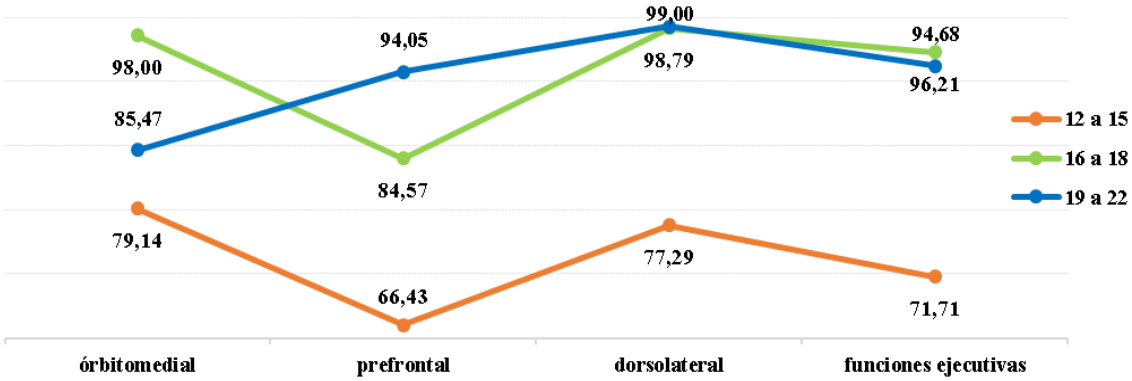


Gráfico 7: Medias de las escalas de BaNFE-2 por grupo de escolaridad.

Los pacientes con DF normal a moderada, es decir, de 0 a 3 en la escala EDSS, se diferenciaron de los más comprometidos en las escalas OM, DL y de FEs (Gráfico 8). No se halló significación estadística en la puntuación normalizada de la escala PFA ni en las pruebas que la componen. Se encontraron diferencias significativas en las pruebas

señalamiento autodirigido (F=2,90; gl=2y37; p=0,04), memoria de trabajo visuoespacial (F=3,67; gl=2y37; p=0,02), resta consecutiva (F=3,24; gl=2y37; p=0,03), laberintos (F=4,29; gl=2y37; p=0,01) y clasificación de cartas (F=6,68; gl=2y37; p=0,00) todas de la escala DL e insuficientes para la significación global. Las diferencias significativas en stroop (F=3,58; gl=2y37; p=0,02) y juego de cartas (F=3,59; gl=2y37; p=0,02) contribuyeron a la significación global de la escala OM (F=3,75; gl=2y37; p=0,01). Las funciones implicadas, control inhibitorio y seguimiento de reglas, sufren el efecto de la DF.

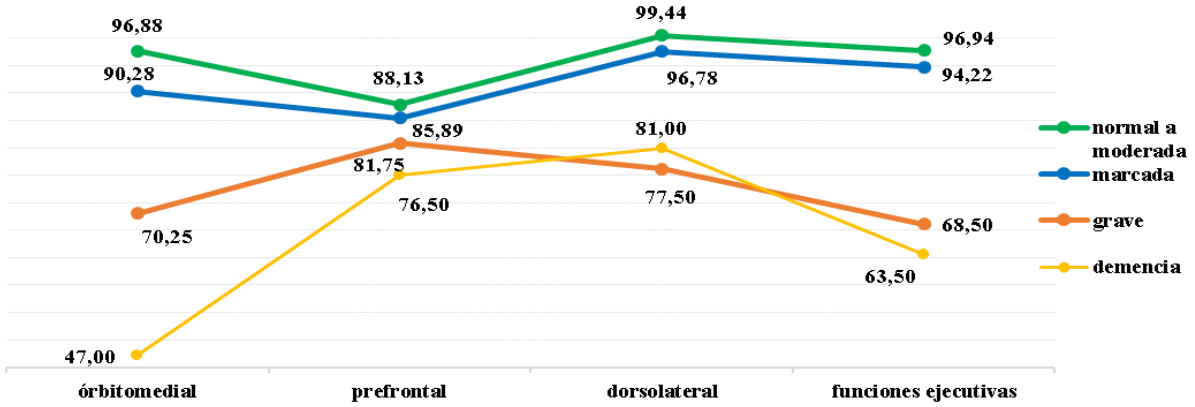


Gráfico 8: Medias de las escalas de BaNFE-2 por DF.

La presencia de DC determinó puntuaciones codificadas más bajas y significativamente diferentes en las pruebas stroop (t=4,93; gl=37; p=0,00) de la OM; metamemoria (t=2,62; gl=38; p=0,01) de la PFA y las asociadas a las FEs de la escala DL: señalamiento autodirigido (t=2,41; gl=38; p=0,02), ordenamiento alfabético (t=4,23; gl=37; p=0,00), secuencia máxima (t=3,93; gl=34; p=0,00), memoria de trabajo visuoespacial (t=4,7; gl=35; p=0,00), resta consecutiva (t=4,21; gl=38; p=0,00), torre de Hanoi 4 discos (t=2,26; gl=38; p=0,03) y laberintos (t=2,88; gl=38; p=0,01). Se establecieron diferencias estadísticamente significativas en todas las escalas, desde la más alta (37,87 puntos) en la escala de FEs (t=6,75; gl=36; p=0,0), luego 33,77 puntos en la OM (t=5,86; gl=31; p=0,00); de 30,20 puntos en la escala DL (t=6,24; gl=38; p=0,00) y la menor de 15,41 puntos en PFA (t=2,20; gl=38; p=0,03). De modo que el DC es un factor de impacto sobre las funciones más elementales a las más jerárquicas[30].

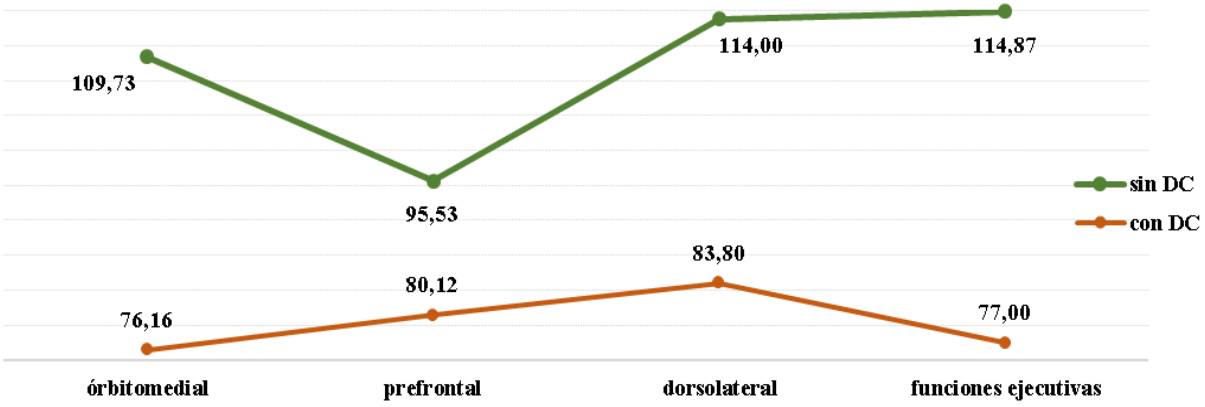


Gráfico 9: Medias de las escalas de BaNFE-2 por DC.

Transformación de puntuaciones naturales

La adaptación del instrumento a la población clínica bajo estudio comprendió el cálculo de nuevos parámetros ajustados a la escolaridad (Anexo, Tabla 6), la

transformación de puntuaciones naturales en típicas y el establecimiento de categorías diagnósticas.

Tabla 6: Parámetros de las escalas por grupo de escolaridad (años)

escolaridad	**12 a 15 n=7**		**16 a 18 n=14**		**19 a 22 n=19**	
escala	**M**	**DS**	**M**	**DS**	**M**	**DS**
OM	186,29	18,53	196,29	9,19	190,05	15,11
PFA	14,509	3,43	17,21	2,89	18,50	3,17
DL	174,86	39,22	207,29	28,50	206,21	23,43
FEs	375,64	51,75	420,79	34,52	414,76	38,96

Para los últimos pasos se mantuvo el criterio propuesto en BaNFE-2, estos son, M=100, DS=15 y la puntuación menor a 85 clasifica como alterado. (Anexo, Tablas 7 al 9)

Tabla 7: Puntuaciones tipificada, natural y normal estándar para grupo de escolaridad 12 a 15 años.

puntuación tipificada	**puntuación natural**				**clasificación diagnóstica**	**normal standard**
	OM	**PFA**	**DL**	**FEs**		
55	131	4	57	220	alterado	Z= -3
60	137	5	70	238		Z= -2,67
65	143	7	83	255		Z= -2,33
70	149	8	96	272		Z= -2
75	155	9	109	289		Z= -1,67
80	162	10	123	307		Z= -1,33
85	168	11	136	324	normal	Z= -1
90	174	12	149	341		Z= -0,67
95	180	13	162	358		Z= -0,33
100	**186**	**15**	**175**	**376**		**Z=0**
105	192	16	188	393		Z= 0,33
110	199	17	201	410		Z= 0,67
115	205	18	214	427		Z= 1
120	211	19	227	445		Z= 1,33
125	217	20	240	462		Z= 1,67
130	223	21	253	479		Z= 2
135	230	23	266	496		Z= 2,33
140	236	24	279	514		Z= 2,67
145	242	25	293	531		Z= 3

Tabla 8: Puntuación tipificada y natural para grupo de escolaridad 16 a 18 años

puntuación tipificada	puntuación natural				clasificación diagnóstica	normal standard
	OM	PFA	DL	FEs		
55	169	9	122	317	alterado	Z= -3
60	172	10	131	329		Z= -2,67
65	175	10	141	340		Z= -2,33
70	178	11	150	352		Z= -2
75	181	12	160	363		Z= -1,67
80	184	13	169	375		Z= -1,33
85	187	14	179	386	normal	Z= -1
90	190	15	188	398		Z= -0,67
95	193	16	198	409		Z= -0,33
100	**196**	**17**	**207**	**421**		**Z=0**
105	199	18	217	432		Z= 0,33
110	202	19	226	444		Z= 0,67
115	205	20	236	455		Z= 1
120	209	21	245	467		Z= 1,33
125	212	22	255	478		Z= 1,67
130	215	23	264	490		Z= 2
135	218	24	274	501		Z= 2,33
140	221	25	283	513		Z= 2,67
145	224	26	293	524		Z= 3

Tabla 9: Puntuación tipificada y natural para grupo de escolaridad 19 a 22 años.

puntuación tipificada	puntuación natural				clasificación diagnóstica	normal standard
	OM	PFA	DL	FE		
55	145	9	136	298	alterado	Z= -3
60	150	10	144	311		Z= -2,67
65	155	11	152	324		Z= -2,33
70	160	12	159	337		Z= -2
75	165	13	167	350		Z= -1,67
80	170	14	175	363		Z= -1,33
85	175	15	183	376	normal	Z= -1
90	180	16	191	389		Z= -0,67
95	185	17	198	402		Z= -0,33
100	**190**	**19**	**206**	**415**		Z=0
105	195	20	214	428		Z= 0,33
110	200	21	222	441		Z= 0,67
115	205	22	230	454		Z= 1
120	210	23	237	467		Z= 1,33
125	215	24	245	480		Z= 1,67
130	220	25	253	493		Z= 2
135	225	26	261	506		Z= 2,33
140	230	27	269	519		Z= 2,67
145	235	28	277	532		Z= 3

Con esta transformación, en la clasificación diagnóstica (Gráfico 10) aumenta considerablemente la proporción de casos normales, aunque sigue habiendo más casos de alteración en la escala PFA. No obstante, en cada escala ambas clasificaciones correlacionan significativamente (p<0,01). La disminución de casos con alteración es menor en la escala DL (17,5%) y mayor en la PFA (30%) resultando para todas diferencias estadísticamente muy significativas (p<0,006).

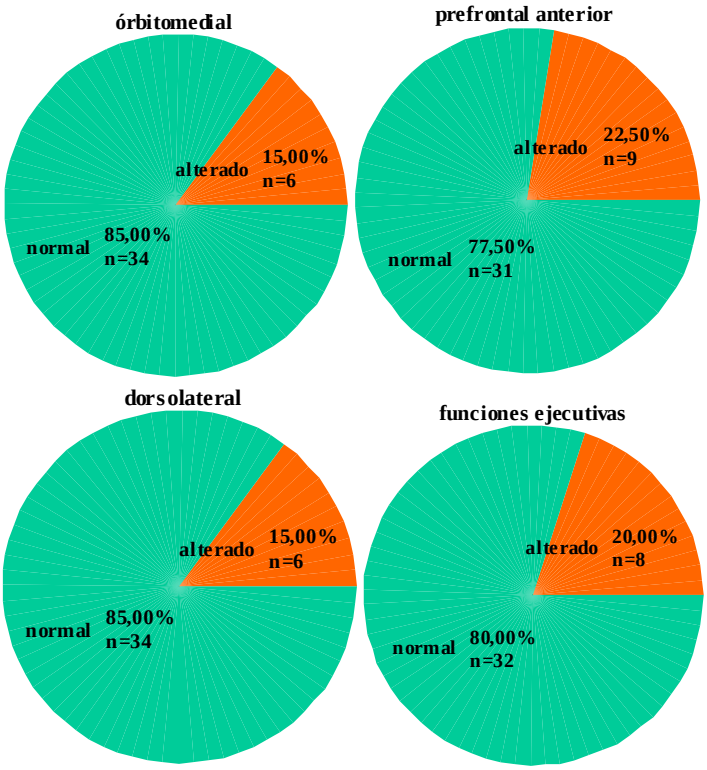


Gráfico 10: Clasificación diagnóstica por escala.

CONCLUSIONES

Lo hallado en esta muestra no difiere de lo que menciona la literatura sobre cognición en personas con EM. Los pacientes con DC mostraron alteraciones específicas en las diferentes áreas medidas por BaNFE-2. Es así que se encontró afectación de la atención que involucra control inhibitorio (stroop) en el área OM, la dificultad en el aprendizaje, el juicio predictivo y el control sobre la estrategia de memoria (metamemoria) en el área PFA, memoria de trabajo visuoespacial en el área DL y las FEs que implican la planificación secuencial para alcanzar una meta específica y el tiempo.

Como los participantes presentan EMRR, la cantidad de brotes no refleja tanto las secuelas cognitivas como sí lo hace la DF en todas las áreas y con énfasis en la DL involucrando a cuatro pruebas de la subescala MT y tres en la subescala FE.

Se ha visto que el nivel educativo es un factor protector para la comisión de errores y perseveraciones.

La batería BaNFE-2 tiene como ventaja reflejar mediante las pruebas el área del lóbulo frontal afectado por la EM, en el sentido de fallas en el tiempo que evidencian la baja velocidad de procesamiento de la información, la atención, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas.

Este estudio aporta una novedosa línea de investigación, no realizada hasta el momento, al evaluar las FEs en esta población objetivo y proporcionar baremos ajustados al país.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes y sus familiares por la participación incondicional, tiempo y esfuerzo.
A los miembros de APEMED por la difusión del proyecto.
A Enrique Díaz Benza (h) por el inestimable apoyo

Referencias bibliográficas

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. The Lancet, 2008; 372, 1502–1517. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7
2. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. Nature reviews Disease Primers, 2018; 4(1): 43. https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4
3. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. The Lancet Neurology, 2008; 7(12): 1139–1151. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X
4. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. Current Opinion in Neurology. 2011; 24(3): 244–249. https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328346a43b
5. Tirapu Ustárroz J, Muñoz Céspedes JM, Pelegrín Valero C. Executive Functions: The need for the integration of concepts. Rev Neurol 2002; 34: 673-85.
6. Burgess PW. Theory and methodology in executive functions research. En P. Rabbit (ed.) Methodology of frontal and executive function. London: Psychology Press. 1997(pp. 81-111).
7. Sumowski, JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. Neurology 2018; 90, 278–288.
8. Multiple Sclerosis International Federation (2022): Atlas de esclerosis múltiple. 2022. https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology
9. Ley N° 5.809 de 31 de Mayo de 2017, que Establece cobertura médica dentro del sistema sanitario nacional para el tratamiento de esclerosis múltiple (EM). Disponible en http://www.bacn.gov.py/leyes , http://digesto.senado.gov.py/ups/leyes/9740.pdf
10. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. Western Psychological Services. Los Ángeles, California. Versión española 2002. TEA Ediciones SA, Madrid, España, 1973.
11. Vanotti, S. Smerbeck A, Benedict RHB, Cáceres F. A new assessment tool for patients with multiple sclerosis from Spanish-speaking countries: validation of the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) in Argentina, The Clinical Neuropsychologist, 2016. DOI: 10.1080/13854046.2016.1184317
12. Flores Lázaro JC, Ostrosky Shejet F, Lozano Gutiérrez A. Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales BaNFE-2. Manual Moderno. 2017.
13. Trabajos del 1er Congreso de la Sociedad Colombiana de Neuropsicología (2018) Revista Iberoamericana de Neuropsicología
14. Trabajos del III Congreso Iberoamericano de Neuropsicología. Revista Iberoamericana de Neuropsicología, 2020.
15. Ruiz FJ, García Martín MB, Suárez Falcón JC, Bedoya Valderrama L, Segura Vargas MA, Peña Vargas A, et al. Development and initial validation of the Generalized Tracking Questionnaire. PLoS ONE 2020; 15(6): e0234393. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234393
16. Stuss DT, Levine B. Adult Clinical Neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. Annual Review of Psychology, 2002; 53, 401-433.
17. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. Annual Revieew of Neuroscience, 2001; 24: 67-202.
18. Markela Lerenc J, Ille N, Kaiser S, Fiedler P, Mundt C, Weisbrod, M. Prefrontal cingulate activation during executive control: which comes first? Brain Research and Cognitive Brain Research, 2004; 3: 278-287.
19. Delis DC, Sqire LR, Birhle A, Massman P. Componential analysis of problem-solving ability: performance of patients with frontal lobe damage and amnesic patients on a new sorting test. Neuropsychologia, 1992; 30: 683-697.

20. Fernández Duque D, Baird JA, Posner M. Executive attention and metacognitive regulation. Consciousness and Cognition, 2000; 9: 288-307.
21. Petrides M. The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. Experimental Brain Reserach, 2000; 133, 44-54.
22. Perani D, Schnur T, Tettamanti M, Gorno-Tempini M, Cappa SF, Fazio F. Word and picture matching: a PET study of semantic category effects. Neuropsychologia 1999; 37: 293-306.
23. Cristiano Bello S, Monroy Valero LE, Rincón CF. Funcionamiento ejecutivo por áreas asociado a tipos de lateralidad en universitarios. Neurología Argentina 2019; 1(4): 192–201. https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2019.08.004
24. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS. Neuropsychological Assessment. New York: Oxford. 4 edition, 2004.
25. Spreen O, Strauss E. 3a edición: A compendium of neuropsychological tests, Administration, norms and commentary. New York: Oxford. 2006.
26. Ardila A, Ostrosky F. Guía para el diagnóstico neuropsicológico. E-book. 2012.
27. Pinter D, et al. Higher Education Moderates the Effect of T2 Lesion Load and Third Ventricle Width on Cognition in Multiple Sclerosis. PLoS ONE 2014: 9(1) https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087567
28. Elliot R, Dola RJ, Frith CD. Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimagen studies. Cerebral Cortex, 2000; 10: 308-317.
29. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. Journal of the International Neuropsychological Society: JINS. 2002; 8: 448-60. 10.1017/S1355617702813248.
30. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Hakiki B, Giannini M, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. Neurol Sci 2010; 31 (Suppl 2): S211–S214. DOI 10.1007/s10072-010-0376-4

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1):57-64
10.18004/imt/2023.18.1.7

Artículo Original

Frecuencia de Bacilos Gram Negativos en la cavidad bucal de estudiantes de una Universidad de Asunción

Frequency of Gram Negative Bacilli in the oral cavity of students of a University of Asunción

***Carlos Rafael Invernizzi Mendoza[1]**
Stella Anahi Chamorro Giménez[2]
Rosa María Cardozo Vera[2]

[1]Universidad Autónoma de Asunción, Facultad de Ciencias de la Salud. Asunción, Paraguay
[2]Universidad Autónoma de Asunción. Facultad de Ciencias de la Salud. Odontología. Asunción, Paraguay.

RESUMEN
Introducción: La cavidad bucal hospeda una gran cantidad de microorganismos, como los bacilos Gram negativos, y entre ellas, bacterias de gran importancia médica debido a su capacidad de producir enfermedades graves para el ser humano, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. El objetivo de este trabajo fue determinar la presencia de Bacilos Gram Negativos y sus patrones de resistencia a antibióticos, en una población estudiantil de la ciudad de Asunción, en los años 2019 y 2020. **Materiales y métodos**: Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal, donde se realizaron hisopados de la cavidad bucal a 35 alumnos de entre 18 a 24 años, de una universidad privada en la ciudad de Asunción. Se requirió consentimiento informado firmado por los participantes y fueron excluidos quienes tuvieron tratamientos antibióticos. Las muestras fueron obtenidas con un hisopo de algodón, posteriormente se colocaron en un medio de transporte para luego ser cultivadas en Agar MacConkey. El cultivo se realizó por 48 horas a 37° centígrados, luego se procedió a la identificación bacteriana. Por último, se realizó el antibiograma. **Resultados:** De los 35 alumnos se encontró una frecuencia de 48,57% de bacilos Gram negativos. Cepas de *Klebsiella pneumoniae* fueron las más frecuentes (35,29%). Se observó que las bacterias eran altamente resistentes a la Amoxicilina/Ácido Clavulánico. **Conclusiones**: La presencia de estos tipos de microorganismos puede ser peligrosa para la salud general de las personas, específicamente de los pacientes con algún tipo de inmunodepresión, debido a la gran la resistencia a antibióticos presentadas por algunas cepas.
Palabras claves: Cavidad bucal, Infecciones por Bacterias Gramnegativas, Diagnóstico Oral, Prueba de Sensibilidad Bacteriana.

