



Revista *del* **Instituto de
Medicina Tropical**

Asunción - Paraguay



ISSN 1996 - 3696

Diciembre 2014

Volumen 9 - Número 2

© 2014

Revista del Instituto de Medicina Tropical

ISSN 1996 – 3696

Asunción – Paraguay

Tirada semestral

Versión electrónica disponible en:

www.imt.edu.py

<http://scielo.iics.una.py>

<http://www.ins.gov.py/revistas/index.php/revistaimt>

Revista del Instituto de Medicina Tropical (ISSN 1996-3696) es una revista de publicación semestral de distribución libre y gratuita publicada por el Instituto de Medicina Tropical. Número inaugural publicado el 15 de diciembre de 2007. Dirección para correspondencia y suscripción Avda. Venezuela casi Florida. Tel/Fax. (+595 21) 292 164. Asunción – Paraguay.

Foto portada: Instituto de Medicina Tropical.

Los trabajos y opiniones que se publican en la revista son de exclusiva responsabilidad de los autores. La revista se reserva todos los derechos sobre los mismos.

Imagen: *Neisseria meningitidis* <https://zarga.us/image/data/Vaccination/NEISSERIA-MENINGITIDIS.png>

La revista está integrada a **SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ON LINE (SciELO)**. <http://scielo.iics.una.py>

Revista *del* Instituto de Medicina Tropical Asunción - Paraguay

Dr. Oscar Merlo Faella
Director General

Dra. Nidia Mendoza
Directora Médica

Prof. Dr. Antonio H. Arbo Sosa
Editor

Biol. Gabriela Sanabria
Secretaria Técnica de Edición

[COMITÉ EDITORIAL]

- Dr. Gustavo Aguilar.** Universidad Nacional de Asunción. 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. Nidia Cáceres de Mendoza. Instituto de Medicina Tropical
Dr. Carlos Kunzle. Universidad del Pacífico. Instituto de Medicina Tropical
Dra. Dolores Lovera. Universidad Católica Ntra. Sra. de la Asunción. Instituto de Medicina Tropical
Dra. Rosa Mayor. Instituto de Medicina Tropical
Dra. Cristina San Miguel. Universidad Nacional de Asunción. Instituto de Medicina Tropical

[CONSEJO EDITORIAL]

- | | |
|---|--|
| <p>Prof. Dr. Salvador Addario. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción</p> <p>Dr. Nicolás Aguayo. Hospital Nacional de Itagua.</p> <p>Dr. Felix Ayala. Instituto de Medicina Tropical</p> <p>Dr. Eugenio Báez. Instituto de Previsión Social.</p> <p>Prof. Dr. José Bellasai. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción</p> <p>Dr. Enrique Courselles. Academia Nacional de Medicina.</p> <p>Prof. Dra. Ana Campuzano de Rolón. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción</p> <p>Prof. Dr. Esteban Grassi. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción</p> <p>Dr. Adolfo Galeano. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción</p> | <p>Dr. Fernando Hamuy. Universidad de las Naciones Unidas. Instituto de Medicina Tropical.</p> <p>Dr. Julio Manzur. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción</p> <p>Dra. Celia Martínez de Cuellar. Universidad Nacional de Asunción.</p> <p>Dr. Adolfo Morínigo. Instituto de Medicina Tropical</p> <p>Dr. Duillo Núñez. Instituto de Previsión Social.</p> <p>Prof. Dr. Roger Rolón. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción</p> <p>Dra. Gloria Samudio. Hospital Nacional de Itagua</p> <p>Dra. Tania Samudio. Programa Nacional de Control de Enfermedades de Transmisión Sexual.</p> |
|---|--|

Institute of Tropical Medicine

Publication of Institute of Tropical Medicine
Department of Public Health and Social Well-being

Asunción - Paraguay
Vol. 9 December, 2014 N° 2

C O N T E N T

Editorial

- 01 New epidemiological pattern of bacterial meningitis in Paraguay**
Antonio Arbo Sosa