Correo de correspondencia: Correo: carlosinvernizzi@hotmail.com
Fecha de recibido: 03 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 22 de mayo de 2023
Contribución de los autores: CRIM participó en la concesión de la idea, el diseño del estudio, la obtención, análisis e interpretación de los datos, escritura del artículo y aprobación de la versión a ser publicada. SACG y RMVC participaron en el diseño del estudio, la obtención, análisis e interpretación de los datos y la escritura del artículo.
Financiamiento: El estudio no tuvo financiación externa
Conflicto de Interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

ABSTRACT
Introduction: The oral cavity hosts a large number of microorganisms, such as Gram negative bacilli, and among them, bacteria of great medical importance due to their capacity to cause serious diseases for humans, especially in immunosuppressed patients. The objective of this work was to determine the presence of Gram Negative Bacilli and their patterns of resistance to antibiotics, in a student population of the city of Asunción, in the years 2019 and 2020. **Materials and methods:** An observational, descriptive cross-sectional study was carried out, where oral cavity swabs were made from 35 students between 18 and 24 years of age, from a private university in the city of Asunción. Informed consent signed by the participants was required and those who had antibiotic treatments were excluded. The samples were obtained with a cotton swab, later they were placed in a transport medium to later be cultured in MacConkey Agar. The culture was carried out for 48 hours at 37° Celsius, then the bacterial identification was carried out. Finally, the antibiogram was performed. **Results:** Of the 35 students, a frequency of 48,57% of Gram negative bacilli was found. Klebsiella pneumoniae strains were the most frequent (35.29%). The bacteria were found to be highly resistant to Amoxicillin/Clavulanic Acid. **Conclusions:** The presence of these types of microorganisms can be dangerous for the general health of people, specifically of patients with some type of immunosuppression, due to the great resistance to antibiotics presented by some strains.
Keywords: Oral cavity, Gram-Negative Bacterial Infections, Diagnosis Oral, Bacterial Sensitivity Test.

INTRODUCCIÓN

La cavidad bucal ofrece el portal perfecto de entrada a virus y bacterias del medio ambiente, por lo tanto, es uno de los hábitats más densamente poblados del cuerpo humano, se hospedan en él una gran cantidad de microorganismos, como los Bacilos Gram Negativos, de gran importancia médica debido a su capacidad de producir enfermedades graves para el ser humano, especialmente en pacientes inmunodeprimidos[1-3].

La familia *Enterobacteriaceae*, cuyo hábitat natural es el intestino del ser humano, es un grupo heterogéneo y extenso de Bacilos Gram Negativos, entre los cuales encontramos a*: Escherichia, Shigella, Salmonella, Enterobacter, Klebsiella, Serratia, Proteus* entre otros. Algunos microorganismos entéricos como *Escherichia coli* son parte de la microbiota normal y en contadas ocasiones originan enfermedades, en cambio existen otras cepas que producen enfermedades que llevan a la muerte de los pacientes[4-6].

Existe un incremento de la resistencia a antibióticos por parte de estos microorganismos en todo el mundo, y en Paraguay, existen diversos estudios de muestras hospitalarias que reportan la existencia de cepas de Enterobacterias productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE), condición que podría ser grave debido a la complejidad de tratamiento que estas cepas de microorganismos requieren[7-11].

Una bacteria es sensible a un antibiótico cuando el antibiótico es eficiente frente a ella y podemos aguardar la remisión de la infección, por otra parte, es resistente cuando su crecimiento solo puede ser impedido a concentraciones mayores a las que el fármaco pueda llegar en la zona de la infección. Se relacionan a una mayor morbilidad y mortalidad las infecciones provocadas por bacterias multi resistentes[12-15].

Se ha visto que los bacilos entéricos codifican en su genoma genes de resistencia a antibióticos de uso común como los Betalactámicos, grupo de antibióticos mayormente usado en la práctica odontológica, lo cual ocasiona problemas en el tratamiento de las infecciones; ya que pueden llegar a generar resistencia a los antibióticos como la amoxicilina o a terapias alternas como lo son la doxiciclina y ciprofloxacina[12-20].

El objetivo de este trabajo fue determinar la presencia de Bacilos Gram Negativos y sus patrones de resistencia a antibióticos, en una población estudiantil de la ciudad de Asunción, en los años 2019 y 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, en donde se realizaron hisopados de la cavidad bucal a 35 alumnos de una Universidad de Asunción, de ambos sexos, de entre 18 a 24 años de edad. Para participar del trabajo se requirió de un consentimiento informado firmado por los participantes, donde se presentó los pormenores del estudio. Las variables estudiadas fueron presencia de Bacilos Gram Negativos en cavidad oral, frecuencia de las distintas especias aisladas, y la susceptibilidad a distintos antibióticos por parte de estas. Se excluyeron del estudio a quienes tuvieron tratamientos antibióticos recientes, tanto locales como sistémicos.

Las muestras fueron obtenidas mediante un hisopado de la cavidad bucal, abarcando lengua, encía y fondo de surco vestibular, realizado con un hisopo de algodón estéril, se colocaron en un medio de transporte (Stuart) para luego ser cultivadas en Agar MacConkey, específico para el crecimiento de los Bacilos Gram Negativos. El cultivo se realizó por 48 horas en estufa a 37° centígrados, luego se procedió a la identificación por género y especie de los microorganismos a través de pruebas bioquímicas en el laboratorio. Por último, se realizó el antibiograma de las muestras positivas con el método de difusión de disco, para reconocer los patrones de sensibilidad y resistencia a antibióticos.

Todos los datos fueron manejados de manera confidencial y asentados en planillas Excel para su posterior análisis con la herramienta Epi Info™ 7. Se respetaron los principios éticos durante todo el trabajo.

RESULTADOS

Del total de 35 alumnos, se halló la presencia de 17 (48,57%) muestras positivas para Bacilos Gram negativos de los cuales, se pudo observar que las especies de *Klebsiella pneumoniae* fueron las que se encontraron con mayor frecuencia (35,29%), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (29,41%). (ver Gráfico 1).

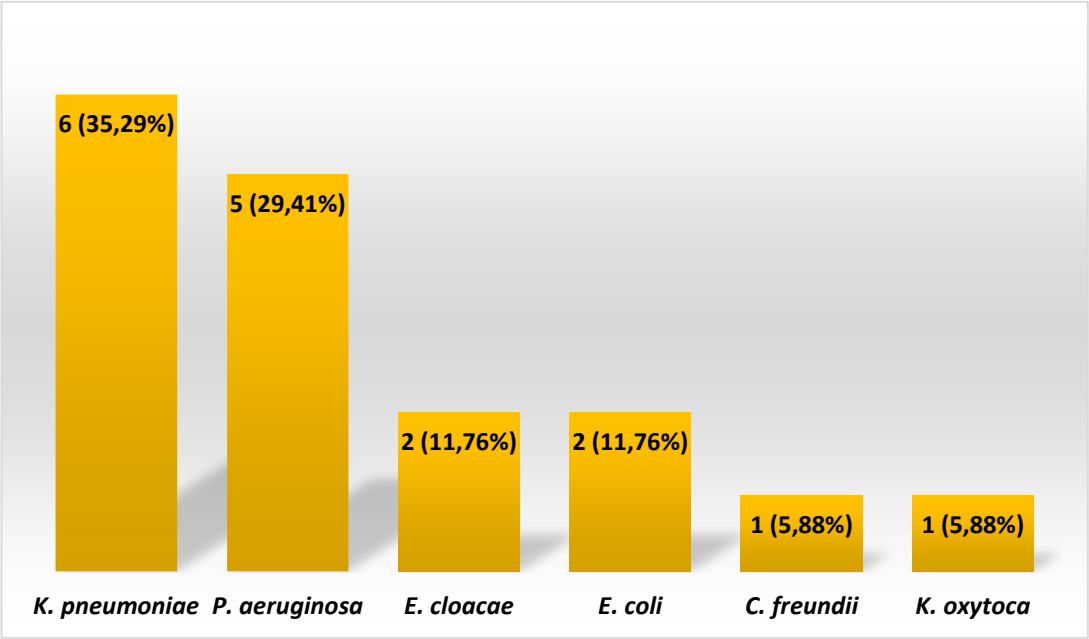


Gráfico 1: Frecuencia de bacilos Gram negativos aislados. n:17.

En el antibiograma se observó que las bacterias eran altamente resistentes a la Amoxicilina/Ácido Clavulánico, el cual es uno de los antibióticos más utilizados en la odontología. Un porcentaje importante también resultó resistente a la Ceftazidima y los fármacos con mejores resultados de sensibilidad in vitro fueron la Gentamicina y la Ciprofloxacina. Otros fármacos testados fueron la Cefotaxima, Trimetroprima-Sulfametoxazol, Imipenen, Piperacilina-Tazobactam, obteniéndose distintos resultados (Ver Tabla 1)

Tabla 1: Resistencia y sensibilidad de los microorganismos aislados.

Fármaco	Resistentes	Sensibles	Intermedia	Total
Amoxicilina/Ac. Clavulánico	6	5	-	11
Ceftazidima	4	13	-	17
Cefotaxima	2	9	-	11
Trimetoprim/ sulfametoxazol	2	9	-	11
Gentamicina	1	16	-	17
Ciprofloxacina	1	16	-	17
Imipenem	2	5	-	7
Piperacilina/ Tazobactam	1	5	1	7

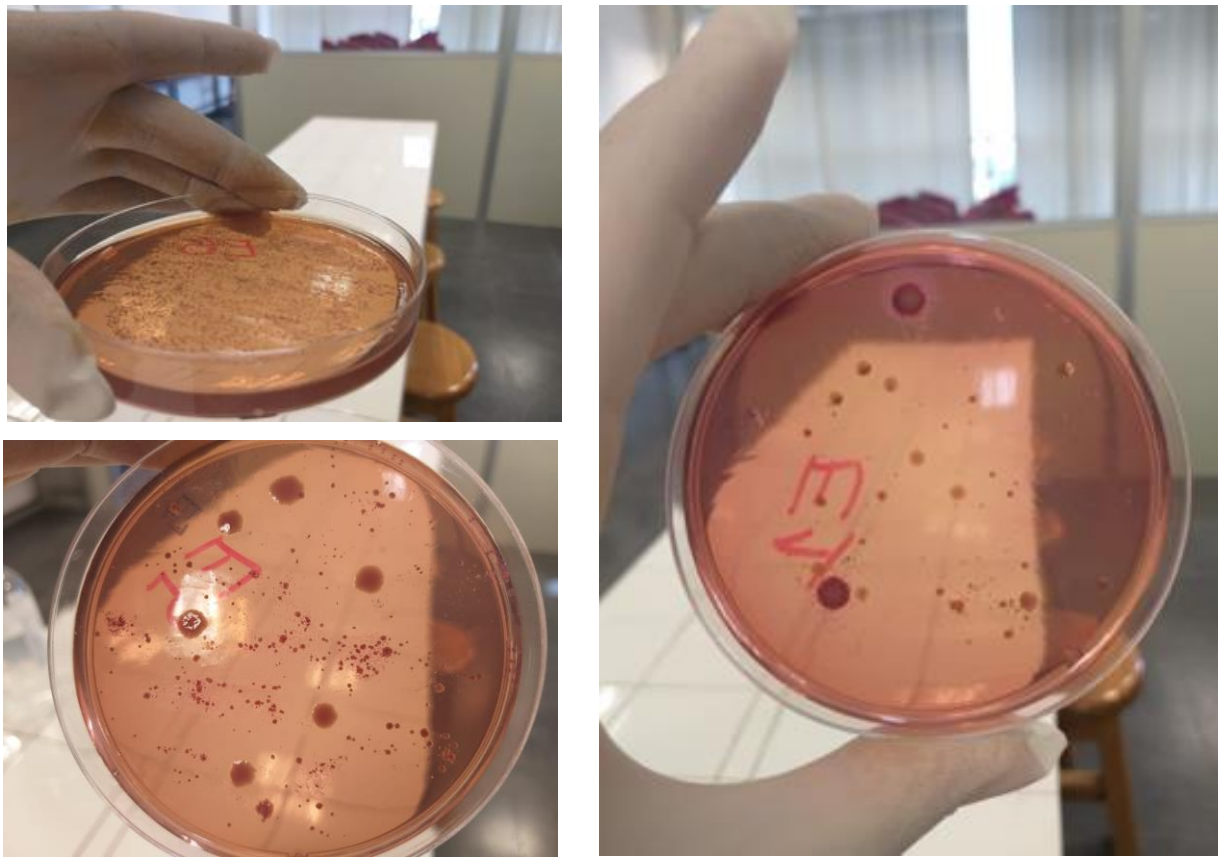


Figura 1: Placas con crecimientos de bacilos Gram Negativos

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se halló una frecuencia de 48,57% de bacilos Gram Negativos, en otro estudio, también en nuestro país, se encontró una mayor proporción de estos microrganismos, un total de 65% estuvo presente en provisorios dentales de polimetilmetacrilato (PMM)[7]. En el trabajo de Harold y colaboradores se encontró una cifra inferior, que fue de 30% en la microbiota de la cavidad bucal de personas que viven a 3824 metros sobre el nivel del mar[21]. Khushbu y col. encontró una frecuencia de 8.48% en pacientes con dientes cariados de la Facultad de Medicina de Janaki, hospital universitario en Nepal[22]. Betancourth y Cols., encontraron una proporción de 36% de bacilos Gram negativos entéricos en la microbiota inusual de los pacientes incluidos en su trabajo, que trata sobre la microbiota inusual del surco gingival y bolsas periodontales[6].

En nuestra investigación, las especies de *K. pneumoniae* fueron las que se encontraron con mayor frecuencia 35,29%, coincidiendo con los trabajos realizados por Betancourth, quien los aisló de la cavidad bucal en general[6], el trabajo de Coronado et al. en el que presentaron una frecuencia del 35% de dicho microorganismo en provisorios de resina acrílica[23]; el trabajo de Khushbu y col. con 32.14% en dientes cariados[22],y un trabajo realizado en Paraguay en el que presentaron una frecuencia de 40% en provisorios de polimetilmetacrilato[7]. En otra investigación de Leguizamón sobre aislamientos de bacilos entéricos provenientes de cavidad oral, fue el segundo bacilo Gram negativo encontrado con mayor frecuencia, con un 16%[24].

Otro bacilo Gram Negativo aislado en un número interesante fue *Pseudomonas aeruginosa* con un 29,41%, similar a lo encontrado por Khushbu y col. con un 39.28%, en dientes cariados[22]. En un trabajo realizado por Consuegra et. al. en implantes dentales

afectados, se encontró una frecuencia menor, que fue de 1,5% (25) y en el estudio de Coronado et al se encontró una frecuencia de 17% en provisorios de resina acrílica[23].

La bacteria que se presentó en menor frecuencia fue *Enterobacter cloacae* en un 11,76%, similar a lo aislado por Khushbu y col. con 10,71% en dientes con caries (22). Este porcentaje es menor a los aislados en provisorios de PMM, que fue de 25% (7) y mayor a lo encontrado por Coronado et al. que halló 6% en provisorios de resina acrílica (23). Por otro lado, en el trabajo de Leguizamón fue la bacteria encontrada con mayor frecuencia, con un 30% (24). En el estudio de Revelo Mejía y cols se aislaron bacilos Gram negativos en cepillos dentales en el 87,9% de los casos, y de estos el 37,2 % correspondían a *Enterobacter cloacae*[26].

Esta variación encontrada en los diversos reportes, sobre la frecuencia de estos microorganismos podría ocurrir por diversos factores, como por ejemplo la alimentación, la higiene bucal y de las manos, la calidad del agua consumida, el comportamiento y la cultura, de cada una de las regiones y países donde las poblaciones fueron estudiadas[7].

En cuanto al antibiograma realizado a los cultivos positivos, se observó que las bacterias eran altamente resistentes a la Amoxicilina/Ácido Clavulánico, con 54,54% de muestras resistentes, similar a lo reportado por Pérez con una resistencia de 50% a la Amoxicilina por parte de *E. coli y Klebsiella*[14] el cual es uno de los antibióticos más utilizados en la odontología. También lo reportado por Jaramillo en un estudio en bacterias periodontopáticas aisladas de pacientes colombianos sanos y con periodontitis, frente a 6 antimicrobianos usados comúnmente como terapia adjunta para el tratamiento de la enfermedad periodontal, con una resistencia del 87% por parte del *Enterobacter cloacae* y 100% por parte de *Klebsiella pneumoniae*[27].

Las bacterias estudiadas también resultaron resistentes a la Ceftazidima como en el trabajo de López y cols en el cual se realizó una revisión de la literatura sobre la resistencia de estos microorganismos a dicho fármaco (20). Los antibióticos con mayor sensibilidad *in vitro* fueron la Gentamicina y la Ciprofloxacina concordando con el trabajo de Guerra y cols con un 100% y 94,5% de sensibilidad respectivamente[16] y también con el trabajo de Leguizamón de bacterias obtenidas de la cavidad bucal, con un 90%[24].

También en el presente trabajo se encontró una sensibilidad *in vitro* del 71,42% al Imipenen, coincidiendo nuevamente con el trabajo de Bravo y cols que reportaron un 93,2%[16].

CONCLUSIÓN

En el presente estudio se halló una frecuencia elevada de Bacilos Gram Negativos en la cavidad bucal de la población estudiada (48,57%). La frecuencia encontrada coincide con otros hallazgos similares en otros países de la región. Entre los patrones de resistencia encontrados, se observó que algunas cepas eran multirresistentes a los antibióticos más utilizados en odontología.

La presencia de estos tipos de microorganismos puede ser peligrosa para la salud general de las personas, específicamente de los pacientes con algún tipo de inmunodepresión, debido a la gran la resistencia a antibióticos presentadas por algunas cepas. La cavidad bucal es un reservorio importante para estos tipos de microorganismos, y la presencia de microorganismos potencialmente infectantes debe ser tomada con precaución debido a la constante mutación y adquisición de factores de resistencia a antibióticos.

Se recomienda continuar con estas líneas de investigación aumentando la cantidad de muestras y estableciendo correlaciones con otras patologías presentes en los pacientes.

Referencias Bibliográficas

1. Cruz Quintana S, Díaz Sjostrom P, Arias Socarrás D, Mazón Baldeón G. Microbiota de los ecosistemas de la cavidad bucal. Rev Cubana Estomatología. 2017; 54(1):84-99.
2. Takahashi N. Oral Microbiome Metabolism: From "Who Are They?" to "What Are They Doing?" J Dent Res. 2015; 94(12):1628-37.
3. Edlund A, Tasha M, Rodríguez S, Boehm T, Pride D. Bacteriophage and their potential roles in the human oral cavity. J Oral Microbiology. 2015;7(1):27423.
4. Pérez Guerrero, P., Galán Sánchez, F., Gutiérrez Saborido, D., Guerrero Lozano, I. Infecciones por enterobacterias. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado; 2014;11(55):3276–3282.
5. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Enterobacteriaceae. En: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, editores. Microbiología médica. 7a ed. Barcelona: Elsevier España, S.L; 2014. p. 258-72.
6. Betancourth M, Arce R, Botero J, Jaramillo A, Cruz C, Contreras A. Microorganismos poco usuales en surcos y bolsas periodontales. Colombia Médica. 2006; 37: 6.
7. Invernizzi-Mendoza CR, Ortiz-Mendoza WM, Flores-Alatorre JF. Presencia de Bacilos Gram- negativos y Candida albicans en provisionales de polimetilmetacrilato (PMM) en pacientes de Clínica Integrada de la Universidad Autónoma de Asunción. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2020;18(1): 32-37
8. Guillén R, Velázquez G, Lird G, Espínola C, Laconich M, Meyer M et al. Estudio multicéntrico de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido: Detección de Genes blaCTX-M2 y blaPER-2. LabCiencia. 2009; 1:12-4
9. Guillén R, Velázquez G, Lird G, Espínola C, Laconich M, Carpinelli L et al. Detección molecular de belactamasas de espectro (BLEE) en enterobacterias aisladas en Asunción. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2015;13(2):8-16.
10. Pereira A, Fariña N, de Vega M, González P, Rodríguez F, de Figueredo L. Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados en un laboratorio privado de Asunción, Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2016;14(1):17- 24.
11. Leguizamón M, Samudio M, Aguilar G. Sensibilidad antimicrobiana de enterobacterias aisladas en infecciones urinarias de pacientes ambulatorios y hospitalizados del Hospital Central del IPS. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2017; 15(3): 41-9.
12. Alós JI, Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica,2015; 33, (10),692-699.
13. Bairan G, Chávez Bravo E, Romero Guido C, Torres E. Resistencia bacteriana: un problema latente de salud mundial. RDI. 2022;8(22):1-12.
14. Lirola-Andreu L, Ávila A, Fernández M, Reinoso A, Martínez S. La resistencia bacteriana. Generalidades, carbapenemasas y actualidad: una revisión narrativa. AMU. 2022; 4(1): 65-74
15. Delgado-Serrano J, Albarracin Ruiz MJ, Rangel-Vera JA, Galeano-Salazar E, Niño-vargas D, Wilches-Cuadros MA. (Et al.) Perfil de resistencia antimicrobiana de aislamientos bacterianos en pacientes con infección urinaria de un centro de referencia en Bucaramanga. MedUNAB. 2020;23(3):405-22.
16. Bravo L, Majano A, Fernández A, Martínez I, Núñez F, Mederos L, et al. Susceptibilidad antimicrobiana de bacilos gramnegativos anaerobios facultativos oxidasa positiva. AVFT. 2009; 28(1): 23-27.
17. Tellez S, Rodríguez E, Jiménez N. Alta frecuencia de bacilos Gram negativos de importancia clínica resistentes a betalactámicos en efluentes de aguas residuales hospitalarias. Infectio 2023; 27(2): 78-85
18. Perianes DM, Novo VI, Solís DK, Prolo AA, García GI, Alonso CG. Bacteremia por Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro

extendido: factores asociados a mortalidad y reingreso hospitalario. Med Clin (Barc). 2014; 142 (9): 381-86.

19. Guerra-Sarmiento M, Ruíz F, Arzuza L, Maestre-Serrano R. Caracterización de bacilos gramnegativos multi-resistentes, aislados en pacientes hospitalizados en instituciones de salud de Barranquilla (Colombia). Rev. chil. infectol. 2021;38 (2): 189-196.

20. López-Velandia Diana Paola, Torres-Caycedo María Inés, Prada-Quiroga Carlos Fernando. Genes de resistencia en bacilos Gram negativos: Impacto en la salud pública en Colombia. Univ. Salud. 2016;18(1): 190-202.

21. Harold L. Larico C, Yoselin L, Ochochoque M, Huanca HR. microbiota de la cavidad bucal a 3824 metros sobre el nivel del mar. Juliaca 2017; 2 (5).

22. Khushbu Y, Satyam P. Antibiogram profiles against polymicrobial pathogensamong dental caries patients at Janaki Medical College teaching hospital. Nepal International Journal of Applied Dental Sciences. 2015;1(4): 156-162

23. Coronado L, Tinoco V, Méndez R, Cornejo M. Identificación Bacteriana en superficies de resina Acrílica. Revista ADM 2017; 74 (1): 40-5.

24. Leguizamon Gómez N. Susceptibilidad antimicrobiana por concentración mínima inhibitoria en aislamientos de bacilos entéricos provenientes de la cavidad oral[tesis] Bogotá: Universidad El Bosque;2019. 58p.

25. Consuegra J, Gutiérrez SJ, Jaramillo A, Sanz I, Olave G, Soto J.E. et al. Bacilos Gram negativos entéricos y no fermentadores de la glucosa en pacientes con enfermedad periimplante. Biomédica 2011; 31 (1): 21-26.

26. Revelo Mejía IA, Caldas Arias L, Paz Cuastumal EJ, & Ordoñez Rengifo Y. M. Bacilos Gram negativos fermentadores de glucosa presentes en cepillos dentales pertenecientes a una población de estrato socioeconómico intermedio. Hechos Microbiológicos. 2019;9(1-2):28-32.

27. Jaramillo E, Betancourth Quiroz M, Mayorga-Fayad I, Castillo Perdomo DM, Aya Castañeda MR, Lafaurie Villamil GI, et al Antimicrobial Profiles of Subgingival Bacteria from Periodontititis Patients in Colombia Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral 2008;1(2):61-65.

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1):65-73
10.18004/imt/2023.18.1.8

Artículo Original

Estado psicológico de pacientes con la enfermedad del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, internados en el Instituto de Medicina Tropical año 2022

Psychological state of patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome, admitted to the Institute of Tropical Medicine in 2022

Paola Rocio Alarcón Benítez[1]

[1]Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay

RESUMEN

Introducción: La mayoría de los pacientes con enfermedades graves y progresivas como el VIH/SIDA se enfrentan a una variedad de desafíos psicológicos, es por eso que en esta investigación nos preguntamos cual es el estado psicológico de pacientes con la enfermedad del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, internados en el Instituto de Medicina Tropical en el año 2022. **Objetivo**: Evaluar el estado psicológico de pacientes con la enfermedad del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, internados en el Instituto de Medicina Tropical en el año 2022. **Metodología:** Estudio descriptivo, prospectivo de enfoque mixto con diseño no experimental en el que se incluyeron a 100 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA internados en el IMT en el periodo de enero a julio de 2022, encontrando los siguientes resultados: 30 a 44 años en el 66% del total, procedentes de Asunción (31%), y del área Central (53%). Con respecto al estado cognitivo el 61% estaba lúcido, ubicado en tiempo y espacio, la memoria y atención se ven afectadas en el 51% de los pacientes; estado afectivo: el miedo o temor fueron los estadíos principales, seguido de la preocupación e impotencia. Analizando el estado somático se vio que el descanso fue malo, al igual que la alimentación. En relación al estado interpersonal el 87% contaba con apoyo familiar, el estado conductual mostró incoherencias en cuanto al afrontamiento de los síntomas y la adherencia. **Conclusión:** Los factores sociodemográficos y psicosociales la percepción de apoyo social, las creencias relacionadas con la enfermedad, los rasgos de personalidad, las habilidades sociales, los estilos de afrontamiento, entre otras, pueden permitir a los pacientes con VIH/ SIDA afrontar la enfermedad para lograr la adaptación y el bienestar de su salud general

Palabras claves: Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, epidemiología, psicología.

ABSTRACT

Introduction: Most patients with serious and progressive diseases such as HIV/AIDS face a variety of psychological challenges, which is why in this research we ask ourselves what is the psychological state of patients with the acquired immunodeficiency syndrome disease interned at the Institute of Tropical Medicine in the year 2022. **Objective**: To evaluate the psychological state of patients with acquired immunodeficiency syndrome, admitted to the Institute of Tropical Medicine in 2022. **Methodology**: Descriptive,

---

Correo de correspondencia: palarcon7310@gmail.com
Fecha de Recibido: 22 de marzo de 2023
Fecha de aceptación: 19 de mayo de 2023
Contribución de autores: La autora ha participado en la concepción del tema, redacción del protocolo de investigación, recolección de datos, redacción del borrador del manuscrito, y aprobación de la versión final del artículo.
Financiación: Propia de la autora.
Conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

prospective study of a mixed approach with a non-experimental design in which 100 patients with a diagnosis of HIV/AIDS admitted to the IMT in the period from January to July 2022 were included, finding the following most relevant results: 30 to 66% of the total were 44 years old, coming from Asunción (31%), and Central area (53%). Regarding the cognitive state, 61% were lucid, located in time and space, memory and attention were affected in 51% of the patients; affective state: fear or apprehension were the main stages, followed by worry and impotence. Analyzing the somatic state, it was seen that the rest was bad, as was the diet. In relation to the interpersonal state, 87% had family support, the behavioral state showed inconsistencies in coping with symptoms and adherence. **Conclusion**: Sociodemographic and psychosocial factors, the perception of social support, beliefs related to the disease, personality traits, social skills, coping styles, among others, may allow patients with HIV/AIDS to face the disease in order to achieve adaptation and well-being of your general health.
Keywords: Acquired Immunodeficiency Virus, epidemiology, psychology.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes con enfermedades graves y progresivas se enfrentan a una variedad de desafíos psicológicos, que incluyen la perspectiva de pérdidas reales y anticipadas, el empeoramiento de la calidad de vida, el miedo al deterioro físico y la muerte, y la incertidumbre. La infección por VIH y/o SIDA trae desafíos adicionales debido a los desarrollos y perspectivas de tratamiento que cambian rápidamente. Además, esta enfermedad es inusual por la extensión del estigma asociado con ella y el hecho de que el VIH es infeccioso y potencialmente mortal. Debido al riesgo de transmisión, se requieren cambios importantes y permanentes en el comportamiento sexual y/o el manejo del uso de sustancias, ninguno de los cuales puede ser fácilmente modificable[(1)].

La epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se identificó por primera vez en la década de 1980. Desde el comienzo de la epidemia, alrededor de 78 millones de personas se han infectado con el VIH y 39 millones de personas han muerto por causas relacionadas con el SIDA[(2)]. África subsahariana es la región más afectada, con 25,6 millones de PVVIH, y representa dos tercios del total mundial de nuevas infecciones por el VIH. Según el informe de la encuesta del Instituto de Salud Pública de Etiopía en 2016, la prevalencia nacional de la infección por el VIH fue del 1,2 % con una estimación total de 741 478 (291 414 hombres y 450 063 mujeres) personas infectadas por el VIH entre la población adulta[(3)].

Se han diseñado diferentes estrategias y políticas de prevención del VIH/SIDA para combatir la carga de la epidemia del VIH/SID[(2)]. La atención crónica del VIH/SIDA es una de las estrategias prioritarias que incluye la provisión de TAR para todas las personas con VIH, independientemente de su recuento de CD4 y la estadificación del VIH/SIDA de la OMS, para que estas personas vivan más tiempo con una mejor calidad de vida. El primer tratamiento ARV se inició en 2003, y en 2005 se inició ARV gratuito en Paraguay.

Las infecciones oportunistas son las causas predominantes de morbilidad y mortalidad entre los pacientes infectados por el VIH. El VIH afecta el sistema nervioso en el 70-80% de los pacientes infectados. El resultado puede deberse al efecto directo del virus, infecciones oportunistas y/o neoplasias malignas. Las manifestaciones neurológicas del VIH pueden ocurrir en cualquier momento desde la adquisición viral hasta las últimas etapas del SIDA[(2)].

Hasta el 50 por ciento de las personas con problemas médicos específicos o factores estresantes han sido diagnosticados con problemas psicológicos. La angustia mental (o angustia psicológica) es un término que se usa para describir una variedad de

síntomas y experiencias de la vida interna de una persona que comúnmente se consideran preocupantes, confusas o fuera de lo común[2].

Una persona con angustia mental puede presentar algunos de los síntomas descritos en psiquiatría, como ansiedad, emociones confusas, alucinaciones, rabia, depresión y otros. Varias enfermedades médicas crónicas como el cáncer, la enfermedad de Parkinson, la diabetes mellitus, el VIH/SIDA y otras son responsables del desarrollo de trastornos psicológicos/mentales[4].

Las personas que viven con el VIH corren un mayor riesgo de desarrollar una serie de enfermedades no transmisibles (ENT). Con un TAR efectivo, las personas con VIH viven más tiempo y experimentan ENT asociadas con el envejecimiento[5]. En general, en todo el mundo, los problemas de salud mental son más del doble de comunes entre las personas que viven con el VIH/SIDA en comparación con la población general[6]. Dado que el VIH/SIDA es un tipo de enfermedad discriminatoria, las personas que lo padecen se ven afectadas con mayor frecuencia por la falta de apoyo social, la baja autoestima, el estigma y la discriminación. Esto, a su vez, los predispone a problemas psicológicos como depresión y ansiedad[7]. Además del efecto directo del VIH y el efecto de las redes sociales para causar angustia psicológica en las PVVS, el efecto secundario del TAR también podría ser un factor predisponente para el desarrollo de estos problemas[8]. Además, diferentes estudios indicaron que la carga del VIH está aumentando dramáticamente, especialmente con la concurrencia de diferentes problemas psicosociales.

Resumimos los problemas psicológicos y los desafíos de vivir con la infección por el VIH, las afecciones mentales que se observan comúnmente, las formas en que los médicos de servicios de internación que pueden ayudar a abordar estos problemas y las recomendaciones sobre cuándo deben considerar la participación de especialistas en salud mental y otros servicios de apoyo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo, con enfoque mixto de una muestra no probabilística, donde se reclutaron un total de 100 pacientes de ambos sexos, mayores de edad, internados en el Instituto de Medicina Tropical de enero a julio de 2022 con diagnóstico de VIH/SIDA.

La evaluación psicológica a los pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical en el periodo de enero a julio de 2022 con el diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida se realizó mediante un Instrumento de Evaluación Psicológica, elaborado por la autora de la Tesis, previamente validado por un Plan Piloto a 40 pacientes, a quienes se les explicó la naturaleza de Intervención para una Atención Integral previa firma de Consentimiento Informado. Así también fue autorizado y aprobado por el comité de ética del Instituto de Medicina Tropical y el Programa Nacional de Lucha contra el SIDA.

El trabajo de investigación tuvo en cuenta los principios éticos. Se realizó consentimiento informado para la participación de los sujetos. Se garantizó la privacidad y el anonimato en los informes escritos y verbales.

Los resultados se expresaron como media aritmética y desviación estándar (DE) en el caso de variables cuantitativas y como porcentaje en el caso de variables cualitativas.

RESULTADOS

Se estudió una población de 100 pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical de enero a julio de 2022 con diagnóstico de VIH/SIDA.

Tabla 1. Datos sociodemográficos de los pacientes con VIH/SIDA. n=100.

Característica sociodemográfica	N= 100	%
Edad agrupada		
17 a 24 años	4	4
25 a 29 años	8	8
30 a 34 años	22	22
35 a 39 años	20	20
40 a 44 años	20	20
45 a 49 años	8	8
50 a 54 años	4	4
> 55 años	14	14
Procedencia		
Asunción	31	31
Central	53	53
Otro	16	16
Escolaridad		
Primaria	39	39
Secundaria	48	48
Terciaria	13	13
Religión		
Católico	56	56
Cristiano	44	44
Reside con		
Esposa / o	37	37
Madre / padre	27	27
Hija / o	13	13
Hermano / a	16	16
Solo	7	7

En cuanto a los datos sociodemográficos presentados en la tabla 1, destacamos la edad de mayor frecuencia de infección por VIH se encuentra entre los 30 a 44 años de edad con más del 60% de la población de estudio de procedencia entre Asunción y el departamento Central. Respecto a la escolaridad, la mayoría tenía formación secundaria (48%), religión católica (56%), y por último, solo 7 pacientes vivían solos.

Tabla 2. Estado cognitivo de los pacientes con VIH/SIDA del Instituto de Medicina Tropical al momento de su internación. n=100.

Estado cognitivo	**N= 100**	**%**
Neuropsicológico		
Lucido	61	61
Tx. Cognitivo	39	39
Ubicación temporoespacial		
1/5.	31	31
2/5.	8	8
5/5.	61	61
Memoria		
1/5.	19	19
2/5.	32	32
5/5.	49	49
Atención		
1/5.	17	17
2/5.	34	34
5/5.	49	49

En relación al estado cognitivo de los pacientes como se observa en la tabla 2, la mayoría se encontró lúcido, ubicado temporal y espacialmente, con niveles óptimos de memoria y atención.

Los resultados relacionados al estado afectivo se aprecian en la Tabla 3.

Tabla 3. Estado afectivo de los pacientes con VIH/SIDA del Instituto de Medicina Tropical. n=100**.**

Estado Afectivo	**Leve**	**Moderado**	**S/P**	**Severo**
Miedo	41	46	6	7
Temor	11	72	7	10
Retraído Social	57	31	6	6
Preocupación	9	59	11	21
Impotencia	13	45	8	34

*S/P: Sin particular

En referencia al estado somático de los pacientes, se obtuvieron los siguientes resultados: descanso leve y malo en el 36% y 64% de los pacientes respectivamente; 30% con buena alimentación, 57% con alimentación regular, 6% portaba sonda nasogástrica; además un funcionamiento de esfínter regular en el 64% de los pacientes.

En cuanto al estado interpersonal de los pacientes con VIH/SIDA se obtuvo conocimiento de que el 37% se encontraba en pareja, 87% con apoyo de la familia y 21% además contaban con grupos de apoyo.

Se encontró un alto número de pacientes donde el mecanismo para enfrentar los síntomas es superar la clínica, como estrategia de afrontamiento de tipo cognitivo (focalizadas en el problema), y de búsqueda de apoyo en los profesionales de la salud. Ver Tabla 4.

Tabla 4. Estado conductual de los pacientes con VIH/SIDA del Instituto de Medicina Tropical. n=100.

Estado conductual	N= 100	%
Enfrentar síntomas		
Alta Voluntaria	9	9
Superar la Clínica	91	91
Confrontar síntomas		
Asertiva	94	94
No evaluado	6	6
Adherencia		
Mala	35	35
Regular	53	53
Buena	6	6
Muy Buena	6	6
Afrontar síntomas		
Ajuste c/ Diagnóstico Diferencial	56	56
Ajuste por CD^4	7	7
Ajuste TARGA	37	37

*TARGA: Terapia antirretroviral de Gran Actividad.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, encontramos varios factores que afectan el estado psicológico de las PVVIH entre las que se encuentran la depresión y ansiedad. Un análisis detallado de los diferentes estados muestra que ciertos estados cognitivos se ven más afectados como la memoria y la atención en donde alrededor del 50% de nuestros pacientes mostraron resultados bajos; estos signos de alarma relacionados con la demencia son importantes de evaluar ya que el VIH/SIDA afecta muchos de los sistemas de órganos del cuerpo, incluidos el cerebro y el sistema nervioso, tal como menciona Antinori A[9]. La encefalopatía por VIH es una infección que se propaga por todo el cerebro. Es una causa de demencia en personas infectadas por el VIH. Cuanto mayor es la propagación de la infección en el cerebro, peores se vuelven los síntomas de la demencia. La demencia por SIDA también se conoce como complejo de demencia por SIDA o demencia asociada al VIH.

El componente afectivo en los pacientes se ve marcado por el miedo, y temores leves, la retracción social, preocupación y la impotencia severa, estos hallazgos plantean varias preguntas que potencialmente tienen implicaciones importantes para mejorar el estado afectivo de los pacientes con VIH/SIDA; por ejemplo, ¿qué tipo de apoyo es el adecuado para mejorar el estado afectivo de los pacientes? ¿se puede realizar algún tipo de taller para grupos de apoyo? ¿los materiales informativos disponibles para PVVS y su entorno están disponibles.

La evaluación del estado somático sugiere que el mal descanso, alimentación regular y mala evacuación en pacientes infectados por el VIH, según estudios analizados probablemente estén relacionadas con trastornos psicológicos y posiblemente depresión mayor, que pueden ser tratados.

Aunque numerosos estudios empíricos han explorado el papel de los factores interpersonales en la revelación del VIH por parte de la pareja, aún existen varios vacíos en la literatura. Primero, la mayoría de los estudios existentes se llevan a cabo en América del Norte o África con un enfoque en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres embarazadas infectadas con el VIH. Existe amplia discusión acerca de

cómo los factores interpersonales se asocian con la revelación de la pareja con VIH entre personas heterosexuales con VIH en otros contextos culturales. Por ejemplo, en China, los efectos del estigma relacionado con el VIH en la revelación del VIH pueden verse agravados por la visión cultural de la obligación familiar[10].

La cultura tradicional china enfatiza la obligación con la familia como un valor fundamental[11]. El estigma y la discriminación hacia las PVVS a menudo se extienden a su familia. Por lo tanto, el deseo de proteger a la familia y el temor de estar aislado de la familia agregan una pesada carga psicológica a las personas infectadas por el VIH en su proceso de toma de decisiones sobre la divulgación[12]. Los estudios cuantitativos existentes que exploraron el papel de la relación en la revelación de la pareja con VIH a menudo se centraron en la naturaleza de la relación en lugar de la calidad de la relación. Algunos estudios se centraron en las habilidades de comunicación, pero no examinaron si la comunicación familiar afectaba la revelación, aunque muchos estudios empíricos sugirieron que el género y el estado de VIH de las parejas (es decir, VIH negativo o VIH positivo) pueden influir en la práctica de divulgación, hay una escasez de estudios empíricos para elaborar cómo estas dos variables pueden confundir las asociaciones entre los factores interpersonales y divulgación de pareja con VIH, mismo que en nuestro estudio, no fue evaluado de esa manera, si el estado de la relación entre el paciente y su pareja, familia o grupo de apoyo en donde la mejor relación es con la familia en donde el 87% tiene el apoyo de la misma, solo el 37% tiene o mantiene una pareja y el 21% tiene un grupo de apoyo.

En cuanto a la conducta, está bien establecido que la adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR) eficaz es esencial para el control viral y, por tanto, la supervivencia en el VIH/SIDA. Estudios anteriores han demostrado que el TAR requiere esquemas de dosificación estrictos para que tenga la máxima eficacia, es decir, se necesita una adherencia de >95 % para una supresión viral óptima en pacientes que toman regímenes basados en inhibidores de la proteasa[13].

Estudios más recientes sugieren que una adherencia del 80 % (o incluso menos en algunos pacientes) puede ser suficiente para la supresión en la era actual de TAR más eficaz, en particular con una duración más prolongada del TAR (14). Nuestro estudio revela una regular y mala adherencia por parte de los pacientes en cerca del 90%.

En la actualidad existen evidencias científicas demostradas en el estudio de Molerio O.[15] que permiten suponer que las emociones negativas tienden a debilitar la salud, mientras que las positivas tienden a potenciarlas. Se ha descubierto que las emociones negativas, como la ira, la ansiedad o la depresión, debilitan la eficacia de ciertas células inmunológicas, haciendo que los pacientes como los PVVS sean más susceptibles de contraer enfermedades oportunistas.