Original Articles

- 03 Applicability Survey of New Classification System for Dengue Clinical Management in Children**
Dra. Dolores Lovera, Prof. Dr. Antonio Arbo
- 09 Changes in the epidemiological pattern and resistance Bacterial Meningitis Acute Bacterial Children in a referral hospital**
Dra. Cinthia Aranda, Dra. Dolores Lovera, Prof. Dr. Antonio Arbo
- 21 Change of β -lactam penicillins to cephalosporins third generation (3G) in the treatment of community acquired pneumonia (CAP) in hospitalized children in a reference center**
Dra. Katia Peralta, Dolores Lovera, Prof. Dr. Antonio Arbo

Clinic case

- 29 Associated Ergotism Protease Inhibitor in immunosuppressed HIV Patient**
Dra. Mirna Cuevas Dra. Aurelia Taboada, Dr. Gustavo Benítez

- 33** Instruction for authors

Revista del Instituto de Medicina Tropical

Publicación del Instituto de Medicina Tropical

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Asunción - Paraguay

Vol. 9 Diciembre 2014 Nº 2

C O N T E N I D O

Editorial

- 01 Nuevo patrón epidemiológico de la meningitis bacteriana en el Paraguay**
Antonio Arbo Sosa

Artículos Originales

- 03 Estudio Prospectivo de la efectividad de Clasificación Dengue 1997 de la OMS para el Manejo Clínico en Niños**
Dra. Dolores Lovera, Prof. Dr. Antonio Arbo
- 10 Cambios en el Patrón Epidemiológico y resistencia Bacteriana de la Meningitis Bacteriana Aguda en Niños en un hospital de referencia**
Dra. Cinthia Aranda, Dra. Dolores Lovera, Prof. Dr. Antonio Arbo
- 21 Cambio de β -lactámicos penicilínicos a cefalosporina de tercera generación (3G) en tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) en niños hospitalizados en un centro de referencia**
Dra. Katia Peralta, Dra. Dolores Lovera, Prof. Dr. Antonio Arbo

Caso Clínico

- 29 Ergotismo Asociado a Inhibidor de Proteasas en Paciente con inmunodepresión por HIV**
Dra. Mirna Cuevas, Dra. Aurelia Taboada, Dr. Gustavo Benítez
- 33 Instrucción para los autores**

Nuevo patrón epidemiológico de la meningitis bacteriana en el Paraguay

New epidemiological pattern of bacterial meningitis in Paraguay

Prof. Dr. Antonio Arbo. Dirección de Investigación y Docencia, Instituto de Medicina Tropical y Universidad Nacional de Asunción.

Hasta principios del presente siglo, la etiología de la meningitis bacteriana aguda en el Paraguay tenía un perfil muy claramente establecido. En los niños menores de 5 años, la mayoría de los casos estaban causados por dos microorganismos, el *Haemophilus influenzae* tipo b y el *Streptococcus pneumoniae* con esporádicos casos de meningitis causados por *Neisseria meningitidis* (1, 2). En niños mayores de 5 años y adolescentes virtualmente la mayoría de los casos eran causados por *S. pneumoniae*, con pocos casos de *H. influenzae* en los niños menores de 10 años (3), y la presencia esporádica de *N. meningitidis*. La introducción de la vacuna anti-*H. influenzae* tipo b en el año 2003 cambió la historia de la meningitis bacteriana en el Paraguay. Luego de un par de años de su introducción, se constató un descenso substancial de los casos de meningitis por *H. influenzae* tipo b, quedando el *S. pneumoniae* como el principal agente etiológico de meningitis bacteriana en niños que pasaron la etapa neonatal, como lo demuestra al trabajo de la Dra. C. Aranda y col. publicado en el presente número de la revista.

Paralelamente al cambio del patrón etiológico se observa un desplazamiento en el grupo etario de la meningitis bacteriana. Mientras en el periodo antes del 2003, la mayoría de los casos se observaban en niños menores de 5 años (75%), luego de la introducción de la vacuna anti-*H. influenzae* tipo b el 51% de los casos se observaron en niños mayores de 5 años. Esto es totalmente comprensible desde que el *H. influenzae* tipo b es un patógeno principalmente del lactante, y el huésped adquiere inmunidad en forma natural contra este microorganismo a medida que aumenta la edad lo que explica que casos de infección por *H. influenzae* tipo b sean poco frecuentes aun en no inmunizados en niños que han superado la edad de 5 años, excepto cuando exista una condición de inmunosupresión.