Martín et al. aclaran que entre las personas seropositivas hay una prevalencia de ansiedad y depresión por encima de la media cuando se abordan otros pacientes crónicos, en nuestro estudio vemos que la ansiedad leve es prevalente en el 36%, esto se refuerza en situaciones donde los pacientes tienen un elevado nivel sociocultural, o en el caso de que la infección se manifieste entre heterosexuales[16].

Sanz A. afirma que la prevalencia de depresión en pacientes con VIH es bastante elevada, en nuestro estudio resultó ser del 18%[17], mientras que Markowitz JC dan testimonio de que el diagnóstico de la infección puede impactar de manera sustancial el fuero interno de las personas[18]. Por su parte, Turner-Cobb, J. M[19] ha indicado que los más afectados por cuadros depresivos en estas circunstancias son las personas jóvenes y las mujeres con diagnóstico reciente y con respecto a ello, Molerio O incluso refiere que al realizar estudios sobre este tópico, la prevalencia de manifestaciones depresivas en

pacientes seropositivos es hasta de un 67,8% de personas en tal situación bajo determinados contextos, mucho mayor de lo encontrado en nuestra población[15].

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones ya que no consideramos las infecciones oportunistas asociadas como las neurológicas que pueden afectar el estado cognitivo de los pacientes. Otra cuestión es que no se proporciona información sobre las variables de la enfermedad del VIH en nuestro estudio, como por ejemplo valores relacionados al recuento de linfocitos tCD^4, el tipo y duración de terapia antirretroviral.

En la actualidad, las anomalías mentales como la depresión y la ansiedad son muy comunes, y la incidencia es mayor en pacientes con enfermedades físicas crónicas. Los problemas psicológicos en las personas infectadas por el VIH/SIDA son más prominentes. Además, las personas infectadas por el VIH experimentan trastornos tanto físicos como psicológicos, que afectan gravemente su estado psicológico y los resultados del tratamiento.

Para las enfermedades inducidas por virus, especialmente el SIDA, los médicos no solo deben centrarse en el tratamiento antiviral de los pacientes (especialmente los pacientes más jóvenes), sino también monitorear su estado mental.

La reconstrucción de roles, como ayudarlos a integrarse en la sociedad, puede ser bueno para aliviar la depresión.

CONCLUSIÓN

Los factores sociodemográficos y psicosociales como la percepción de apoyo social, las creencias relacionadas con la enfermedad, los estilos de afrontamiento, las emociones negativas, las enfermedades psiquiátricas o psicológicas antes y después del diagnóstico de la enfermedad, entre otros, pueden en algunos casos, permitir o no a los pacientes con VIH/ SIDA afrontar la enfermedad para lograr la adaptación y el bienestar de su salud general

Referencias bibliográficas

1. Arriaga, L. Estados afectivos, autorregulación psíquica y conductas frente a la enfermedad en pacientes con inicio de SIDA. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2013
2. Central Statistical Agency [Ethiopia] and ICF International, Federal Democratic Republic of Ethiopia: Ethiopia Demographic and Health Survey 2016 Key Indicators Report, https://www.usaid.gov/sites/default/files/documents/1860/EthiopiaDHS2016KIR-Final10-17-2016.pdf.
3. Antinori, A., Arendt, G., Becker, J. T., Brew, B. J., Byrd, D. A., Cherner, M., & Wojna, V. E. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. Neurology, 2007. 69(18), 1789-1799.
4. Hanass-Hancock J, H. Myezwa, B. Carpenter, and S. L. Bellamy, “Disability and living with HIV: baseline from a cohort of people on long term ART in South Africa,” Plos One, 2015. vol. 10, no. 12, Article ID e0143936.
5. Gohil AJ and V. P. Parmar “Family adjustment, social adjustment and depression in people with HIV positive diagnosis,” The International Journal of Indian Psychology, 2015. vol. 3, pp. 156–164
6. Ngum PA, P. N. Fon, R. C. Ngu, V. S. Verla, and H. N. Luma. “Depression among HIV/AIDS patients on highly active antiretroviral therapy in the southwest regional hospitals of cameroon: a cross-sectional study,” Neurology and Therapy, 2017. vol. 6, no. 1, pp. 103–114
7. Pappin M, E. Wouters, and F. L. Booysen, “Anxiety and depression amongst patients enrolled in a public sector antiretroviral treatment programme in South Africa: a cross-sectional study,” BMC Public Health, 2012. vol. 12, no. 1, article no. 244

8. Rizalar S, A. Ozbas, N. Akyolcu, and B. Gungor. “Effect of perceived social support on psychosocial adjustment of turkish patients with breast cancer,” Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014. vol. 15, no. 8, pp. 3429–3434.

9. Sarkhel S. “Kaplan and sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry, 10th edition,” Indian Journal of Psychiatry, 2009 vol. 51, no. 4, p. 331.

10. Ding Y., Li L., Ji G. HIV disclosure in rural China: Predictors and relationship to access to care. AIDS Care. 2011 (9):1059–1066. doi: 10.1080/09540121.2011.554524

11. Kim B. S., Yang P. H., Atkinson D. R., Wolfe M. M., Hong S. Cultural value similarities and differences among Asian American ethnic groups. Cultural Diversity & Ethnic Minority Psychology. 2001 (4):343–361. doi: 10.1037/1099-9809.7.4.343

12. Qiao S., Li X., Stanton B. Practice and perception of parental HIV disclosure to children in Beijing, China. Qualitative Health Research. 2014 (9):1276–1286. doi: 10.1177/1049732314544967.

13. Clarke A, Kerr S, Honeybrook A, Cooper DA, Avihingsanon A, Duncombe C, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Ananworanich J, Kaldor J. Adherence and Risk Behaviour in Patients with HIV Infection Receiving Antiretroviral Therapy in Bangkok. Open Virol J. 2012. 6:23-8. doi: 10.2174/1874357901206010023

14. Rosenblum M, Deeks SG, van der Laan M, Bangsberg DR. The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. PLoS One. 2009. 4: e7196

15. Molerio Pérez, Osana, & García Romagosa, Georgina. Influencia del estrés y las emociones en la hipertensión arterial esencial. Revista Cubana de Medicina, 2004. 43(2-3) Recuperado en 18 de octubre de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232004000200007&lng=es&tlng=es

16. Martín Suárez, I., Cano Monchul, R., Pérez de Ayala, P., Aguayo Canela, M., Cuesta, F., Rodríguez, P., y Pujol de la Llave, E. Calidad de vida, aspectos psicológicos y sociales en pacientes con infección VIH avanzada. Anales de Medicina Interna, 2002. 19(8), 20-28. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0212-71992002000800003&lng=es&tlng=es

17. Sanz, A. La depresión en los pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA: Revisión narrativa Trabajo de fin de grado en Enfermería. Universidad Autónoma de Madrid, España. 2019. https://repositorio.uam.es/handle/10486/687950

18. Markowitz JC, Rabkin JG, Perry SW. Treating depression in HIV-positive patients. AIDS; 1994. 8: 403-412

19. Turner-Cobb, J. M., Gore-Felton, C., Marouf, F., Koopman, C., Kim, P., Israelski, D., et al. Coping, social support, and attachment style as psychosocial correlates of adjustment in men and women with HIV/AIDS. Journal of Behavioral Medicine, 2002. 25(4), 337–353.

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1):74-80
10.18004/imt/2023.18.1.9

Reporte de Caso

Endocarditis infecciosa y eritema multiforme minor

Infective endocarditis and erythema multiforme minor

Leticia Jiménez[1]
Gloria Llanes[1]
***Camila Melo[1]**
Maisa Vallejos[1]

[1]Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Tercera Cátedra de Clínica Médica. San Lorenzo-Paraguay

RESUMEN

El eritema multiforme es una reacción inmunomediada que envuelve la piel y algunas veces a la mucosa. Las infecciones y medicamentos constituyen las causas más comunes. Típicamente se presenta como lesiones “en diana” sobreelevadas con centro pálido y borde eritematoso o lesiones atípicas como vesículas o ampollas. Se presenta el caso de una mujer de 68 años que acude por tumoración a nivel del antebrazo derecho con signos inflamatorios más fiebre, se constata por ecografía aneurisma micótico en dicho miembro y se realiza ecocardiografía transtorácica donde se observan vegetaciones en válvulas aortica y mitral. Durante la internación presenta aparición de lesiones ampollosas con bordes eritematosos distribuidas en tronco y brazos con biopsia que informa erupción liquenoide ampollosa compatible con eritema multiforme minor.

Palabras clave: eritema multiforme, endocarditis, aneurisma micótico.

ABSTRACT

Erythema multiforme is an immune-mediated reaction that involves the skin and sometimes the mucosa. Infections and medications are the most common causes. Typically presents as raised “target” lesions with a pale center and erythematous border or atypical lesions such as vesicles or bullae. We present the case of a 68-year-old woman who presented with a tumor on the right forearm with inflammatory signs plus fever, a mycotic aneurysm was confirmed by ultrasound in the limb and a transthoracic echocardiography was performed where vegetations were observed on the aortic and mitral valves. During hospitalization, she presented bullous lesions with erythematous borders distributed on the trunk and arms with a biopsy that reported bullous lichenoid eruption compatible with erythema multiforme minor.

Keywords: Erythema multiforme, infective endocarditis, mycotic aneurysm.

Correo de correspondencia: camilamelocard@gmail.com
Fecha de Recibido: 31 de diciembre de 2022
Fecha de aceptación: 06 de mayo de 2023
Conflicto de intereses: No existen conflictos de intereses en la realización de esta investigación. La financiación estuvo a cargo de los autores de la investigación.
Financiación: El presente estudio no ha recibido ayudas específicas provenientes de ninguna entidad.
Contribución de los autores: Los autores han participado igualmente de: a- Concesión de la idea, b- Diseño del estudio, c- Obtención, análisis y/o interpretación de los datos, d- Escritura del artículo o revisión crítica del contenido intelectual importante y e- Aprobación de la versión a ser publicada.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

INTRODUCCIÓN

El eritema multiforme es una reacción inmunomediada que envuelve a la piel y algunas veces a la mucosa. Las infecciones, principalmente *Herpes virus simplex* y *Mycoplasma pneumoniae* y medicamentos constituyen las causas más comunes (1). La prevalencia exacta se desconoce debido a la naturaleza aguda del cuadro, falta de una clasificación universal aceptada y la falta de reportes de caso. Afecta comúnmente a jóvenes de entre 20-40 años y es más predominante en mujeres (2). Típicamente se presentan como “en diana” sobreelevadas con centro pálido y borde eritematoso menor de 3 cm o lesiones atípicas que pueden ser vesículas o ampollas (2,3). Se presenta este caso por la presentación atípica de las lesiones y el cuadro infeccioso asociado no descrito en la literatura.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 68 años, hipertensa, acude por cuadro de 8 días de evolución con aparición espontánea de tumoración a nivel de cara anterior de antebrazo derecho eritematoso y doloroso con crecimiento progresivo, 2 días antes del ingreso presenta fiebre graduada en 39 °C. Al ingreso se realiza ecografía de dicho miembro donde se constata aneurisma micótico a nivel de arteria cubital y se realiza exéresis y envío de muestra para cultivo. Ante diagnóstico de aneurisma micótico se realiza ecocardiografía transtorácica donde se constata vegetaciones en válvulas aortica y mitral, con insuficiencia severa de ambas válvulas. Se realiza tratamiento empírico inicial con ceftriaxona y vancomicina y, ante la persistencia de picos febriles sin aislamiento de germen, se amplía espectro con rotación de ceftriaxona a meropenem y se agrega gentamicina. En el 10° día de internación la paciente presenta cuadro de inicio brusco de lesiones ampollosas con bordes eritematosos distribuidas en escote, tronco y brazos, sin afectación de mucosas (Figuras 1-4). Se realiza biopsia donde se describe epidermis con acantosis, numerosos disqueratocitos basales y suprabasales, aislados y agrupados con despegamiento dermo-epidérmico, la dermis subyacente presenta un denso infiltrado superficial y medio, perivascular e intersticial de predominio mononuclear sin neutrófilos pero con ocasionales eosinófilos sin evidencia de vasculitis ni alteraciones citopáticas virales con diagnóstico anatomo-patológico final de erupción liquenoide ampollosa que corresponde a un eritema exudativo multiforme minor ampolloso. Se realiza tratamiento con hidrocortisona 100 mg cada 8 horas y antihistamínicos con mejoría parcial del cuadro (Figura 5). Retornan cultivos sin aislamiento de germen. Posteriormente la paciente presenta un cuadro de insuficiencia cardiaca aguda con paro cardiorrespiratorio sin respuesta a la reanimación y se produce su fallecimiento.

Figura 1. Lesiones ampollosas con bordes eritematosos en antebrazo izquierdo de 24 horas evolución.

Figura 2. Lesiones ampollosas con bordes eritematosos en tórax de 24 horas de evolución.

Figura 3. Lesiones ampollosas con bordes eritematosos en antebrazo izquierdo de 72 horas de evolución.

Figura 4. Lesiones ampollosas con bordes eritematosos en tronco de 72 horas de evolución.

Figura 5. Lesiones ampollosas con bordes eritematosos, algunas con costras, en tronco de 5 días de evolución.

DISCUSIÓN

La endocarditis infecciosa es una afección con múltiples complicaciones cardíacas y extracardíacas y de estas últimas se encuentra el aneurisma micótico, que se reporta con una incidencia de entre 2,5 a 10%, Las arterias intracraneales son las más afectadas, luego siguen la aorta y más raramente las arterias periféricas[4]. La arterial braquial es la más afectada[5] El tratamiento de elección del aneurisma micótico es la resección quirúrgica[6]. Se han reportado casos de aneurisma micótico de la arterial cubital como complicación de la endocarditis infecciosa[7,8,9]. No se han reportados casos en nuestro medio de aneurisma micótico en miembro superior como presentación inicial de una endocarditis infecciosa.

En cuanto al eritema multiforme, es una reacción inmunomediada cuyo diagnóstico en ocasiones es un reto ya que existen otras entidades similares pero de manejo y tratamiento diferente como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica. La descripción de las lesiones y la biopsia son herramientas útiles a la hora de realizar el diagnóstico diferencial. Histopatológicamente en el eritema multiforme se

describen necrosis masiva de queratinocitos, resultando en la formación de ampollas en la dermis, con patrón de infiltrado inflamatorio por linfocitos e histiocitos[10], en el caso presentado se encontraba un patrón compatible con lesiones típicas a la histología.

Como desencadenantes del eritema multiforme se han descrito infecciones como el virus *Herpes simplex*[11], *Mycoplasma pneumoniae*[12], en estos últimos tiempos se agrega el COVID-19[13] y fármacos como quimioterápicos[14], vancomicina[15,16] norfloxacino[17] o procesos infecciosos no identificados[18,19]. En el caso clínico se realiza el diagnóstico de endocarditis infecciosa con cultivos negativos y posterior aparición del eritema multiforme, no se ha descrito relación entre la endocarditis y la aparición del eritema multiforme en la literatura disponible, aunque si se ha asociado a ciertos gérmenes que causan endocarditis pero en otros contextos clínicos como el *Staphylococcus aureus*[20], gérmenes “de crecimiento fastidioso” como Bartonella sp.[21], *Chlamydia pneumoniae*[22], *Coxiella burnetti*[23], *Legionella pneumophila*[24] y Micobacterium avium complex[25].

Las manifestaciones cutáneas de la endocarditis infecciosa eran comunes en la era pre-antibiótica debido al poco entendimiento de la enfermedad en esa época y a que los fenómenos cutáneos eran producidas por bacteremias prolongadas, actualmente su aparición es rara. Las clásicas lesiones se producen por fenómenos vasculares como las lesiones de Janeway y las hemorragias ungueales lineales y fenómenos inmunológicos como los nódulos de Osler. Se han descrito reporte de casos con manifestaciones atípicas como lesiones ulceradas[26], lesiones purpúricas[27] y lesiones ampollosas acompañada de púrpura[28,29] cuyas histologías son compatibles con vasculitis leucocitoclástica.

En conclusión, el eritema multiforme es una manifestación de otras entidades más que una enfermedad en sí, donde se asocia a desencadenantes como fármacos y procesos infecciosos identificados por cultivos o estudios serológicos, o a infecciones en donde no se aísla algún germen. En el caso clínico se tiene el diagnóstico de endocarditis infecciosa, pero sin germen aislado, pudiendo ser los probables gérmenes los antes descritos (*Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, *Legionella pneumophila* y Micobacterium avium complex) cuyos cultivos suelen resultar negativos por métodos habituales, estos pueden ser la causa del eritema multiforme en el caso presentado ya que se han asociados estos gérmenes a la aparición del eritema multiforme en otros síndromes infecciosos pero sin descartar como causa el uso de fármacos en este caso.

Referencias Bibliográficas

1- Trayes KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. 2019;100(2):7.

2- Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema Multiforme. Octubre de 2013;57(4):583-96. 3- Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist: Erythema multiforme. International Journal of Dermatology. agosto de 2012;51(8):889-902. 4- Khicher, Suman MD; Weinberger, Jarrett J. MD, FACP. Vancomycin-Associated Erythema Multiforme. American Journal of Therapeutics: November/December 2020 - Volume 27 - Issue 6 - p e674-e675

3- Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist: Erythema multiforme. International Journal of Dermatology. agosto de 2012;51(8):889-902.

4- Rasras H, Tayef TAA, Assmati M, Mahi OE, Benzirar A, Ouafi NE. Late-onset mycotic aneurysm of brachial artery secondary to infective endocarditis: case report.

5- Patra PC, Srivastava A, Lal H, Kashyap R. Mycotic Aneurysm of Brachial Artery in Case of Aplastic Anemia. 2019.

6- Simson R, Jacobs T, Kulkarni SR. Mycotic Aneurysm of Brachial Artery Secondary to Infective Endocarditis. EJVES Short Reports. 2020; 46: 9-11.

7- Prasad R, Handa A. Mycotic Aneurysm of the Ulnar Artery Presenting as a Late Complication of Fulminant Infective Endocarditis. EJVES Extra. septiembre de 2005;10(3):61-2.

8- Shamsolkottabi H, Saeidi M, Zarezadeh A, Jazi SMH, Arasteh M. Mycotic Aneurysm of the Ulnar Artery. 2011;

9- Alibrahim BK, Wharmby G. Ulnar-Artery Mycotic Aneurysm. N Engl J Med. 22 de marzo de 2018;378(12): e16.

10- Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. Clinic Rev Allerg Immunol. febrero de 2018;54(1):177-84.

11- Rizo-Potau D, Marti-Marti I, Fustà-Novell X. Eritema multiforme. Medicina Clínica. mayo de 2021;156(10):533.

12- Shimizu M, Hamaguchi Y, Matsushita T, Sakakibara Y, Yachie A. Sequentially appearing erythema nodosum, erythema multiforme and Henoch-Schönlein purpura in a patient with Mycoplasma pneumoniae infection: a case report. J Med Case Reports. diciembre de 2012;6(1):398.

13- Dalipi ZS, Dragidella F, Dragidella DK. Oral Manifestations of Exudative Erythema Multiforme in a Patient with COVID-19. Brailo V, editor. Case Reports in Dentistry. 31 de agosto de 2021; 2021: 1148945.

14- Wang S, Li T, Wang Y, Wang M, Liu Y, Zhang X, et al. 5-Fluorouracil and actinomycin D lead to erythema multiforme drug eruption in chemotherapy of invasive mole: Case report and literature review. Medicine. 25 de noviembre de 2022;101(47): e31678.

15- Khicher, Suman MD; Weinberger, Jarrett J. MD, FACP. Vancomycin-Associated Erythema Multiforme. American Journal of Therapeutics: November/December 2020 - Volume 27 - Issue 6 - p e674-e675

16- Lai MY, Lin CC, Yang WC, Ng YY, Lee SD. Severe delayed erythema multiforme to vancomycin in a woman on regular hemodialysis: ALLERGY Net. Allergy. 30 de abril de 2007;62(7):824-5.

17- Raimundo R de C, Santos T de S, Filho S. Eritema multiforme mayor desencadenado por antimicrobianos. Revista Cubana de Estomatología. :7.

18- Ramos de Fernández Isabel Cristina, Fernández Ramos María Cristina. Eritema multiforme minor: A propósito de un caso. Arch Venez Puer Ped [Internet]. 2016 Dic [citado 2022 Dic 29]; 79(4): 139-142. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492016000400006&lng=es

19- Siedner-Weintraub Y, Gross I, David A, Reif S, Molho-Pessach V. Paediatric Erythema Multiforme: Epidemiological, Clinical and Laboratory Characteristics. Acta Derm Venerol. 2017;97(4):489-92.

20- Brzezinski P. Erythema multiforme-like impetigo in 10-years-old-girl. Our Dermatol Online. 2017;8(4e): e3.

21- Lins K de A, Drummond MR, Velho PENF. Cutaneous manifestations of bartonellosis. Anais Brasileiros de Dermatologia. septiembre de 2019;94(5):594-602.

22- Imashuku S, Kudo N. Chlamydia Pneumoniae Infection-Associated Erythema Multiforme. Pediatric Reports. 13 de junio de 2013;5(2): e9.

23- Georgescu SR, Pîrvan AM, Mitran M, Mitran C, Mușa E, Sârbu I, Lazăr Ș, Mihăilă D, Benea V, Tampa M. Eritem polimorf secundar infecţiei cu Coxiella burnetti-o asociere neobișnuită. Infectio. ro. 2018(53):30-3.

24- Toledano, L. Machet, N. Gironet, V. C. Erythema Multiforme Combined with Legionellosis. Acta Dermato-Venereologica. 1 de septiembre de 1998;78(5):392-392.

25- Brown T, Yen A. Isolation of Mycobacterium avium complex from erythema multiforme. Journal of the American Academy of Dermatology. septiembre de 1998;39(3):493-5.

26- Najafizadeh M, Dashti F, Pahlevani H, Kamalizad F, Mirazimi SMA. Blood culture- negative Infective endocarditis presenting with atypical dermatologic manifestation: a rare case report and review of the literature. julio de 2022; Disponible en: https://doi.org/10.22541%2Fau.165708728.88899231%2Fv1

27- Conti T, Barnet B. The diagnostic challenge of infective endocarditis: cutaneous vasculitis leading to the diagnosis of infective endocarditis. J Am Board Fam Med. 1 de noviembre de 2001;14(6):451.

28- Josephson L, Cornea V, Stoner BJ, El-Dalati S. Cryoglobulinemic vasculitis in two patients with infective endocarditis: a case series. Therapeutic Advances in Infection. 1 de enero de 2022; 9: 20499361221113464.

29- Konstantinou MP, Valeyrie-Allanore L, Lesprit P, Terrazzoni S, Ortonne N, Roujeau JC, et al. [Infective endocarditis in a dermatology unit]. Ann Dermatol Venereol. diciembre de 2009;136(12):869-75.

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1):81-85
10.18004/imt/2023.18.1.10

Reporte de Caso

Síndrome de Aicardi-Goutieres: Diagnóstico genético en una lactante

Aicardi-Goutieres Syndrome: Genetic diagnosis in a nursing infant

***Zoilo Morel Ayala[1]**
Romina Glizt[2]
Cynthia Florentín[3]

[1]Instituto de Previsión Social. Hospital Central. Departamento de Pediatría. Asunción, Paraguay
[2]Instituto de Previsión Social. Hospital Central. Servicio de Reumatología. Asunción, Paraguay
[3]Instituto de Previsión Social. Hospital Central. Servicio de Neurología. Asunción, Paraguay

RESUMEN

El Síndrome de Aicardi-Goutieres (SAG) se caracteriza por una encefalopatía genética, progresiva, de inicio temprano, que se asocia a un proceso inflamatorio. Además del SNC, puede afectar a la piel, con erupciones tipo sabañones, y presentar microcefalia, talla baja, disfunción hepática, disfunción tiroidea, reactantes de fase aguda elevados, anticuerpos autoinmunes positivos y asociaciones para enfermedades sistémicas autoinmunes como él LES. El SAG presenta locus heterogénicos, con mutaciones identificadas en los genes que codifican el exonucleasa TREX1 3´→5´ y las tres subunidades del complejo de endonucleasa RNASEH2. Se presenta el caso de una paciente de 2 años de edad, con retraso del desarrollo psicomotor, sin otras manifestaciones sistémicas, diagnosticada como SAG, con variante c.529G>A (p.Ala177Thr) con efecto patogénico en homocigosis en el gen RNASEH2B.

Palabras clave: Síndrome de Aicardi-Goutieres, interferonopatías, gen RNASEH2B, leucoencefalopatías.

ABSTRACT

Aicardi-Goutieres Syndrome (AGS) is characterized by an early-onset, progressive, genetic encephalopathy associated with an inflammatory process. In addition to the CNS, it can affect the skin, with chilblain-like eruptions, and present with microcephaly, short stature, liver dysfunction, thyroid dysfunction, elevated acute phase reactants, positive autoimmune antibodies, and associations for autoimmune systemic diseases such as SLE. SAG presents heterogeneous loci, with mutations identified in the genes encoding the TREX1 3'→5' exonuclease and the three subunits of the RNASEH2 endonuclease

Correo de correspondencia: zoiloma@hotmail.com.
Fecha de recibido: 04 de marzo de 2023.
Fecha de aceptación: 07 de mayo de 2023.
Conflictos de interés: No existen conflictos de interés que declarar.
Financiación: Este trabajo no recibió financiamiento alguno.
Contribuciones de los autores: C.F., R.G., Z.M. realizaron el resumen del caso. C.F., Z.M. escribieron el trabajo.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

complex. We present the case of a female 2-year-old patient, with delayed psychomotor development, without other systemic manifestations, diagnosed as SAG, with variant c.529G>A (p.Ala177Thr) with a pathogenic effect in homozygosis in the RNASEH2B gene.
Keywords: Aicardi-Goutieres syndrome, interferonopathies, RNASEH2B gene, leukoencephalopathies.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Aicardi-Goutieres (SAG) se caracteriza por una encefalopatía genética, cuyas manifestaciones clínicas son parecidas a las infecciones congénitas adquiridas en el útero[(1)]. El SAG presenta locus heterogénicos, con mutaciones identificadas en los genes que codifican el exonucleasa TREX1 3´→5´ y las tres subunidades del complejo de endonucleasa RNASEH2[(2)].

El SAG originalmente se definió como una enfermedad cerebral progresiva, de inicio temprano, que se asocia con pleocitosis en el LCR, sugestiva de un proceso inflamatorio. Con el paso del tiempo, otras manifestaciones se asociaron al SAG, incluyendo las lesiones en piel como los sabañones, el glaucoma y en algunos casos, la sobreposición con un patología autoinmune como el lupus eritematoso sistémico (LES)[(1)].

CASO CLÍNICO

Femenino de 2 años, procedente de Asunción, sin antecedentes familiares de valor. Parto: cesárea. Capurro 39 semanas. Apgar 8-9. Peso 3080. Dx: RNT/AEG. Con retraso del desarrollo psicomotor, constatado desde los 3 meses de edad. EF: vigil, interactúa con los demás, comunicación por gestos. Nervios craneales conservados. Normotrófica. Hipotonía axial predominante. Moviliza las 4 extremidades, ROT conservados. Sedestación sin apoyo, pero no logra bipedestación. PEV con alteración moderada a nivel bilateral. EEG normal. PE Auditivos normales. Perfil aminoácidos y acilcarnitina normal. Perfil hormonal normal. Laboratorio: GB: 19460/mm3 (N:74%, L: 20%, M: 6%), Hb/Hto: 13.9gr/dl/41.5%, Plaq: 295.000/mm3. VSG: 6mm, PCR: negativo, urea: 22, creatinina: 0.43, GPT: 9, GOT: 28, OS normal. RMN cerebral: profundización de surcos, aumento de señal periventricular supratentorial bilateral, amorfo y discreto (hipomielinizante) sugestivo de metabolopatía o desmielinización, no expansivo. Panel de genes para Leucodistrofias: se detectó la variante c.529G>A (p.Ala177Thr) con efecto patogénico en homocigosis en el gen RNASEH2B, compatible con Síndrome de Aicardi-Goutieres tipo 2. Tratamiento: Metilprednisolona EV, azatioprina 2mgkgdía, continuando con PDN 2mgkgdia en descenso progresivo. Mejoría clínica progresiva.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente con SAG, con retraso del desarrollo psicomotor, sin otras manifestaciones sistémicas. El SAG generalmente se manifiesta antes de los 3 años de edad, siendo la afectación neurológica la más común, que incluye signos de calcificación intracraneal que se distribuyen principalmente en los ganglios basales bilaterales, leucodistrofia, distonía, epilepsia, atrofia cerebral y disfagia. También se observan discapacidad intelectual, del lenguaje y deterioro de la habilidad motora,

como en el caso de la paciente descripta. Las manifestaciones cutáneas (60%) frecuentemente se expresan como erupciones tipo sabañones. Además, se describen otras características como microcefalia, talla baja, disfunción hepática, disfunción tiroidea, anticuerpos autoinmunes positivos y reactantes de fase aguda elevados. Existen casos que se manifestaron como Lupus eritematoso sistémico (LES)[3]. Rice et al. describieron una cohorte de pacientes que presentaban espasticidad periférica, distonías, particularmente de las extremidades superiores; hipotonía troncal; pobre control de la cabeza; y convulsiones en el 53% de los casos estudiados[4]. Se observó que varios niños mostraban una marcada reacción de sobresalto ante un ruido repentino y, en un número determinado de casos, la diferenciación con la epilepsia era incierta. Casi todos los pacientes tenían una discapacidad intelectual y física grave. Sin embargo, seis niños con mutaciones de ARNASEH2B tenían una función intelectual relativamente preservada, con buena comprensión y una mínima capacidad de habla.

La población total de pacientes prevalentes del Síndrome de Aicardi-Goutieres (AGS) en los países 7MM (Estados Unidos, UE5 [Alemania, España, Italia, Francia y Reino Unido] y Japón) fue de más de 850 casos en el año 2021[5]. Este es el primer caso publicado en nuestro país.

Según el trabajo de La Piana y cols[6], entre las imágenes descritas en la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral en el SAG, se puede encontrar leucoencefalopatía (99,2%), con 3 patrones principales: frontotemporal, difuso y periventricular. La rarefacción de la sustancia blanca se encontró en 54 sujetos (50,0%), fuertemente asociada con mutaciones en TREX1 y una edad temprana de inicio. Se identificaron otras características radiológicas novedosas: quistes profundos de sustancia blanca, asociados con mutaciones de TREX1, y mielinización retardada, asociada con mutaciones de RNASEH2B y edad temprana de inicio. Vanderver et al[7], identifican un panel de características de RMN predictivas de SAG en pacientes jóvenes que lo diferenciarían de otras leucoencefalopatías: inflamación del lóbulo temporal seguida de atrofia con dilatación del cuerno temporal, atrofia cerebral global temprana y calcificaciones visibles, como se evidencia en el 94,44% de los casos de SAG correctamente clasificados con una sensibilidad del 90,9% y una especificidad del 96,9%.

El Síndrome de Aicardi-Goutieres ocurre por mutaciones en TREX1, RNASEH2, SAMHDI, ADAR FIH1 (MAD5). El complejo RNasa H2 se compone de tres subunidades (RNASEH2A, RNASEH2B y RNASEH2C)[2,8,9]. Nuestra paciente presenta la mutación RNASEH2B. Desafortunadamente aún no se pudieron estudiar dichas mutaciones a los familiares de primer grado.

El tratamiento en estadíos tempranos de la enfermedad podría atenuar la inflamación asociada y las posibles consecuencias[10]. Se describen el uso de corticoides, azatioprina, inmunoglobulina intravenosa (IGIV), inhibidores de la transcriptasa reversa[10-11], tocilizumab[12], y actualmente JAK inhibidores como baricitinib[13-14].

Existen diferencias en el pronóstico neurológico entre los pacientes; con mejor pronóstico en general se encuentran los pacientes con mutaciones RNASEH2B[4].

CONCLUSIÓN

Debe tenerse en cuenta este síndrome ante un paciente con un cuadro de encefalopatía subaguda de comienzo en el primer año de vida, distonía/espasticidad en grado variable e importante afectación/regresión del desarrollo psicomotor, especialmente si asocia aumento de las pterinas (neopterina) en el líquido cefalorraquídeo y calcificaciones en los ganglios basales, y así poder diferenciar de los típicos casos de TORCH congénitos.

Referencias Bibliográficas

1- Lee-Kirsch MA, Wolf C, Günther C. Aicardi-Goutières syndrome: a model disease for systemic autoimmunity. Clin Exp Immunol. 2014 Jan;175(1):17-24. doi: 10.1111/cei.12160.

2- Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. Nat Rev Immunol. 2015 Jul;15(7):429-40. doi: 10.1038/nri3850.

3- Wang W, Wang W, He TY, Zou LP, Li WD, Yu ZX, et al. Analysis of clinical characteristics of children with Aicardi-Goutieres syndrome in China. World J Pediatr. 2022 Jul;18(7):490-497. doi: 10.1007/s12519-022-00545-1.

4- Rice G, Patrick T, Parmar R, Taylor CF, Aeby A, Aicardi J, et al. Clinical and molecular phenotype of Aicardi-Goutieres syndrome. Am J Hum Genet. 2007 Oct;81(4):713-25. doi: 10.1086/521373. https://www.businesswire.com/news/home/20220912005655/en/Aicardi-Goutieres-Syndrome-Epidemiology-Forecasts-Report-2019-2032-Focus-on-7MM---United-States-EU5-Germany-Spain-Italy-France-and-the-United-Kingdom-and-Japan---ResearchAndMarkets.com

5- La Piana R, Uggetti C, Roncarolo F, Vanderver A, Olivieri I, Tonduti D, et al. Neuroradiologic patterns and novel imaging findings in Aicardi-Goutières syndrome. Neurology. 2016 Jan 5;86(1):28-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000002228.

6- Vanderver A, Prust M, Kadom N, Demarest S, Crow YJ, Helman G, et al. Early-Onset Aicardi-Goutières Syndrome: Magnetic Resonance Imaging (MRI) Pattern Recognition. J Child Neurol. 2015 Sep;30(10):1343-8. doi: 10.1177/0883073814562252.

7- Ortiz-Madinaveitia S, Conejo-Moreno D, López-Pisón J, Peña-Segura JL, Serrano-Madrid ML, Durán-Palacios IC, et al. Variaciones fenotípicas en el síndrome de Aicardi-Goutières causado por mutaciones en el gen RNASEH2B: presentación de dos nuevos casos. Rev Neurol 2016;62: 165-9.

8- Garau J, Masnada S, Dragoni F, Sproviero D, Fogolari F, Gagliardi S, et al. Case Report: Novel Compound Heterozygous RNASEH2B Mutations Cause Aicardi-Goutières Syndrome. Front Immunol. 2021 Apr 26; 12:672952. doi: 10.3389/fimmu.2021.672952.

9- Crow YJ, Vanderver A, Orcesi S, Kuijpers TW, Rice GI. Therapies in Aicardi-Goutières syndrome. Clin Exp Immunol. 2014 Jan;175(1):1-8. doi: 10.1111/cei.12115.

10- Rice GI, Meyzer C, Bouazza N, Hully M, Boddaert N, Semeraro M, et al. Reverse-Transcriptase Inhibitors in the Aicardi–Goutières Syndrome. N Engl J Med. 2018 Dec 6;379(23):2275-7. doi: 10.1056/NEJMc1810983.

11- Henrickson M, Wang H. Tocilizumab reverses cerebral vasculopathy in a patient with homozygous SAMHD1 mutation. Clin Rheumatol. 2017 Jun;36(6):1445-1451. doi: 10.1007/s10067-017-3600-2.

12- Han VX, Mohammad SS, Jones HF, Bandodkar S, Crow YJ, Dale RC; AGS-JAKi Study Group. Cerebrospinal fluid neopterin as a biomarker of treatment response to Janus kinase inhibition in Aicardi-Goutières syndrome. Dev Med Child Neurol. 2022 Feb;64(2):266-271. doi: 10.1111/dmcn.15025.

13- Cetin Gedik K, Lamot L, Romano M, Demirkaya E, Piskin D, Torreggiani S, et al. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis and Management of Autoinflammatory Type I Interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS. Arthritis Rheumatol. 2022 May;74(5):735-751. doi: 10.1002/art.42087.

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1):86-89
10.18004/imt/2023.18.1.11

Reporte de Caso

Paraccocidiomicosis sistémica en consumidor crónico de corticoides

Systemic paraccocidiomycosis in a chronic corticosteroid user

Jorge Sebastián Escobar-Salinas[1]
Ruth María Peralta-Giménez[1]

[1]Hospital Nacional. Departamento de Medicina Interna. Servicio de Bloque Modular X0. Itauguá. Paraguay

RESUMEN

La Paracoccidiomicosis es una infección endémica. Junto con la histoplasmosis, son las infecciones micóticas más frecuentes en Latinoamérica. Esta micosis puede ser de afección local o sistémica, con un marcado trofismo por los pulmones, órganos linfoides, hígado, glándulas suprarrenales, piel y mucosa. Presentamos el caso de un varón adulto, consumidor crónico de corticoides, que desarrolla una paracoccidiomicosis sistémica con afección pulmonar y de glándulas suprarrenales con buena repuesta a la terapéutica antifúngica.

Palabras claves: Paracoccidioidomicosis, Enfermedades Pulmonares Fúngicas, Micosis, Glucocorticoides.

ABSTRACT

Paracoccidiomycosis is an endemic infection, together with histoplasmosis, they are the most frequent fungal infections in Latin America. This mycosis can be of local or systemic affection, with a marked trophism by the lungs, lymphoid organs, liver, adrenal glands, skin and mucosa. We present the case of an adult male, chronic steroid user, who develops systemic paracoccidiomycosis with pulmonary and adrenal gland involvement with good response to antifungal therapy.

Keywords: Paracoccidioidomycosis, Lung Diseases, Fungal, Mycoses, Glucocorticoids.

INTRODUCCIÓN

La Paracoccidiomicosis es una infección endémica. Junto con la histoplasmosis, son las infecciones micóticas más frecuentes en Latinoamérica. Es causada por el género *paracoccidiodes,* tiene una distribución en áreas rurales tropicales y subtropicales, puede presentarse casos con serología no reactiva, de curso crónico y agudo(1).

Esta micosis puede ser de afección local o sistémica, con un marcado trofismo por los pulmones, órganos linfoides, hígado, glándulas suprarrenales, piel y mucosa. El

Correspondencia: joseessa@gmail.com
Fecha de recibido: 03 de noviembre de 2021
Fecha de aceptación: 26 de febrero de 2023.
Conflicto de Interés: Autores declaran no poseer conflictos de interés.
Financiación: No recibió financiación externa.
Contribución de los autores: Los autores han participado igualmente de: a- Concesión de la idea, b- Escritura del artículo y c- Aprobación de la versión a ser publicada.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

diagnostico de esta afección es mediante la identificación anatomopatológica del hongo en muestras de tejidos[2].

Presentamos el caso de un varón adulto, consumidor crónico de corticoides, que desarrolla una paracoccidiomicosis sistémica con afección pulmonar y de glándulas suprarrenales.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 63 años, procedente del sur del país, portador de artrosis bilateral de cadera de larga data, en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y corticoides, sin otras patologías de base conocidas, sin hábitos tóxicos; refiere cuadro de un mes de evolución que inicia con inapetencia, astenia, dificultad para la deglución a alimentos sólidos, tos húmeda con expectoración blanquecina en moderada cantidad y dificultad respiratoria, inicialmente a grandes esfuerzos que se acentúa progresivamente hasta presentarse con el reposo 24 horas antes de su ingreso. Ingresa a un hospital distrital de su comunidad, donde se interpreta el cuadro como una neumonía adquirida en la comunidad, se inicia cobertura antibiótica con amoxicilina + sulbactam que recibe por 10 días. Laboratorios de rutina sin particularidades. Estudios complementarios: Serología para HIV No Reactiva, marcadores tumorales dentro de parámetros conservados; cortisol AM y PM disminuidos. Se realiza tomografía axial computarizada de tórax y abdomen con contraste donde se observa en ambos pulmones múltiples imágenes nodulares, nodulillares y micronodulillares, distribuidos de vértice a base que podrían sugerir causa infecciosa entre las que se plantean tuberculosis miliar o infecciones fúngicas (Figura 1-2). En abdomen se observa aumento de tamaño de ambas glándulas suprarrenales, a expensa de imágenes nodulares en su interior con realce periférico tras contraste endovenoso. Retorno de cultivo de esputo: *Paracoccidiodes sp,* Genexpert para tuberculosis negativo. Se remite paciente al Servicio del Bloque Modular X0 del Hospital Nacional, Itauguá, lúcido, hemodinámicamente estable, eupneico sin requerimiento de oxígeno suplementario con saturación por oxímetro de pulso de 96%, afebril. Se decide inicio de Anfotericina B como antifúngico. Al examen físico (datos positivos): área respiratoria: murmullo vesicular disminuido en ambas bases, no se auscultan sibilancias ni crepitantes. Piel y faneras: hiperpigmentación generalizada. Como dato negativo de valor: no se evidencia la presencia de adenomegalias ni lesiones ulcerativas en mucosa. Durante la internación se alcanza una dosis acumulada de 1g de anfotericina, con buena repuesta clínica y laboratorial, planteándose alta médica del paciente y tratamiento supresivo en forma ambulatoria con itraconazol 200mg/día.

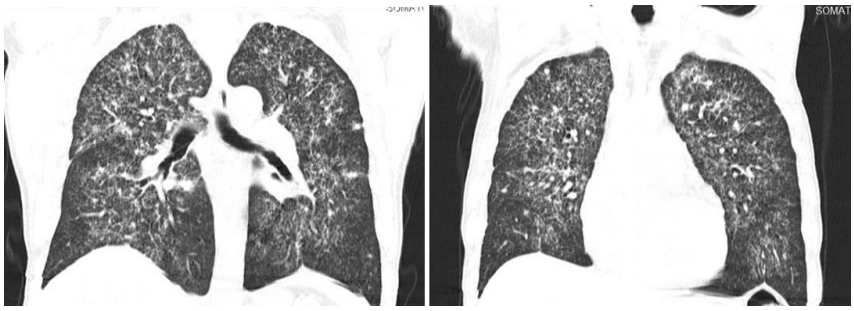


Figura 1. Corte coronal. Tomografía axial computarizada de torax.

Figura 2. Corte transversal. Tomografía axial computarizada de torax.