Es esperable que la introducción de la vacuna antineumocócica la cual tuvo lugar en el Paraguay en el año 2012 tendrá un impacto similar en la incidencia de casos de meningitis neumocócica aunque menos dramático desde que a diferencia del *H. influenzae* tipo b, el *Streptococcus pneumoniae* presenta numerosos serotipos

en los que la inmunidad es en su mayor parte seroespecífica (4).

La disminución de la incidencia de casos de meningitis bacteriana demuestra la importancia que las políticas públicas deben conferir a la introducción de vacunas así como al sostenimiento de las mismas.

Referencias bibliográficas

1. Basulado W, Arbo A: Invasive *Haemophilus influenzae* Type b Infections in Children in Paraguay. Arch Med Res 2004; 35: 126-33.
2. Lovera D., Arbo A.: Risk factors for mortality in Paraguayan children with pneumococcal bacterial meningitis. Trop Med Int Health. 2005;10:1235-41.
3. Velazque J, Basualdo W, Arbo A: Meningitis bacteriana por *Haemophilus*

influenzae tipo b en niños mayores de 5 años. En Libro de Abstracts del 20th International Congress of Pediatrics. International Pediatrics Association. Río de Janeiro, Brasil, 6-10 de setiembre de 1992.

4. Aranda C, Sanabria G, Delgado D, Araya S, Lovera D, Arbo A: Estudio comparativo de la meningitis bacteriana aguda causada por serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos y no incluidos en la vacuna conjugada antineumocócica. Pediatría (Asunción) 2009; 36: S35.

Solicitud de Sobretiros:

Prof. Dr. Antonio Arbo
Dirección de Docencia e Investigación
Instituto de Medicina Tropical
Asunción, Paraguay
antonioarbo@hotmail.com

Artículo original

Estudio Prospectivo de la efectividad de Clasificación Dengue 1997 de la OMS para el Manejo Clínico en Niños

Prospective study of the effectiveness of WHO Dengue 1997 classification for the clinical management in children

Dra. Dolores Lovera, Prof. Dr. Antonio Arbo. Servicio de Pediatría, Instituto de Medicina Tropical

Introducción: El reconocimiento temprano y el cuidadoso manejo de fluidos representan la clave del manejo del dengue.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la clasificación 1997 de dengue en una serie de casos hospitalizados durante una epidemia de dengue

Población y métodos: Todos los pacientes (pts) <15 años admitidos en el Instituto de Medicina Tropical (IMT) durante el brote de dengue 2011 con confirmación laboratorial (IgM ELISA, Ag NS1 o PCR-RT) o nexa epidemiológico, fueron clasificados según los criterios 1997 [Fiebre Dengue (FD), Dengue hemorrágico (FHD) y Choque por Dengue (SSD)]. Se definió DRI a casos que requieren manejo con fluidos intravenosos y/o hospitalización.

Resultados: Durante el brote, 1.120 pts fueron admitidos al IMT, de los cuales 123 fueron niños con una edad media de 11±3 años. Con la clasificación 1997, 13 pts (10%) fueron clasificados como casos severos (FHD III/IV). Los casos graves que no pudieron ser estadificados por la clasificación 1997 incluyeron 11 pts (9%) con hemoconcentración (HC) sin hemorragia o hipotensión sin HC y 4 pts (3%) con compromiso visceral (encefalitis/hepatitis).

Conclusiones: Este estudio confirma que la clasificación de dengue OMS 1997 presenta limitaciones, la cual tiene impacto negativo en el escenario clínico.

Palabras claves: Dengue, OMS, clasificación 1997

Abstract

Introduction: The early recognition and care and handling of fluids represent the key management of dengue.

To evaluate the effectiveness of the 2009 classification of dengue for early detection of patients (pts) who require intervention (DRI).

Population and methods: All pts <15 years admitted to the Institute of Tropical Medicine (IMT) during the outbreak of dengue 2011 laboratory confirmed (IgM ELISA, Ag NS1 or RT-PCR) or epidemiological link were ranked by criteria 1997 [Dengue Fever (DF), dengue hemorrhagic fever (DHF) and Dengue Shock (SSD)] or 2009 (dengue with / without warning signs and severe dengue). DRI is defined cases requiring management with intravenous fluids and / or hospitalization.

Results: During the outbreak, 1120 pts were admitted to IMT, of which 123 were children with a mean age of 11 ± 3 years. Using the classification 2009, 119 pts (97%) cases were DRI (75% with warning signs and signs with severe 25%), while only the classification 1997 67 pts (54%) cases were DRI ($p < 0.001$). With the 1997 classification, 13 pts (10%) were classified as severe cases (FHD III / IV) vs 30 pts (24%) with the classification 2009 ($p < 0.05$). Severe cases undetected 1997 classification included 11 pts (9%) with hemoconcentration (HC) without bleeding or hypotension without HC and 4 pts (3%) with visceral involvement (encephalitis / hepatitis).

Conclusions: This study confirms that the 2009 WHO dengue classification is better at detecting severe dengue compared with the previous WHO classification (1997) and has an impact in the clinical setting.

Keywords: Classification, Dengue, WHO, 1997

Introducción

El dengue es una enfermedad viral transmitida por mosquitos de mayor propagación en el mundo. La prevalencia

del dengue en el mundo entero y principalmente en las Américas ha aumentado dramáticamente en décadas recientes, incluyendo el Paraguay (1).

El dengue tiene un amplio espectro de presentación clínica, que va desde una enfermedad autolimitada conocida como "fiebre rompehuesos" o fiebre dengue (FD) hasta una condición potencialmente letal caracterizada por la manifestación hemorrágica y la falla circulatoria, conocida como fiebre hemorrágica por dengue (FHD) (2, 3). En la forma de FD clásica, el paciente muestra algunos o varios de los siguientes síntomas: fiebre, cefalea, dolores musculares y articulares severos, náusea, vómitos, erupción, manifestaciones hemorrágicas y astenia en la convalecencia. Para que un caso clínico de infección por el virus del dengue pueda ser clasificado como fiebre hemorrágica por dengue, de acuerdo a las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 1997, necesita cumplir todos los siguientes criterios clínicos: fiebre, cualquier manifestación hemorrágica, trombocitopenia (≤ 100.000 plaquetas por μL), y evidencia objetiva de aumento de la permeabilidad capilar. Esta última debe ser documentada por hemoconcentración (un aumento del hematocrito del 20 % por encima del promedio, o disminución en una cantidad equivalente al valor basal después de la terapia líquida intravenosa), efusión pleural o abdominal (por radiografía u otro método de imágenes), o hipoalbuminemia.

Cuando la única manifestación hemorrágica es provocada (por una prueba de torniquete por ejemplo), el caso es categorizado como fiebre hemorrágica por dengue grado I, pero una hemorragia espontánea, incluso leve, indica un grado II de la enfermedad. La clasificación III y IV de la fiebre hemorrágica por dengue (corresponden respectivamente a la falla incipiente y a la falla circulatoria

establecida) representan el síndrome de choque por dengue (FHD/SSH) (4).

Cuando los brotes epidémicos de casos de dengue aumentaban en los diferentes países, se ha hecho evidente que la clasificación de la enfermedad en FD, FHD (Grados 1 y 2), y SSD (FHD grados 3 y 4), no puede ser mundialmente aplicable para el manejo clínico (5, 6).

El uso de las guías para la clasificación de dengue, de la OMS publicadas en el año 1975 y actualizadas en el año 1997, aunque útil, se acompaña de múltiples dificultades en la aplicación de los criterios para FD / FHD en la práctica clínica. Ejemplos de las limitaciones de las guías OMS 1997 han sido las dificultades en clasificar a pacientes con comorbilidades, pacientes con síntomas clásicos y manifestaciones hemorrágicas (sin trombocitopenia ni fuga plasmática), pacientes en choque, pero con recuento de plaquetas normales (7). Adicionalmente, la definición de caso 1997 tiene limitaciones en identificar una proporción significativa de casos severos de dengue, como pacientes con dengue y afectación grave de órganos como encefalitis, miocarditis o falla hepática (dengue con complicaciones inusuales).

Recientemente, un brote importante de dengue ocurrió en nuestro país en los inicios de febrero de 2011. Más de 1000 casos de dengue fueron hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical de Asunción, en las 12 semanas siguientes. Esto ha dado la oportunidad de analizar el rendimiento de la clasificación 1997 de Dengue de la OMS en la clasificación de dengue.