DISCUSIÓN

Las infecciones micóticas son consideras oportunistas, que podrían llegar a ser mortales en pacientes inmunodeprimidos (como son los consumidores crónicos de corticoides), de difícil diagnóstico dependiendo de su afectación sistémica o local y de los órganos que se encuentren comprometidos[3,4].

Se considera el factor predisponente de infección fúngica del caso clínico presentado una insuficiencia suprarrenal, siendo la causa más frecuente de ésta una supresión del eje hipotálamo hipófisis por administración crónica y exógena de glucocorticoides que induce una atrofia de las células corticotropas[5]. Esta etiología se sustenta por 2 puntos. En primer lugar por el antecedente de consumo crónico de corticoides (asociado a una artrosis bilateral de rodillas) y en segundo lugar por los valores de cortisol AM y PM disminuidos[6].

El diagnostico de infecciones micóticas siempre representan un reto para el internista, al presentarse con signos y sistemas inespecíficos por lo que los estudios complementarios son fundamentales, siendo el examen micológico y el cultivo considerados Gold Estándar. Sin embargo, deben descartarse otras patologías y discriminar otros diagnósticos diferenciales en pacientes que presenten cuadros de curso subagudo a crónico, con síndrome febril prolongado, síndrome constitucional y datos que sugieran algún tipo de inmunosupresión[7].

El caso expuesto corresponde a una forma de presentación crónica y sistémica, que representa la más frecuente, hasta en un 85% de los pacientes, teniendo en cuenta la afectación pulmonar y suprarrenal. Esta patología es de resolución espontánea muy infrecuente, pudiendo llegar a ser mortal en un 8,9% si la infección progresa, por lo que iniciar la terapia antifúngica es fundamental para la resolución del cuadro[8,9].

El tratamiento antifúngico podría extenderse de 6 a 24 meses de acuerdo a criterios clínicos, radiológicos y séricos. En las formas leves a moderadas se recomienda como primera línea el itraconazol a una dosis de 200mg/día y en las formas graves, el tratamiento endovenoso con anfotericina B; en este caso se optó por iniciar el tratamiento

con anfotericina B debido a la no disponibilidad y a la dificultad de adquisición del itraconazol en el sector de salud pública[7,8].

Referencias Bibliografías

1. Tracogna M, Fernñandez-Lugo S, Gariboglio-Vázquez M, Fernández M, Adriani M, Presti S, et al. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con paracoccidioidomicosis diagnosticados en un hospital de Resistencia, Chaco. Rev Argent Microbiol. 2019; 51(2):144-7.
2. Iglesias M, Salinas E, Galeano A. Paracoccidioidomicosis: manifestaciones orales y sistémicas. Relato de caso clínico. Rev Acad Sci Oralis Salut. 2020;2(1):74-80.
3. Escobar-Salinas JS, Olmedo EF, Storm G, Peralta-Giménez RM. Aspergilosis pulmonar en paciente inmunodeprimido. Rev Inst Med Trop. junio de 2021;16(1):55-9.
4. Ramos Martínez A, Pintos Pascual I, Múñez Rubio E. Protocolo diagnóstico y tratamiento empírico de la neumonía en el paciente inmunocomprometido. Medicine (Baltimore). 2018;12(55):3281-4.
5. Aulinas A, Casanueva F, Goñi F, Monereo S, Moreno B, Picó A, et al. Insuficiencia suprarrenal y su tratamiento sustitutivo. Su realidad en España. Endocrinol Nutr. 2013;60(3):136-43.
6. Reyes-Justiniano A, Beltrán-Luna E, Caballero-Chacón M. Enfermedad de Addison e insuficiencia adrenal aguda: Presentación de un caso y revisión de la literatura. Cuad Hosp Clínicas. 2021;62(1):63-71.
7. Choque-Barrera M, Suárez-Barrientos E, Calderòn-Lòpez M. Paracoccidioidomicosis, a propósito de un caso. Gac Med Bol. 2015;38(1):30-3.
8. Sanabria C, Alarcón M, Alarcón I, Jaimes M. Paracoccidioidomicosis. Una enfermedad multisistémica. Acta Med Colomb. 2018;43(2):111-4.
9. Lemus-Espinoza D, Maniscalchi-Badaoui M, Wahab F, Sigona I. Mortalidad por micosis sistémicas no asociadas a VIH, en Venezuela. Período 1995-2013. Invest Clin. 2018;59(2):107-17.

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1):90-93
10.18004/imt/2023.18.1.12

Reporte de Caso

Vasculitis del sistema nervioso central

Central nervous system vasculitis

Víctor Manuel Colman Ozuna[1]
Natalia María Antonella Rojas Almirón[1]
***Edgar Eugenio Ortega Portillo**[1]
Sandra María Soto Valiente[1]
Vivian María Liz Pérez[1]
Graciela Medina Insfran[1]

[1] Hospital Central de Policía "Rigoberto Caballero". Servicio de Clínica Médica. Asunción, Paraguay

RESUMEN

La vasculitis primaria del Sistema Nervioso Central (VPSNC) se refiere a un grupo de enfermedades que resultan de la inflamación y destrucción de los vasos sanguíneos de la médula espinal, encéfalo y meninges, tanto en el sector venoso como arterial, esto puede conducir a la oclusión o formación de aneurismas, con las consiguientes alteraciones isquémico-hemorrágicas. (1) La presentación es heterogénea y poco sistematizable. El diagnóstico se establece con un cuadro clínico compatible, una angiografía o biopsia del parénquima encefálico y/o meninges que evidencien vasculitis. Presentamos el caso de un paciente portador de retrovirus con probable VPSNC con clínica compatible, hallazgos imagenológicos sugestivos, con escasa alteración de LCR y EEG. (2)

Palabras claves: Vasculitis del Sistema Nervioso Central, Vasculitis Primaria del Sistema Nervioso central, Angiografía Cerebral; Glucocorticoides.

ABSTRACT

Primary vasculitis of the Central Nervous System (VPSNC) refers to a group of diseases that result from inflammation and destruction of the blood vessels of the spinal cord, brain and meninges, both in the venous and arterial sector, this can lead to the occlusion or formation of aneurysms, with the consequent ischemic-hemorrhagic alterations. (1) The presentation is heterogeneous and little systematizable. The diagnosis is established with a compatible clinical picture, an angiography or biopsy of the brain parenchyma and/or meninges that show vasculitis. We present the case of a patient with a retrovirus with probable NCPSV with compatible symptoms, suggestive imaging findings, with little CSF and EEG alteration. (2)

Keywords: Vasculitis, Central Nervous System, Primary Central Nervous System Vasculitis; Cerebral Angiography, Glucocorticoids.

Correspondencia: edgaropy@yahoo.com
Fecha de recibido:11 de mayo de 2023.
Fecha de aceptación: 31 de mayo de 2023.
Conflicto de Interés: No declarado.
Financiación: No hubo financiamiento por alguna entidad.
Contribución de los autores: Todos los autores han contribuido con la redacción del artículo y han dado su conformidad para su publicación.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, 35 años de edad, personal policial, soltero, diagnóstico en el año 2022 de retrovirus, Carga Viral (CV): 563.000 copias, linfocitos $tCD4^+$ 84 cel/mm^3; con siguiente control en mayo/2022: CD4 118 cel/mm^3, CV 67copias; marzo/2023: CV no detectable, y $CD4^+$ 127cel/mm^3; en tratamiento con terapia antirretroviral (TARV) Dolutegravir + Lamivudina + Tenofovir; en profilaxis secundaria con Fluconazol 400mg/día por antecedente de meningitis a criptococcus 1 año antes de la consulta. Es referido al servicio por presentar cuadro de aproximadamente 1 mes de evolución que cursa con cefalea holocraneana, de inicio insidioso, de tipo puntada, de moderada intensidad, que no irradia, que cede levemente con la ingesta de ibuprofeno. El cuadro persiste hasta que, 10 días antes del ingreso, se agregan vómitos, no precedidos de nauseas, de forma intermitente que mejoraba con la administración de antieméticos (metoclopramida gotas), familiar refiere que se encontraba bradipsíquico, bradilálico y con episodios de ausencia. Niega fiebre, fotofobia, caídas de propia altura, paresias, convulsiones, deposiciones liquidas y otros síntomas acompañantes.

Al examen físico, como datos positivos de valor, se constata en la exploración del sistema nervioso central: psiquismo orientado alo y autopsíquicamente, lentitud para la comprensión y la respuesta verbal, marcha conservada, motilidad activa, pasiva, fuerza y tono muscular conservados, reflejos osteotendinosos presentes, de características normales, resto del examen físico sin alteraciones significativas de valor.

Al ingreso en la unidad, se realizaron estudios de rutina que constaron de, laboratorio de análisis con Hemograma, perfiles, química, crasis sanguíneo, estudio de orina, radiografia torácica y electrocardiograma, sin datos llamativos de valor; en contexto de la alteración del estado de conciencia y síntomas de hipertensión endocraneana, se realiza Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo simple, en donde no se evidencian imágenes compatibles con isquemia o sangrado, ni desviación de la línea media (Figura 1), se procede a estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) (Tabla 1), informando resultado sugerente de proceso inflamatorio; se sospecha diagnóstico probable de vasculitis, en contexto a un Síndrome de Reconstitución Inmune (SIRI). Se completan serologías específicas de anticuerpos en sangre los cuales retornaron negativos, descartando la probabilidad de vasculitis sistémica. Estudio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) con contraste cuyo informe concluye: afectación parcheada de la sustancia blanca supra e infratentorial con compromiso de ganglios basales y realce puntiforme en relación con arteriolas ventriculoestriadas en la región frontoparietal bilateral, en los pedúnculos cerebrales y en los hemisferios cerebelosos (Figura 2). Con el informe planteado se sostiene el diagnóstico Vasculitis del SNC y se decide iniciar tratamiento de inmunosupresión con esteroides + ciclofosfamida. [3] Inició bolos de metilprednisolona a dosis de 1g/día, por 3 días (no se administra ciclofosfamida debido a retorno de linfocitos $tCD4^+$ menor a 200 cel/mm^3); y posteriormente prednisona a 1mg/kp/día[3].

Figura 1: TAC simple de cráneo, descripción en el texto.

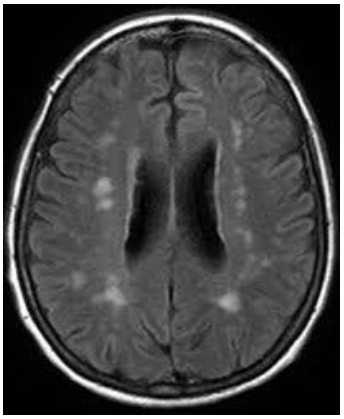


Figura 2: RMN cerebral con contraste, descripción en el texto.

Fue dado de alta con buena respuesta clínica, con cese de los síntomas neurológicos, resolución de bradilalia, en planes de realizarse seriado de RMN encefálica a los 1, 3, 6 meses y al primer año para valorar evolución imagenológica de la enfermedad.

	1 (12/02/23)	2 (13/02/23)	3 (03/03/23)	4 (13/03/23)
ASPECTO	Lig. turbio	Lig. Turbio	Lig. turbio	Límpido
GLUCOSA	52	43,3	59	58
PROTEINAS	78	81	62	280
LACTATO	21.3	118	21,5	16
LEUCOCITOS	73	50	72	5
PMN	10	-	4	-
MN	90	-	96	-
HEMATIES	40	1500	50	-
TINTA CHINA	NR	-	NR	NR
BACTERIOLOGÍA	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	-
GENEEXPERT			NEGATIVO	
PANEL VIRAL		NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO

Tabla 1: Resultados de Toma de muestra de LCR, con los correspondientes cultivos, Geneexpert y panel viral.

DISCUSIÓN

Escasos son los datos disponibles sobre la epidemiología de la vasculitis primaria del sistema nervioso central, más en pacientes inmunocomprometidos, contando con datos de la Clínica Mayo de EE.UU y algunos estudios franceses que estiman una incidencia de 2 casos por cada millón de habitantes por año, siendo su incidencia levemente mayor en mujeres y con una edad de presentación típica que ronda los 50 años de edad.

La etiología es desconocida, existiendo varias hipótesis tanto infecciosas como secundarias a angiopatía amiloide[4,5].

La etiopatogenia es producida por una relación estrecha entre oclusión y trombosis de vasos cerebrales, tanto venosos como arteriales, pudiendo llevar a la isquemia o necrosis del tejido afectado[4].

Además, cabe recalcar la relevancia entre la probable relación existente en la presentación de VPSNC en un paciente portador de retrovirus, adherente, en el contexto de un SIRI probable e instar a juntar datos que avalen la relación entre estas dos entidades ya que en la actualidad son escasos los datos disponibles para análisis y discusión.

El pronóstico de esta enfermedad es malo en líneas generales, siendo fundamental para una buena respuesta el reconocimiento y tratamiento precoz de la misma. El paciente del caso clínico expuesto, presentó buena respuesta al tratamiento, quedando con escasas o casi nulas secuelas neurológicas.

Referencias Bibliográficas

1. N. Ruiz-Nieto H. Aparicio-Collado A. Segura-Cerdá, et al. Vasculitis primarias del sistema nervioso central: reto diagnóstico y terapéutico. Serie de 7 pacientes, Neurología. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.08.008
2. Graña D, et al. Primary vasculitis of the central nervous system: Presentation of clinical case. VPSNC. Caso Clínico. An Facultad Med (Univ Repúb Urug). 2018; 5· http://dx.doi.org/10.25184/anfamed2018v5n1a1
3. Pérez – Beltrán CF, Garza – Zúñiga MJ, Isaías - Camacho JO, Andrade-Carmona V, et al. Vasculitis y sus manifestaciones neurológicas. Med Int Méx 2015; 31: 324-336. https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2015/mim153m.pdf
4. Cardozo O. Reporte de un caso: Vasculitis asociada a ANCA P en al adulto mayor. Rev. cient. cienc. salud 2020; 2.
5. Rodríguez Diez L. Vasculitis primarias del sistema nervioso central en la infancia. Protoc diagn ter pediatr. 2020; 2: 249-258. https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/22_vascullitis_primarias.pdf

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1):94-95
10.18004/imt/2023.18.1.13

Carta al Editor

Fin de la Pandemia por Covid-19. ¿Estamos listos para otra prueba?

End of the Covid-19 Pandemic. Are we ready for another test?

Gustavo G. Benítez E.[1,2]

[1]Instituto de Medicina Tropical, Servicio de Infectología Clínica. Asunción, Paraguay
[2]Instituto de Previsión Social. Hospital Central. Servicio de Infectología Clínica. Asunción, Paraguay

El pasado 5 de mayo de 2023, la Organización Mundial de la Salud (OMS) acogió la recomendación del Comité de Emergencia, y declaró el fin de la emergencia de salud pública de importancia internacional por Covid-19. No obstante, se aclara tras esta noticia que la Covid-19 sigue siendo prioridad en cuanto a salud pública, instando a los países a no bajar la guardia, ya que ésta llegó para quedarse, insistiendo en continuar con las medidas de vigilancia sanitarias(1).

El impacto a nivel económico causante de enormes pérdidas presupuestarias a nivel global, los perjuicios generados al comercio y al turismo, fuentes primarias para muchos países, empresas pequeñas medianas y grandes forzadas al cierre y tras ello, cantidad de familias desabastecidas sin empleo fueron algunas de las lesiones más conocidas, de resorte mundial.

El cierre de escuelas, el corte a las migraciones, la aparición más frecuente de trastornos de ansiedad, depresión mayor(2), la rápida cadena de *fakenews* y un sinfín de efectos colaterales arraigados a la nueva modalidad de vivir en aislamiento, fueron incrementándose con el paso del tiempo(3).

La declaración de emergencia de la OMS el 30 de enero de 2020, fue en un momento en el que solo se conocían que 213 personas habían muerto por el virus originado en China, con una amenaza potencial para el resto de los países. Sin embargo, hasta el 3 de mayo de este año fueron notificadas a la OMS 765.222.932 casos confirmados por Covid-19, incluidas 6.921.614 muertes, cifra que probablemente sea inferior a la real, ya que se estima el número de víctimas varias veces superior: al menos 20 millones(4).

Sin embargo, hoy, tras esta noticia, con ecos aun sonantes, me pregunto, ¿Terminó?, ¿Qué aprendimos?, y con cierto temor surge en mí una nueva interrogante ¿y ahora que se viene?.

Como médico infectólogo, haber pasado esta pandemia viviendo día a día, y hora tras hora asistiendo a pacientes con cuadros respiratorios, personas desconocidas, a veces familiares, y en ocasiones pacientes colegas, generaba un torrente de emociones de diferente índole, desde impotencia, necesidad de conocimientos de aprender de todo y

Correo de correspondencia: gbenite@yahoo.com.ar
Fecha de recibido: 16 de mayo de 2023
Fecha de aceptación: 19 de mayo de 2023

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

todos, miedo y desesperación ante lo desconocido, y a la vez un ímpetu y espíritu de lucha y pelea por una vez más, alcanzar nuestro objetivo único: el bienestar del paciente.

Conocer cara a cara al virus, viendo tanto dolor detrás de cada paciente en la incertidumbre de su recuperación, escuchar las largas listas de espera para ingreso a salas de cuidados intensivos, hizo denotar de forma magnánime el trato sencillo y humanitario al que estamos llamados en nuestra vocación, ya que, más allá de la expertiz que podríamos haber ofrecido, era consuelo y compañía en tan delicados momentos.

Buscar la información científica más actualizada era la puesta al día obligatoria. Aprender entre todos y transmitir a la par fueron claves para el mejor desarrollo y trabajo profesional. Y así, lentamente, fuimos atravesando el camino, y apareciendo estigmas de esperanza hasta llegar a lo que hoy día se anunció: el fin de la pandemia.

Apreciar este momento como una celebración de la ciencia, reconocer que lo que ha hecho que el virus cambie su carácter no fue solo la biología evolutiva, sino también el hecho de que se ha inducido a ser realmente menos virulento, mediante el logro de la vacunación.

Se lee entre líneas al virus Mayaro circulante por zona de fronteras. Aún seguimos aprendiendo con la actual epidemia de Chikungunya. Todas de gran interés para la salud poblacional, pero ninguna categóricamente sin el tenor de lo que fue la Covid-19.

Si bien esta pandemia ha generado divisiones políticas, y erosionado la confianza entre personas, gobiernos e instituciones, reluciendo desigualdades[4], espero que quienes profesamos esta loable labor, no olvidemos estas lecciones de vida aprendidas. Que el trato humanitario a cada una de las personas atendidas sea nuestra brújula, y la búsqueda constante de la información científica nuestro soporte.

Palabras Clave: *COVID-19; Vacunas para COVID-19; Cuidado crítico; Depresión; Asistencias Humanitarias.*

Keywords: *COVID-19; COVID-19 Vaccines; Critical Care; Depression; Humanitarian Assistances.*

Referencias bibliográficas

1. OPSyOMS [Online]. 6 Mayo 2023. Available from: https://www.paho.org/es/noticias/6-5-2023-se-acaba-emergencia-por-pandemia-pero-covid-19-continua
2. Collaborators C1MD. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. Lancet. 2021; 6.
3. Taquet M, Holmes EA, Harrison PJ. Depression and anxiety disorders during the COVID-19 pandemic: knowns and unknowns. Lancet. 2021; p. 1665-1666.
4. Naciones Unidas. Mayo 2023. [Online]. Available from: https://news.un.org/es/story/2023/05/1520732

Enero-Junio 2023

Rev. Inst. Med. Trop 2023; 18(1): 96-119
10.18004/imt/2023.18.1.14

ARTICULO ESPECIAL

Primer Consenso Nacional Intersociedades de Inmunización del Adulto

First National Inter-Societies Consensus on Adult Immunization 2023

Elena Candia[1]
Stela Samaniego[1]
Duilio Núñez[1]
Rebeca Guerín[1]
Rocío Olmedo[1]

Lis Pérez[1]
Hernán Rodríguez[1]

Cristina Vicenti[1]
Analía Penayo[1]
Desirée Almirón[1]
Gustavo Benítez[1]
Virgilio Lezcano[1]
Elianne Amarilla[2]
Edgar Ortega Portillo[2]
Noemí García[3]
María Belén Giménez[3]
Giulia Cipolla[3]
Jeaninne Mongelós[4]
Mercedes Duarte[4]
Rita Denis[5]
Lidiane Andino[6]
Víctor Salinas[6]
Alba Armoa[6]
Perla Alcaraz[7]
Doris Mora[7]
José Daniel Andrada[8]
Ricardo Antonio León[8]
Félix Ordano[9]
Roger Rolón[9]
Mario Echeverria[10]
Olga Franco[10]
Elena Irala[11]
Liza Dávalos[11]
Alberto Marecos[12]
Dahiana Ibarrola[12]
Juan Acosta[13]
Vicente Quiñonez[14]
Marcos Martínez[14]
Verónica Rotela Fisch[15]
Celeste Valiente Rebull[15]
Sofía Henegard[16]
Alba Guerrero[16]
Luz Vázquez[17]
Tatiana Roy[17]

[1]Sociedad Paraguaya de Infectología, Asunción, Paraguay
[2]Sociedad Paraguaya de Medicina Interna, Asunción, Paraguay
[3]Sociedad Paraguaya de Medicina Familiar, Asunción, Paraguay
[4]Sociedad Paraguaya de Geriatría, Asunción, Paraguay
[5]Sociedad Paraguaya de Oncología Médica, Asunción, Paraguay
[6]Sociedad Paraguaya de Hematología y Hemoterapia, Asunción, Paraguay
[7]Sociedad Paraguaya de Alergia e Inmunología, Asunción, Paraguay
[8]Sociedad Paraguaya de Cirugía, Asunción, Paraguay
[9]Sociedad Paraguaya de Reumatología, Asunción, Paraguay
[10]Sociedad Paraguaya de Ginecología y Obstetricia, Asunción, Paraguay
[11]Sociedad Paraguaya de Neumología, Asunción, Paraguay
[12]Sociedad Paraguaya de Cardiología, Asunción, Paraguay
[13]Sociedad Paraguaya de Trasplante, Asunción, Paraguay
[14]Sociedad Paraguaya de Nefrología, Asunción, Paraguay
[15]Sociedad Paraguaya de Dermatología, Asunción, Paraguay
[16]Sociedad Paraguaya de Endocrinología, Asunción, Paraguay
[17]Sociedad Paraguaya de Diabetología, Asunción, Paraguay

Correo de Correspondencia: elenacandiaf@gmail.com

Contribución de los autores: Documento elaborado y consensuado por: Candia E, Samaniego S, Núñez D, Guerín R, Olmedo R, Pérez L, Rodríguez H, Vicenti C, Penayo A, Almirón D, Benítez G, Lezcano V, Amarilla E, Ortega Portillo E, García N, Giménez MB, Cipolla G, Mongelós J, Duarte M, Denis R, Andino L, Salinas V, Armoa A, Alcaraz P, Mora D, Andrada JD, León RA, Ordano F, Rolón R, Echeverria M, Franco O, Irala E, Dávalos L, Marecos A, Ibarrola D, Acosta J, Quiñonez V, Martínez M, Rotela Fisch V, Valiente Rebull C, Henegard S, Guerrero A, Vázquez L, Roy T.
Coordinación y revisión final: Candia E, Samaniego S.
Financiamiento: Los autores agradecen el apoyo financiero del laboratorio SANOFI y FAPASA.
Conflicto de Interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

Resumen

Las vacunas previenen millones de muertes cada año y su eficacia y seguridad han sido ampliamente establecidas. En términos económicos, la vacunación es una de las intervenciones sanitarias más costo efectivas, generando un importante ahorro y crecimiento económico que supone a largo plazo. Se ha demostrado que la vacunación de adultos disminuye la morbilidad y la mortalidad asociadas a enfermedades infecciosas prevenibles y reduce las complicaciones y las hospitalizaciones, incluidos los ingresos a las unidades de cuidados intensivos.