Materiales y métodos

Diseño: Este fue un estudio prospectivo, descriptivo, basado en los

datos de las historias clínicas de pacientes (pts) pediátricos menores de 15 años internados en el servicio de pediatría del Instituto de Medicina Tropical, con diagnóstico de dengue durante el brote de dengue del 2011, serotipo 2 en Paraguay desde Febrero hasta Mayo del 2011.

Población: Los pacientes con trastornos hematológicos o con enfermedad cardíaca y / o pulmonar grave fueron excluidos. Un examen físico estándar y recuento sanguíneo completo se realizó diariamente. Química sanguínea, las imágenes de rayos X y ultrasonografía abdominal fueron realizadas para controlar el curso de la enfermedad, especialmente durante el período de la defervescencia de la fiebre.

Diagnostico: Las muestras de sangre fueron tomadas de cada paciente para las pruebas serológicas (IgM e IgG anti-dengue) en la admisión y en el momento de la defervescencia de la fiebre y para la determinación de antígeno NS1 (cuando el período de fiebre al ingreso fue menor de 5 días). Durante la fase de viremia, la identificación del virus del dengue se intentó por PCR y por cultivo.

Los pacientes con una o más pruebas de diagnóstico positivos fueron confirmados como infectados por el virus del dengue, mientras que aquellos con resultados negativos fueron excluidos. Adicionalmente, la presencia de un nexo epidemiológico fehaciente sirvió como base para confirmación de casos (4).

Procedimientos clínicos: Los pacientes fueron clasificados al momento del ingreso utilizando tanto el sistema de clasificación de la OMS 1997. Según los criterios de la OMS 1997, los casos positivos de dengue son clasificados en Fiebre Dengue (FD), Fiebre hemorrágica de Dengue (FHD) y síndrome de choque por

dengue (SSD). Los pacientes fueron clasificados además o dengue que requiere intervención (DRI) o dengue que no requiere intervención (DNRI). Se consideraron como intervenciones el uso de líquidos por vía intravenosa, la resucitación con líquidos o transfusión de sangre entera o productos sanguíneos.

Se ha considerado que un paciente está en choque si la presión del pulso (es decir, la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) es de 20 mm Hg, o si los signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento o pulso rápido y débil) han estado presentes. Definición de caso de encefalitis: paciente con fiebre, cefalea, alteración del sensorio y / o convulsiones, o signos neurológicos focales, descartando convulsión febril simple y falla hepática, choque, disturbio hidroelectrolítico o hemorragia intracraneal con pleocitosis en el LCR (recuento de células corregido >5/L) (4, 8).

Los pacientes que han presentado falla cardíaca en el marco de la infección por el virus del dengue o arritmia no atribuible a choque o a drogas, acompañada de elevación de los biomarcadores (troponina I o CPK MB) y cambios compatibles en el electrocardiograma (como taquicardia sinusal con anormalidades inespecíficas del segmento ST y de la onda T) fueron considerados como miocarditis (4, 9).

Aunque las anormalidades de las enzimas hepáticas están presentes frecuentemente en la mayoría de los pacientes con infección sintomática por dengue, para este trabajo hepatitis fue definida en base a la presencia del incremento de las aminotransferasas (GPT, GOT) más de 10 veces el valor normal y severa hepatitis ante la presencia del incremento de GPT - GOT más de 1000 UI no atribuible a otras causas como Hepatitis A, B o C o ingestión de drogas

potencialmente hepatotóxicas (4, 10). La bacteremia concurrente fue definida como la presencia de hemocultivos positivos en pacientes con menos de 72 horas de hospitalización por dengue.

Pacientes con bacteremia de adquisición nosocomial como con hemocultivo positivo en aquellos pacientes después de las 72 horas de hospitalización y aquellos con bacteremia indeterminada, que se caracteriza por tener sólo una de las dos muestras de hemocultivos positivos para la flora de la piel, se excluyeron.

Análisis de datos: Las comparaciones de las variables continuas se realizaron mediante la prueba t de Student. La prueba de χ^2 se utilizó para evaluar diferencias significativas en las variables categóricas entre los grupos.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa EpiInfo®, versión 3.4. Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Asuntos éticos: En todo momento se conservó la confidencialidad de los pacientes.

Resultados

En el periodo de estudio 123 niños se hospitalizaron con diagnóstico de Dengue, la edad media de los pacientes fue de 11 ± 3 años, correspondiendo 6.5% al grupo etario <5 años, 53.7% al de 5 a 12 años y 39.8% al grupo de 13 a 15 años. El sexo masculino fue el más frecuentemente afectado (M/F=1,4:1), y el 90% de la población estudiada procedió del área urbana.

Veintisiete pacientes (22%) ingresaron en choque, constándose hemoconcentración en 34 (28%) y sangrado severo en 18 pacientes (14%) (Tabla 1). La necesidad

de hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos fue del 24% (20/123).

La mortalidad de la serie fue baja (1,6%).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con dengue durante el brote de dengue en Paraguay 2011

	N de pacientes	Porcentaje (%)
N° de pacientes	123	(100)
Edad media ±DE	11 ± 3	
<5 a	8	(6,5)
5-12 a	66	(53,7)
13-15 a	49	(39,8)
Sexo M/F	1,4:1	
Procedencia Urbana	111	(90)
Duración de la hospitalización (días)	5±2	
Características clínicas		
Choque	27	(22)
Hemoconcentración	34	(28)
Fuga de plasma	30	(24)
Sangrado	58	(47)
Sangrado severo	18	(14)
Requerimiento de UTI	20	(24)
Mortalidad	2	(1,6)

La gran mayoría de los pacientes ingresaron con leucopenia. La frecuencia de trombotocitopenia < 100.000 mm³ fue del 42% (52 pacientes) y de trombotocitopenia < 50.000 mm³ fue de 22% (27 pacientes) (Tabla 2).

Tabla 2 Hallazgos laboratoriales de pacientes con Dengue

Variable	N° de pacientes n= 123
GB/mm ³ (media ± DE)	4270 ± 2450
Hemoglobina ± DE (gr/dl)	13 ± 1,3
Hematocrito ± DE (%)	39 ± 4
Plaquetas mm ³ (±DE)	125950 ± 75250
Plaquetas < 100 000 mm ³	52 (42%)
Plaquetas < 50 000 mm ³	27 (22%)

En cuanto a las complicaciones cinco pacientes (4%) presentaron sobre infección bacteriana. Datos clínicos y laboratoriales compatibles con compromiso visceral tales

como encefalitis, miocarditis y hepatitis severa se constataron en el 4%, 1,6% y 1,6% de la serie de pacientes, respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Pacientes con dengue con compromiso visceral y/o sobre infección

	N° de pacientes	Porcentaje (%)
Total de casos	123	
Compromiso visceral		
Encefalitis	5	(4)
Miocarditis	2	(1,6)
Hepatitis*	47	(38)
Hepatitis severa**	2	(1.6)
Infección bacteriana	5	(4)

* Aumento de las enzimas hepáticas > 5 veces el nivel normal

** Aumento de las enzimas hepáticas > 1000 UI / ml

Al ser evaluados con la clasificación del 1997 se pudo constatar que solo el 54 % de los pacientes hubiera recibido alguna maniobra terapéutica de intervención, solo el 10 % de los pacientes pudieran ser

clasificados como casos severos (FHDII / FHDIII) ($p < 0,05$), y el 16 % de los casos conforme no hubieran podido ser catalogados (Tabla 4).

Tabla 4. Casos de dengue según la clasificación 1997

Variable	Clasificación OMS 1997
DRI	67 (54%)
Signos severos	13 (10%) [¶]
Casos severos no detectados	20 (16%)*

¶ dengue hemorrágico grado III / IV

* Incluye 11 casos de pacientes con hemoconcentración sin hemorragia o hipotensión sin hemoconcentración y 9 casos de afectación visceral (ver tabla 3)

Discusión

En los últimos 50 años, los casos de infección por dengue han aumentado en forma exponencial en todo el mundo. El dengue se ha extendido a nuevas áreas y se ha incrementado en las áreas ya afectadas, principalmente en el Sudeste de Asia. Además, actualmente el dengue se ha convertido en una enfermedad endémica en América Central y Sudamérica (2).

La clasificación de la enfermedad del dengue se desarrolló sobre la base de la experiencia en niños en Tailandia y fue publicado originalmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1975 y

actualizada en el año 1997 (4). Con los cambios en la epidemiología del dengue en las últimas décadas, problemas con el uso de la clasificación existente de la OMS fueron identificados (5-7).