Hemos elaborado este documento de consenso con el objeto de diseñar un esquema de vacunación pragmático, accesible y estandarizado del adulto, según categoria de riesgo y edad, sobre la base de la evidencia disponble de vacunas disponibles y nuevas vacunas habiendo utilizado el tercer consenso de la Sociedad Paraguaya de Infectología del 2019 como base para las recomendaciones finales.

Palabras claves

Vacunas, Inmunización, Programas de inmunización, Factores de Riesgo.

Summary

Vaccines prevent millions of deaths each year, and their efficacy and safety have been widely established. In economic terms, vaccination is one of the most cost-effective health interventions, generating significant cost savings and long-term economic growth. Adult vaccination has been shown to decrease morbidity and mortality associated with preventable infectious diseases and to reducing complications and hospitalizations, including intensive care units.

We have prepared this consensus document in order to design a pragmatic, accessible and standardized vaccination scheme for adults, according to risk category and age, based on the available evidence of available vaccines and new vaccines, having used the third consensus of the Paraguayan Infectious Diseases Society of 2019 as a basis for the final recommendations.

Key Words

Vaccines, Immunization, Immunization Programs, Risk Factors.

Introducción

Las vacunas previenen alrededor de 6 millones de muertes cada año[1] y su eficacia y seguridad han sido ampliamente establecidas[2]. En términos económicos, la vacunación es una de las intervenciones sanitarias más costo efectivas, generando un importante ahorro de costes y crecimiento económico que supone a largo plazo[1].

La inmunización en adultos mayores es un componente importante de la medicina preventiva y tiene como objetivo prevenir enfermedades infecciosas como la influenza y la enfermedad neumocócica (p. ej., neumonía, otitis, sinusitis). Se ha demostrado que la vacunación de adultos disminuye la morbilidad y la mortalidad asociadas a enfermedades infecciosas prevenibles reduciendo las complicaciones y las hospitalizaciones, incluidos los ingresos a la unidad de cuidados intensivos. Aunque la inmunización en niños está bien establecida en la mayoría de los países, las tasas de cobertura para las vacunas de rutina en adultos siguen siendo bajas[3]. El éxito de las campañas de vacunación infantil fue debido a que mejoró la vida cotidiana y ganó el apoyo público, ya que la incidencia de enfermedades que anteriormente eran responsables de una mortalidad y morbilidad masivas disminuyó drásticamente[4].

El panorama de la inmunización es diverso, muchas vacunas están destinadas a prevenir la infección, otras principalmente a prevenir enfermedades. Se ha demostrado la prevención completa de la infección persistente de tipo vacunal con la vacuna contra el virus del papiloma humano. Tal protección se denomina “inmunidad esterilizante”. La inmunidad esterilizante puede disminuir a largo plazo, pero la protección contra la enfermedad suele persistir porque la memoria inmunitaria minimiza las consecuencias de la infección. Las vacunas eficaces no solo protegen a los inmunizados, sino que también pueden reducir la enfermedad entre las personas no inmunizadas de la comunidad mediante efectos indirectos o protección colectiva.

Muchos países industrializados han implementado políticas de inmunización de rutina para adultos mayores, pero estrategias similares no se han implementado ampliamente en países de ingresos bajos y medianos. En marzo de 2017, la Organización Mundial de la Salud convocó una reunión para identificar políticas y actividades para promover el acceso a la vacunación de adultos mayores, específicamente en países de ingresos bajos y medianos y cuyo objetivo fue revisar las políticas sobre inmunización de adultos, discutir el desempeño de las vacunas en este grupo y revisar la cartera de vacunas en desarrollo que podrían ser beneficiosas para adultos y adultos mayores en el futuro[5].

La carga económica que ejercen las enfermedades infecciosas sobre los sistemas de salud y la sociedad en su conjunto es significativo. Se estima que en 2010, cuatro de las principales enfermedades prevenibles mediante vacunación (influenza, enfermedad neumocócica, herpes zóster y tos ferina) generaron costos de atención médica en los Estados Unidos de alrededor de $15 mil millones[6]. Otro estudio estima que solo las hospitalizaciones por influenza le cuestan al sistema de atención médica de los EE. UU. alrededor de $8.3 mil millones al año[7].

La pandemia de COVID19 ha puesto de manifiesto el daño que pueden ocasionar las enfermedades infecciosas, especialmente en adultos y pacientes con comorbilidades. Aunque todos los grupos etarios corren riesgo de contraer la infección, los adultos mayores están condicionados a mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa debido a los cambios inmunológicos relacionados con la edad y a las enfermedades subyacentes[8]

Las hospitalizaciones, los tratamientos médicos y la pérdida de productividad debido a enfermedades infecciosas podrían reducirse sustancialmente mejorando las tasas de vacunación de adultos. Reconociendo esto, debemos intensificar los esfuerzos para desarrollar estrategias y campañas destinadas a aumentar la conciencia, la educación y el acceso a las vacunas para adultos.

El objetivo de este documento de consenso es elaborar un esquema de vacunación pragmático y estandarizado del adulto, según categoria de riesgo y edad, sobre la base de la evidencia disponible de vacunas accesibles y nuevas vacunas habiendo utilizado el tercer consenso de la Sociedad Paraguaya de Infectología del 2019 como base para las recomendaciones finales.

Metodología del consenso

Se conformó un equipo multidisciplinario con expertos 17 sociedades médicas científicas clínicas y quirúrgicas, dividos en 6 grupos, basado en poblaciones de riesgo del paciente adulto.

Luego de una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos a fin de identificar la mejor evidencia disponible se remitieron los materiales a los representantes de las sociedades científicas para posteriormente elaborar las recomendaciones.

El documento se sometió a revisión interna por parte de la Sociedad Paraguaya de Infectología.

Consideraciones generales sobre la administración de vacunas.

1. Momento del inicio de la inmunización.

Siempre que sea possible iniciar la vacunación en la primera consulta con el médico de cabecera, independientemente de la causa que motive la consulta, ya sea para un control, para reposición de medicamentos, a excepción de una enfermedad febril aguda.

2. Tipos de vacunas

a. Vacunas hecha con microorganismos vivos atenuados

Los microorganismos contenidos en estas vacunas (virus o bacterias) se inactivan por métodos físicos o químicos. La respuesta inmunitaria suele ser menos potente que con las anteriores, por lo que, además de precisar de varias dosis, suelen asociarse a adyuvantes que potencian su inmunogenicidad.

Ejemplos:

Bacilo Calmette Guerin (BCG)
Sarampión, rubéola, parotiditis (SPR)
Sarampión, rubeola (SR)
Antipoliomielítica Sabin
Fiebre amarilla
Dengue (Denvaxia®)
Varicela
Rotavirus

b. Vacunas inactivadas

Se obtienen mediante pases sucesivos del microorganismo por medios de cultivo, hasta conseguir una reducción de su virulencia, pero conservando su capacidad inmunógena. Tras su administración, el microorganismo produce una infección casi siempre inaparente, que genera una respuesta inmunitaria similar a la que hubiese producido la infección natural (humoral y celular). Suele ser suficiente la administración de una sola dosis de las mismas para proteger de por vida, salvo las administradas por vía oral, aunque normalmente se recomienda una segunda dosis para corregir posibles fallos primarios de vacunación

Ejemplos:

Hepatitis A
Antigripal
Rabia
Hepatitis B
Virus del papiloma humano
Vacuna anti COVID19
Difteria
Tétanos
Tosferina acellular
Haemophilus influenzae tipo b
Meningococos C y ACWY
Neumococo 10, 13, 15 y 20 valentes
Cólera oral
Fiebre tifoidea parenteral
Meningococo B
Poliomielitis inyectable

3. Coadministración de vacunas

La administración simultánea de vacunas se define como la administración de más de un preparado vacunal en una misma visita médica, en áreas anatómicas distintas y no mezcladas en una misma jeringa.

La administración simultánea de vacunas es recomendable para asegurar el cumplimiento de un calendario de vacunaciones o conformar estrategias vacunales aceleradas, como las pautas de rescate o ante viajes internacionales inminentes.

Se puede administrar de manera concomitante: dos vacunas inactivadas, una vacuna inactivada y una vacuna atenuada. Se debe esperar un intérvalo de 4 semanas para aplicar dos vacunas atenuadas.

No deben darse simultáneamente formulaciones vacunales distintas frente a una misma enfermedad, como la PCV13 y la PPSV 23. Si esto ocurriera, debería readministrarse la PCV13 tras un intervalo mínimo de 8 semanas.

No debería administrarse concomitantemente la vacuna MenACWY - D (Menactra) con la PCV13, al favorecer una reducción de la respuesta inmune vacunal a varios serotipos neumocócicos. Para evitarlo, deberían espaciarse un mínimo de 28 días y administrar en primer lugar la PCV13([10,11)].

4. Contraindicaciones

Antecedente de reacción alérgica anafiláctica posterior a una dosis previa de la vacuna o frente a alguno de sus componentes (especialmente la proteína del huevo).

Un historial de síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas posteriores a una dosis previa de cualquier tipo de vacuna contra la influenza se considera una precaución para la vacunación contra la influenza. Las personas que no tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones graves por la influenza y que se sabe que han experimentado GBS dentro de las 6 semanas posteriores a una vacunación anterior contra la influenza, no deben vacunarse. Como alternativa a la vacunación, se podría considerar el uso de quimioprofilaxis antiviral contra la influenza para estas personas.

Se debe tener precaución ante enfermedades agudas graves con fiebre, y postergar la vacunación hasta su resolución. Sin embargo, los cuadros agudos benignos, como rinitis, tos, catarro o diarrea no requieren que se postergue la vacunación.

5. Vacunación en pacientes anticoagulados.

En pacientes anticoagulados, la aplicación de la vacuna es segura cuando se emplea la región deltoidea, por vía intramuscular, resulta imprescindible asegurarse de que los pacientes se encuentren en los valores de anticoagulación recomendados (quienes reciban antagonistas de la vitamina K). Además, se deberá realizar compresión más prolongada para asegurar la hemostasia[12].

6. Factores de riesgo para infección por *Haemophillus influenzae b.*

a. Asplenia anatómica o funcional incluida la enfermedad de células falciformes
b. Trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT)

7. Factores de riesgo para infección por meningococo

a. Asplenia anatómica o funcional (incluida la enfermedad de células falciformes), infección por VIH, deficiencia persistente del componente del complemento, uso de inhibidores del complemento (p. ej., eculizumab, ravulizumab)
b. Viajes a países con enfermedad meningocócica hiperendémica o epidémica, o microbiólogos expuestos habitualmente a Neisseria meningitidis
c. Estudiantes universitarios de primer año que viven en viviendas residenciales (si no se vacunaron previamente a los 16 años o más) o reclutas militares.
d. En un entorno de brote (p. ej., en entornos comunitarios u organizacionales y entre hombres que tienen sexo con hombres).

8. Factores de riesgo para infección por el virus de la hepatitis B.

a. Recién nacidos de madres con hepatitis B

b. Personas nacidas en países donde la hepatitis B es común.

c. Personas con hepatitis C
d. Personas que han estado encarceladas
e. Personas que se inyectan drogas o comparten agujas, jeringas y otros tipos de equipos para drogas.
f. Parejas sexuales de personas con hepatitis B
g. Personas que tienen infecciones de transmisión sexual.
h. Personas con infección por VIH
i. Hombres que tienen sexo con hombres
j. Personas que viven con alguien que tiene hepatitis B
k. Trabajadores de la salud y seguridad pública expuestos a sangre en el trabajo personas en diálisis
l. Personas que tienen niveles elevados de ciertas enzimas hepáticas[13]

Recomendaciones según categoría de riesgo

Se han elaborado las recomendaciones de vacunación de acuerdo a las 9 categorías de riesgo, consignando las dosis necesarias, los intervalos entre cada una de ellas y también las vacunas con indicación condicional y vacunas contraindicadas[14-31].

1. **Recomendaciones en mayores de 60 años y menores de 60 años con comorbilidades**
2. **Recomendaciones en personal de salud**
3. **Recomendaciones en asplenia**
4. **Recomendaciones en embarazadas**
5. **Recomendaciones en pacientes reumatológicos**
6. **Recomendaciones en trasplantados de órganos sólidos**
7. **Recomendaciones en trasplantados de progenitores hematopoyéticos**
8. **Recomendaciones en pacientes oncohematológicos**
9. **Recomendaciones en pacientes con VIH**

1. Recomendaciones de vacunación en mayores de 60 años y menores de 60 años con comorbilidades.

VACUNA	19 a 64 años	≥ 65 años
Vacuna Covid-19 ARNm bivalente	No vacunados 3 dosis. Intervalo: 0, 1, 2 meses Antecedente de 1 dosis de vacuna monovalente: 2 dosis Intervalos: 0, 1 mes Antecedente de 2 y 3 dosis de vacuna monovalente: 1 dosis	
Influenza tetravalente	Aplicar 1 dosis anual	
Antineumocócica (PCV13, PPSV23)	Aplicar PCV 13, luego de 8 semanas PPSV 23. Si recibió PPSV 23, aplicar luego de 1 año la PCV 13. Refuerzo a los 5 años con una dosis PPSV 23.	
Tétanos, difteria, pertusis (Td / Tdpa)	Aplicar 1 dosis de Tdpa, luego booster con Td/Tdpa cada 10 años. Esquema desconocido: 3 dosis. Intérvalo: 0, 1, 6 a 12 meses. Incluir Tdpa en uno de ellos. En heridas contamindas: aplicar Tdpa si pasaron 5 años de la última dosis. En heridas limpias: aplicar Tdpa si pasaron 10 años de la ultima dosis.	
Meningococo MenACWY	Si existe factores de riesgo adicionales. Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses.	
Haemophilus Influenzae b	Si existe factores de riesgo adicionales. Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses.	
Hepatitis A	Aplicar 2 dosis. Intervalo: 0, 6 meses. En pacientes con serología (HAV IgG) negativa.	

1. Recomendaciones de vacunación en mayores de 60 años y menores de 60 años con comorbilidades.

VACUNA	19 a 64 años	≥ 65 años
Hepatitis B	Aplicar 3 dosis. Intérvalo; 0,1, 6 meses. Control serológico a los 30 – 60 días (Anti HBs), si resultado ≤10mUI/ml repetir esquema de 3 dosis. Indicar doble dosis (40ug/IM) en IRC.	
Virus del Papiloma Humano (HPV)	Aplicar 3 dosis. Intérvalo: 0, 1, 6 meses Adultos hasta los 45 años.	CONTRAINDICADA
Herpes Zóster Inactivada (ShingrixR)	Aplicar 2 dosis Intervalo; 0, 2 meses	
Fiebre Amarilla	Aplicar 1 dosis de por vida.	CONTRAINDICADA
Dengue	CONTRAINDICADA	CONTRAINDICADA
Varicela	En seronegativos, aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses.	CONTRAINDICADA
Papera, sarampión, rubéola (SPR)	Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 1 meses. Nacidos antes de 1957 se considera inmunizados.	CONTRAINDICADA

2. Recomendaciones de vacunación en personal de salud

Vacuna Covid-19 ARNm bivalente	Aplicar 1 dosis
Influenza tetravalente	Aplicar 1 dosis anual
Tétanos, difteria, pertussis (Td / Tdpa)	Esquema completo: 1 dosis Tdpa. Refuerzo Td o Tdpa cada 10 años. Esquema incompleto o desconocido: 3 dosis de Td a los 0, 1, 6 a 12 meses. Incluir Tdpa en uno de ellos. En heridas contaminadas: aplicar Tdpa si pasaron 5 años de la última dosis. En heridas limpias: aplicar Tdpa si pasaron 10 años de la ultima dosis
Meningococo MenACWY	Aplicar 1 dosis a personal de laboratorio de microbiología.
Hepatitis B	Aplicar 3 dosis. Intérvalo: 0, 1, 6 meses.
Varicela	En seronegativos, aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 1 meses
Papera, sarampión, rubéola (SPR)	En ausencia de inmunidad aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 1 mes. Nacidos antes de 1957 se considera inmunizados.
Antineumocócica (PCV13, PPSV23)	Aplicar PCV 13, luego de 8 semanas PPSV 23. Si recibió PPSV 23, aplicar luego de 1 año la PCV 13. Refuerzo a los 5 años con una dosis PPSV 23.

3. Recomendaciones de vacunación en pacientes con asplenia

Incluyendo esplenectomía electiva y deficiencia persistente de los componentes del complemento.

VACUNA	DOSIS
Vacuna Covid-19 ARNm bivalente	No vacunados 3 dosis. Intervalo: 0, 1, 2 meses Antecedente de 1 dosis de vacuna monovalente: 2 dosis Intervalos: 0, 1 mes Antecedente de 2 y 3 dosis de vacuna monovalente: 1 dosis
Influenza tetravalente	Aplicar 1 dosis anual
Antineumocócica (PCV13, PPSV23)	Aplicar PCV 13, luego de 8 semanas PPSV 23. Si recibió PPSV 23, aplicar luego de 1 año la PCV 13. Refuerzo a los 5 años con una dosis PPSV 23.
Meningococo MenACWY	Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses.
Haemophilus Influenzae b	Aplicar 3 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses

Indicar las vacunas preferentemente 14 días antes de la cirugía en caso de esplenectomía electiva.
En caso de esplenectomía de urgencias se aplicará la dosis 14 días después de la cirugía.

4. Recomendaciones de vacunación en embarazadas

Vacuna Covid-19 ARNm bivalente	Aplicar 1 dosis Indicada en cualquier trimestre del embarazo luego de las 12 semanas de gestación (1).
Influenza tetravalente	Aplicar 1 dosis anual Indicada en cualquier trimestre del embarazo.
Tétanos, difteria, pertussis (Td / Tdpa)	Aplicar 1 dosis de Tdpa en cada embarazo. Esquema completo: 1 dosis Tdpa a las 27 a 36 semanas de gestación, riesgo de prematurez aplicar a las 20 semanas de gestación. Esquema incomplete o desconocido: 3 dosis de Td a los 0, 1, 6 a 12 meses. Incluir Tdpa en uno de ellos. Anexo (2)
Meningococo MenACWY	Considerar sólo si existen factores de riesgo o en casos de brotes. Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses.
Hepatitis A	Considerar sólo si existen factores de riesgo o en casos de brotes. Apicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 6 meses.
Hepatitis B	Aplicar 3 dosis en seronegativas con factores de riesgo. Intérvalo: 0, 1, 6 meses.
Fiebre Amarilla	CONTRAINDICADA.
Haemophilus Influenzae b	CONTRAINDICADA
Dengue	CONTRAINDICADA
Varicela	CONTRAINDICADA
Virus del Papiloma Humano (HPV)	CONTRAINDICADA
Herpes Zóster	CONTRAINDICADA
Papera, sarampión, rubéola (SPR)	CONTRAINDICADA
Antineumocócica (PCV13, PPSV23)	NO RECOMENDADA

(1) Vacuna Covid -19: las gestantes con comorbilidades presentan mayor riesgo de complicaciones. Indicar la vacunación después de 4 a 8 semanas de una infección por COVID19.
La lactancia no es una contraindicación.
Se puede realizar coadministración con la vacuna anrigripal y Td/Tdpa en diferentes sitios de aplicación.
(2) Vacuna Td/Tdpa: mujeres que no recibieron durante el embarazo, indicar Tdpa en el período posparto inmediato. Cuidadores y contactos de recién nacidos: 1 dosis de Tdpa.