El presente estudio muestra las limitaciones de la Clasificación 1997 de la OMS de dengue. Solo el 10% reunieron los criterios de FHD Grado III/IV. Aspectos notables fueron la observación casos francos de hipotensión sin hemoconcentración, así como casos de choque sin sangrados.

El 4% de la presente serie presentó complicaciones graves de dengue

(encefalitis, miocarditis o hepatitis severa). Todos estos casos igualmente no pudieron ser clasificados con la herramienta de 1997 de la Clasificación de Dengue,

Aunque nadie puede dudar de la utilidad de la clasificación del dengue según la OMS del año 1997 en el desarrollo de algoritmos de tratamiento, dando como resultado una mejoría en la tasa de mortalidad de la Fiebre Hemorrágica del Dengue (FHD), este estudio, al igual que otros, revela la falla de esta herramienta para la identificación de casos graves de dengue y demuestra que el mismo requiere ser mejorado (6).

Referencias bibliográficas

1. Mark E. Beatty ME, Stone A, Fitzsimons DW et al. Best Practices in Dengue Surveillance: A Report from the Asia-Pacific and Americas Dengue Prevention Boards. PLoSNegl Trop Dis. 2010; 4:e890.
2. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. N Engl J Med 2012;366:1423-32.
3. Araya S, Avalos C, Duarte M, Sanabria G, Apodaca S, Lovera D y Arbo A. Clinical Behavior of Dengue in children in recent years in Paraguay. Rev Inst Med Trop 2010; 51:13-18
4. World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva: WHO, 1997.
5. Rigau-Perez JG. Severe dengue: the need for new case definitions. Lancet Infect Dis 2006; 6: 297–302.
6. Deen JL, Harris E, Wills B et al. The WHO dengue classification and case definitions: time for a reassessment. Lancet 2006; 368: 170–173.
7. Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue hemorrhagic fever. Trop Med Int Health 2006; 11: 1238–1255.
8. Murthy JM. Neurological complication of dengue infection. Neurol India 2010;58:581-4
9. Wichmann D, Kularatne S, Ehrhardt S, et al. Cardiac involvement in dengue virus infections during the 2004/2005 dengue fever season in Sri Lanka. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2009; 40:727-730.
10. Parkash O, Almas A, Wasim Jafri SM, Saeed H, Akhatr J, Alishah H. Severity of acute hepatitis and its outcome in patients with dengue fever in a tertiary care hospital Karachi, Pakistan (South Asia). BMC Gastroenterology 2010, 10:43

Fecha de recepción: 13 de diciembre de 2013

Fecha de aceptación: 05 de julio de 2014

Solicitud de Sobretiros:

Prof. Dr. Antonio Arbo Sosa
 Instituto de Medicina Tropical
antonioarbo@hotmail.com

Artículo original

Cambios en el Patrón Epidemiológico y resistencia Bacteriana de la Meningitis Bacteriana Aguda en Niños en un hospital de referencia

Changes in the epidemiological pattern and resistance Bacterial Meningitis Acute Bacterial Children in a referral hospital

Dra. Cinthia Aranda, Dra. Dolores Lovera, Prof. Dr. Antonio Arbo. Servicio de Pediatría, Instituto de Medicina Tropical