5. Recomendaciones de vacunación en pacientes reumatológicos

Vacuna Covid-19 ARNm bivalente	No vacunados 3 dosis. Intervalo: 0,1,2 meses Antecedente de 1 dosis de vacuna monovalente: 2 dosis Intervalos: 0,1 Antecedente de 2 y 3 dosis de vacuna monovalente: 1 dosis
Influenza tetravalente	Aplicar 1 dosis anual
Antineumocócica (PCV13, PPSV23)	Aplicar PCV 13, luego de 8 semanas PPSV 23. Si recibió PPSV 23, aplicar luego de 1 año la PCV 13. Refuerzo a los 5 años con una dosis PPSV 23
Tétanos, difteria, pertusis (Tdpa/Td)	Aplicar 1 dosis de Tdpa, luego booster con Td/Tdpa cada 10 años. Esquema desconocido: 3 dosis. Esquema 0, 1, 6 a 12. Incluir Tdpa en uno de ellos. En heridas contaminadas: aplicar Tdpa si pasaron 5 años de la última dosis. En heridas limpias: aplicar Tdpa si pasaron 10 años de la ultima dosis.
Meningococo MenACWY	Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses. Considerar si presenta factores de riesgo o en casos de brotes.
Hepatitis A	Aplicar 2 dosis si HAV IgG negativo. Intérvalo: 0, 6 meses. Considerar si existen factores de riesgo o en casos de brotes.
Hepatitis B	Aplicar doble dosis 40ug/IM. Intérvalo: 0, 1, 6 meses. Control serológico a los 30 – 60 días (Anti HBs), si resultado ≤10mUI/ml repetir esquema de 3 dosis.
Fiebre Amarilla	CONTRAINDICADA. Ante exposición en zonas endémicas, valorar su aplicación si ha recibido previamente.
Haemophilus Influenzae b	Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 6 meses.
Dengue	CONTRAINDICADA
Varicela	CONTRAINDICADA
Virus del Papiloma Humano (HPV)	Aplicar 3 dosis. Intérvalo: 0, 1, 6 meses Adultos hasta 45 años.
Herpes Zóster	Vacuna recombinante (ShingrixR): esquema 0,2 meses. Vacuna a virus vivos atenuados (ZostavaxR): contraindicada.
Sarampión, Papera, Rubéola (SPR) **Sarampión, Rubeola (SR)**	CONTRAINDICADA

6. Recomendaciones de vacunación en trasplantados de órgano sólido

Vacuna Covid-19 ARNm bivalente	No vacunados 3 dosis. Intervalo: 0,1,2 meses Antecedente de 1 dosis de vacuna monovalente: 2 dosis Intervalos: 0,1 Antecedente de 2 y 3 dosis de vacuna monovalente: 1 dosis
Influenza tetravalente	Aplicar 1 dosis anual
Antineumocócica (PCV13, PPSV23)	Aplicar PCV 13, luego de 8 semanas PPSV 23. Si recibió PPSV 23, aplicar luego de 1 año la PCV 13. Refuerzo a los 5 años con una dosis PPSV 23
Tétanos, difteria, pertusis (Td / Tdpa)	Aplicar 1 dosis de Tdpa, luego booster con Td/Tdpa cada 10 años. Esquema desconocido: 3 dosis. Intérvalo: 0, 1, 6 a 12 meses. Incluir Tdpa en uno de ellos. En heridas contaminadas: aplicar Tdpa si pasaron 5 años de la última dosis. En heridas limpias: aplicar Tdpa si pasaron 10 años de la ultima dosis.
Meningococo MenACWY	Aplicar 2 dosis si presenta factores de riesgo Intérvalo: 0, 2 meses.
Hepatitis A	Aplicar 3 dosis pretransplante o 6 meses post transplante Intérvalo: 0, 6, 12meses.
Hepatitis B	Aplicar 3 dosis pretrasplante. Intérvalo; 0,1, 6 meses. Post trasplante: 4 dosis. Intérvalo: 0, 1, 2, 6 meses. Control serológico a los 30 – 60 días (Anti HBs), si resultado ≤10mUI/ml repetir esquema de 3 o 4 dosis. Indicar doble dosis (40ug/IM) en ambos casos.
Fiebre Amarilla	CONTRAINDICADA.
Haemophilus Influenzae b	Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses.
Dengue	CONTRAINDICADA
Varicela	CONTRAINDICADA. En casos de exposición se indica inmunoglobulina antes de los 10 días. Dosis: Ig polivalente intravenosa 400 mg/kg Ig polivalente intramuscular 100-200 mg/kg (0,6-1,2 ml/kg) Dosis máxima 20 ml o 3200 mg Ig hiperinmune intramuscular (VariZig) 125 unidades por cada 10 kg (máximo 625 UI) (mínimo 125 UI) Ig hiperinmune intravenosa (Varitect) 25 UI/Kg (1ml/kg) Ig Antivaricela Zoster intramuscular (VZIG-GCC) más de 40 kilos: 625 UI
Virus del Papiloma Humano (HPV)	Aplicar 3 dosis. Intérvalo: 0, 1, 6 meses Adultos hasta los 45 años, 6 meses después del trasplante.
Herpes Zoster Inactivada (ShingrixR)	Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses. Antes del trasplante o 6 a 12 meses después del trasplante.
Sarampión, Papera, Rubéola (SPR)	CONTRAINDICADA

7. Recomendaciones de vacunación en trasplantados de progenitores hematopoyéticos

VACUNA	TIEMPO POSTRASPLATE	DOSIS
Vacuna Covid-19 ARNm bivalente	3 – 6 meses	No vacunados 3 dosis. Intervalo: 0, 1, 2 meses Antecedente de 1 dosis de vacuna monovalente: 2 dosis Intervalos: 0, 1 mes Antecedente de 2 y 3 dosis de vacuna monovalente: 1 dosis
Influenza tetravalente	4- 6 meses	Aplicar 1 dosis anual
Antineumocócica (PCV13, PPSV23)	6-12 meses	Aplicar 3 dosis de PCV13 con intérvalo de 1 mes entre cada una, luego de 12 semanas de la última aplicar una dosis de PPSV23. EICH crónico 4 dosis PVC13 con intervalo de 1 mes entre ellas.
Tétanos, difteria, pertusis (Td/Tdpa)	6 – 12 meses	Aplicar 1 dosis de Tdpa, luego booster con Td/Tdpa cada 10 años. Esquema desconocido: 3 dosis. Intérvalo: 0, 1, 6 a 12 meses. Incluir Tdpa en uno de ellos. En heridas contaminadas: aplicar Tdpa si pasaron 5 años de la última dosis. En heridas limpias: aplicar Tdpa si pasaron 10 años de la ultima dosis
Meningococo MenACWY	6 – 12 meses	Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses. Considerar si existen factores de riesgo o en casos de brotes epidémicos.
Hepatitis A	6 – 12 meses	Aplicar 2 dosis. Intervalo: 0, 6 meses. Considerar si existen factores de riesgo o en casos de brotes.
Hepatitis B	6 – 12 meses	Aplicar 3 dosis pretrasplante. Intérvalo; 0,1, 6 meses. Post trasplante: 3 dosis. Intérvalo: 0, 1, 6 meses. Control serológico a los 30 – 60 días (Anti HBs), si resultado ≤10mUI/ml repetir esquema de 3 dosis. Indicar doble dosis (40ug/IM) en todos casos.
Fiebre Amarilla		CONTRAINDICADA.
Haemophilus Influenzae b	6 – 12 meses	Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses. Considerar si presenta factores de riesgo.
Dengue		CONTRAINDICADA
Varicela		CONTRAINDICADA
Virus del Papiloma Humano (HPV)	6- 12 meses	Aplicar 3 dosis. Intérvalo: 0, 1, 6 meses Adultos hasta los 45 años
Herpes Zóster Inactivada (ShingrixR)	6 – 12 meses	Aplicar 2 dosis Intervalo; 0, 2 meses
Papera, sarampión, rubéola (SPR)	6 – 12 meses	CONTRAINDICADA

8. Recomendaciones de vacunación en pacientes oncohematológicos

VACUNA	DOSIS
Vacuna Covid-19 ARNm bivalente	No vacunados 3 dosis. Intervalo: 0, 1, 2 meses Antecedente de 1 dosis de vacuna monovalente: 2 dosis Intervalos: 0, 1 mes Antecedente de 2 y 3 dosis de vacuna monovalente: 1 dosis
Influenza tetravalente	Aplicar 1 dosis anual Indicar 2 semanas antes o 4 semanas después de la quimioterapia. Vacunar a contactos domiciliarios
Antineumocócica (PCV13, PPSV23)	Aplicar PCV 13, luego de 8 semanas PPSV 23. Si recibió PPSV 23, aplicar luego de 1 año la PCV 13. Refuerzo a los 5 años con una dosis PPSV 23.
Tétanos, difteria, pertusis (Td/Tdpa)	Aplicar 1 dosis de Tdpa, luego booster con Td/Tdpa cada 10 años. Esquema desconocido: 3 dosis. Intérvalo: 0, 1, 6 a 12 meses. Incluir Tdpa en uno de ellos. En heridas contaminadas: aplicar Tdpa si pasaron 5 años de la última dosis. En heridas limpias: aplicar Tdpa si pasaron 10 años de la ultima dosis.
Meningococo MenACWY	Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses. Considerar si existen factores de riesgo o en casos de brotes epidémicos.
Hepatitis A	Aplicar 2 dosis. Intervalo: 0, 6 meses. Considerar si existen factores de riesgo o en casos de brotes.
Hepatitis B	Aplicar 3 dosis. Intérvalo; 0,1, 6 meses. Control serológico a los 30 – 60 días (Anti HBs), si resultado ≤10mUI/ml repetir esquema de 3 dosis. Indicar doble dosis (40ug/IM) en todos casos.
Fiebre Amarilla	CONTRAINDICADA.
Haemophilus Influenzae b	Aplicar 3 dosis. Intérvalo: 0, 6, 12 meses
Dengue	CONTRAINDICADA
Varicela	CONTRAINDICADA
Virus del Papiloma Humano (HPV)	Aplicar 3 dosis. Intérvalo: 0, 1, 6 meses Adultos hasta los 45 años
Herpes Zóster Inactivada (ShingrixR)	Aplicar 2 dosis Intervalo; 0, 2 meses
Papera, sarampión, rubéola (SPR)	CONTRAINDICADA

9. Recomendaciones de vacunación en pacientes con VIH

VACUNA	CD4 ≤ 200	CD4 ≥ 200
Vacuna Covid-19 ARNm bivalente	No vacunados 3 dosis. Intervalo: 0, 1, 2 meses Antecedente de 1 dosis de vacuna monovalente: 2 dosis Intervalos: 0, 1 mes Antecedente de 2 y 3 dosis de vacuna monovalente: 1 dosis	
Influenza tetravalente	Aplicar 1 dosis anual	
Antineumocócica (PCV13, PPSV23)	Aplicar PCV 13, luego de 8 semanas PPSV 23. Si recibió PPSV 23, aplicar luego de 1 año la PCV 13. Refuerzo a los 5 años con una dosis PPSV 23.	
Tétanos, difteria, pertusis (Td /Tdpa)	Aplicar 1 dosis de Tdpa, luego booster con Td/Tdpa cada 10 años. Esquema desconocido: 3 dosis. Intérvalo: 0, 1, 6 a 12 meses. Incluir Tdpa en uno de ellos. En heridas contamindas: aplicar Tdpa si pasaron 5 años de la última dosis. En heridas limpias: aplicar Tdpa si pasaron 10 años de la ultima dosis.	
Meningococo MenACWY	Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses.	
Hepatitis A	Aplicar 2 dosis. Intervalo: 0, 6 meses. En pacientes con serología (HAV IgG) negativa	
Hepatitis B	Aplicar 3 dosis. Intérvalo; 0,1, 6 meses. Control serológico a los 30 – 60 días (Anti HBs), si resultado ≤10mUI/ml repetir esquema de 3 dosis. Indicar doble dosis (40ug/IM) en todos casos.	
Haemophilus Influenzae b	Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses	
Virus del Papiloma Humano (HPV)	Aplicar 3 dosis. Intérvalo: 0, 1, 6 meses Adultos hasta los 45 años	
Herpes Zóster Inactivada (ShingrixR)	Aplicar 2 dosis Intervalo; 0, 2 meses	
Fiebre Amarilla	CONTRAINDICADA	Aplicar 1 dosis de por vida.
Dengue	CONTRAINDICADA	CONTRAINDICADA
Varicela	CONTRAINDICADA	En seronegativos, aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 2 meses
Papera, sarampión, rubéola (SPR)	CONTRAINDICADA	Aplicar 2 dosis. Intérvalo: 0, 1 meses

Abreviaciones

ARNm: ácido ribonucleico mensajero.
BCG: bacilo de Calmette-Guérin.
COVID19: enfermedad respiratoria causada por el coronavirus SARS-CoV2.
Hib: Haemophillus influenzae b
MenACWY-D: vacuna antimeningocócica contra los serogrupos A, C, W e Y.
PCV13: vacuna neumocócica conjugada 13 valente.
PPSV: vacuna neumocócica polisacárida 23 valente.
SPR: sarampión, papera, rubeola.
SR: sarampión, rubeola.
Td: tétanos, difteria.
Tdpa: tétanos, difteria, pertussis acelular.
VIH: virus de la inmunodeficiencia adquirida.

Bibliografía

1. Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. Bull. World Health Organ. 2008; 86: 140–146. doi: 10.2471/BLT.07.040089.

2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book.

3. Arriola C, Garg S, Anderson EJ, Ryan PA, George A, Zansky SM, et al. Influenza vaccination modifies disease severity among community-dwelling adults hospitalized with influenza. Clin Infect Dis. 2017;65(8):1289–10. doi:10.1093/cid/cix468.

4. Rodrigues CMC, Plotkin SA. Impact of vaccines; health, economic and social perspectives. Front. Microbiol. 2020; 11: 1526. doi: 10.3389/fmicb.2020.01526.

5. Aguado M T, Barratt J, Beard JR, Blomberg BB, Chen WH, Hickling J, et al. Report on WHO meeting on immunization in older adults: Geneva, Switzerland, 22–23 March 2017. Vaccine. 2018; 36: 921–931. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.029.

6. McLaughlin JM, McGinnis J, Tan L, Mercatante A, Fortuna J. Estimated Human and Economic Burden of Four Major Adult Vaccine-preventable Diseases in the United States, 2010. Journal of Primary Prevention.

7. Molinari NA, Ortega-Sánchez, Messonnier ML, Thompson WW, Worley PM, Weintraub E, Bridges CB. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. Vaccine 2007; 25:5086-96; PMID:17544181

8. Sánchez Messonnier ML, Thompson WW, Wortley PM, Weintraub E, Bridges CB. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. Vaccine 2007; 25:5086-96; PMID:17544181

9. Cocuzzo B, Wrench A, O'Malley C. Effects of COVID-19 on Older Adults: Physical, Mental, Emotional, Social, and Financial Problems Seen and Unseen. Cureus. 2022 Sep 23;14(9): e29493. doi: 10.7759/cureus.29493.

10. Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones sobre vacunas. Actualización 2019. Vacunas. Disponible en: https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/797-recomendaciones-sobre-vacunas-actualizacion-2019. Accedido el 27 de junio de 2023.

11. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Coadministración de las vacunas entre sí y con otros productos biológicos. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; abr/2023 [consultado el 27 de junio del 2023]. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-2.

12. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Inmunizaciones en Adultos con Cardiopatías. Área de Consensos y Normas. 2022. Disponible en: https://www.sac.org.ar/images/archivos/consensos/2022/consenso_inmunizaciones_adultos_cardiopatias_2022.pdf. Accedido el 11 de marzo del 2023.

13. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2023. Available from:. Disponible en ACIP Vaccine Recommendations and Schedules | CDC. Accedido el 11 de marzo del 2023.

14. Sociedad Paraguaya de Infectología. Inmunización de Adultos. III Consenso de Vacunas. Disponible en: https://www.spi.org.py/2022/06/14/%EF%BF%BCinmunizacion-en-adultos-iii-consenso/. Accedido el 11 de marzo del 2023.

15. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais – 2022-2023. 2022. Disponible en: https://sbim.org.br/calendarios-de-vacinacao. Accedido el 27 de junio del 2023.

16. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO SBIm ADULTO - Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2022/2023. 2022. Disponible en: https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-adulto.pdf . Accedido el 27 de junio del 2023.

17. Immunization Action Coalition. Vaccinations for Adults with Diabetes. 2023. Disponible en https://www.immunize.org/catg.d/p4043.pdf . Accedido el 11 de marzo del 2023.

18. Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones sobre vacunas - Actualización 2019. 2019. Disponible en https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/797-recomendaciones-sobre-vacunas-actualizacion-2019. Accedido el 11 de marzo del 2023.

19. Cosentino V, Larroude MS, Schneeberger E, (SADI) G de expertos de la SA de I, Nacinovich F. Consenso de recomendaciones de vacunas en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes. Rev. Argent. Reumatol. 2023;33(1Sup):1 Disponible en: https://ojs.reumatologia.org.ar/index.php/revistaSAR/article/view/614. Accedido el 11 de marzo del 2023.

20. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). Guía de vacunación en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales. 2022. Disponible en https://www.sempspgs.es/es/-7-Prevencion-de-la-enfermedad-a-nivel-individual/113-Guia-de-vacunacion-en-pacientes-tratados-con-anticuerpos-monoclonales.htm . Accedido el 11 de marzo del 2023.

21. Podoswa-Ozerkovsky N, Amaya-Guerra M, Barba-Gómez JF, Estrada-Aguilar L, Gómez-Flores M, Lopeztello-Santillán AL, et al . Recomendaciones de expertos para el tratamiento biológico en pacientes con psoriasis. Gac. Méd. Méx [revista en la Internet]. 2020 Oct [citado 2023 Jul 03] ; 156(5): 454-462. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016- 38132020000500454&lng=es.

22. Society for Women's Health Research (SWHR). COVID-19 Vaccination if You ArePregnant or Breastfeeding, Accedido el 11 de marzo del 2023. 2023. Disponible en: https://swhr.org/swhr_resource/covid-19- vaccination-if-you-are-pregnant-or-breastfeeding/

23. Miller P, Patel SR, Skiner R, Dignan F, Richter A, Jeffery K, et al. Joint consensus statement on the vaccination of adult and paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients: Prepared on behalf of the British society of blood and marrow transplantation and cellular therapy (BSBMTCT), the Children's cancer and Leukaemia Group (CCLG), and British Infection Association (BIA). The Journal of infection, 2023; 86(1), 1–8. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.11.005

24. Mittelman M. Getting the COVID-19 vaccine as a transplant patient. BMJ Evidence- Based Medicine 2022; 27: 149–150.

25. Danziger-Isakov L, Kumar D, AST ID Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. Clinical transplantation, 2019; 33(9): e13563. https://doi.org/10.1111/ctr.13563

26. Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. Infectious disease clinics of North America, 2019; 33(2), 593–609. https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.02.007

27. Australian Government Department of Health. Table: Recommendations for Revaccination after Haematopoietic Stem Cell Transplant in Children and Adults. Retrieved July 3, 2023, Accedido el 11 de marzo del 2023. https://immunisationhandbook.health.gov.au/resources/tables/table-recommendations-for-revaccination-after-haematopoietic-stem-cell-transplant-in-children-and-adults#page-history . 2023.

28. UK Government. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). JCVI Statement on a One-Dose Schedule for the Routine HPV Immunisation Programme. Accedido el 11 de marzo del 2023. 5 August 2022. URL: https://www.gov.uk/government/publications/single-dose-of-hpv-vaccine-jcvi-concluding-advice/jcvi-statement-on-a-one-dose-schedule-for-the-routine-hpv-immunisation-programme#conclusions-and-advice

29. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Lineamientos Técnicos y Operativos para Vacuna e Inmunoglobulinas Específicas [Technical and Operational Guidelines for Vaccine and Specific Immunoglobulins] Accedido el 11 de marzo del 2023. March 2023. URL: https://pai.mspbs.gov.py/wp-content/uploads/2023/03/LINEAMIENTOS-TECNICOS-Y-OPERATIVOS-PARA-VACUNA-INMUNOGLOBULINAS-ESPECIFICAS-2.pdf

30. Fajardo E, Caballero-Uribe CV. Vacunación y enfermedades reumáticas: una decisión compartida Consideraciones especiales en pacientes con enfermedades reumáticas [Internet]. Global Rheumatology. 2021; 2. Disponible en https://doi.org/10.46856/grp.26.e079.

31. Maillefert JF, Sibilia J, Toussirot E, Vignon E, Eschard JP, Lorcerie B, et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination, Rheumatology, 1999; 38(10): 978–983. https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.10.978