Introducción. Pos-introducción de la vacuna anti-*H. influenzae* tipo b (HIB) se ha observado en Latinoamérica significantes cambios en el perfil epidemiológico y de la susceptibilidad de los gérmenes causantes de meningitis bacteriana aguda. No se disponen de estudios similares en el Paraguay. **Objetivo:** Estudiar el panorama epidemiológico actual de la meningitis bacteriana aguda en el Paraguay, posterior a la introducción de la vacuna anti-HIB en el país, en un hospital de referencia. **Materiales y métodos:** Estudio observacional y retrospectivo en el que se incluyeron todos los casos de meningitis bacteriana aguda en niños <15 años y >3 meses hospitalizados en el IMT desde enero de 1993 a junio del 2006. Se analizaron las fichas clínicas de los pacientes (pts) incluyendo datos demográficos, etiológicos y la evolución clínica. Los pts fueron estratificados según el año de hospitalización en tres periodos: Periodo I (PER I), que incluyó los que se hospitalizaron entre 1993 y 1997, PER II entre 1998 y 2002 y PER III del 2003 a 2006. Se determinó la CIM a penicilina (PEN) y cefotaxima (CFX) de los aislados de *S. pneumoniae* (Spn) por el método ipsilométrico (E-test) realizándose la serotipificación por la reacción de Quellung. **Resultados:** En el periodo de estudio se hospitalizaron 394 pts con meningitis bacteriana aguda. La edad media fue 2.9 + 4 años, con discreto predominio del sexo masculino (relación 1.2/1). La serotipificación realizada en 31 cepas de Spn (a partir del 2000) mostró que solo 50% de los serotipos correspondieron a los incluidos en la vacuna conjugada antineumocócica actualmente disponible, siendo el 14 (9/31, 29%) el más frecuente. **Conclusiones:** La introducción de vacuna anti Hib ha producido un importante cambio epidemiológico de la meningitis bacteriana aguda en

nuestra institución, constituyendo actualmente el *S. pneumoniae* el principal causante de meningitis bacteriana aguda. Se siguen observando, sin embargo, casos esporádicos de meningitis bacteriana aguda por HIB. Aunque se constata un significativo incremento de la resistencia de Spn a PEN, la resistencia a CTX se halla todavía <10%.

Palabras claves: H. influenzae, S. pneumoniae, vacuna

Abstract

Introduction. Post-introduction of the anti-*H. influenzae* type b (HIB) vaccine has been observed in Latin America a significant changes in the epidemiological profile and susceptibility of germs that cause acute bacterial meningitis. No similar studies have in Paraguay.

Aim: Study the current epidemiological situation of acute bacterial meningitis in a referral hospital after the introduction of Hib vaccine in Paraguay.

Materials and methods: observational, retrospective study in which all cases of acute bacterial meningitis in children <15 years and >3 months hospitalized in the IMT from January 1993 to June 2006 included the medical records of patients were analyzed (pts) including demographics, etiologic and clinical outcome. Pts were stratified by year of hospitalization in three periods: Period I (PER I), which included those who were hospitalized between 1993 and 1997, PER II between 1998 and 2002 and PER 2003 to 2006. III CIM was determined penicillin (PEN) and cefotaxime (CFX) isolates of *S. pneumoniae* (SPN) for the ipsilométrico method (E-test) carried out by the reaction serotyping Quellung.

Results: During the study period 394 pts with acute bacterial meningitis were hospitalized. The mean age was 2.9 + 4 years, with discreet predominance of males (ratio 1.2 / 1). Serotyping

performed in 31 strains of Spn (since 2000) it showed that only 50% corresponded to serotypes included in the pneumococcal conjugate vaccine currently available, with 14 (9/31, 29%) the most frequent.

Conclusions: The introduction of Hib vaccine has been a major epidemiological change of acute bacterial meningitis in our institution, now constituting the *S. pneumoniae* the leading cause of acute bacterial meningitis. Are still evident, however, sporadic cases of acute bacterial meningitis HIB. Although a significant increase in resistance of Spn PEN, CTX resistance is observed is still only <10%.

Key words: *H. influenzae, S. pneumoniae, vaccine*

Introducción

La meningitis bacteriana aguda (MBA) es una de las infecciones más devastadoras del sistema nervioso central, la cual puede progresar rápidamente a la muerte o dejar secuelas graves en los sobrevivientes (1). No puede obviarse que aunque se dispone de un arsenal terapéutico antibiótico extraordinariamente amplio y eficaz, todavía sigue siendo elevada la morbimortalidad debida a infecciones invasoras entre las que se encuentran las meningitis bacterianas.

Nuestros conocimientos respecto a las MBA deben ser revisados y actualizados, ya que se están produciendo importantes cambios respecto a los agentes etiológicos que las producen y la resistencia de los mismos a los antibióticos (2).

Es bien conocido que en la infancia los agentes etiológicos de las MBA varían dependiendo de la edad considerada. Así mismo, la incidencia de los agentes etiológicos de las MBA viene influida fundamentalmente por factores externos de política sanitaria.

En EEUU antes de la aplicación de la vacuna conjugada contra el *Haemophilus influenzae* tipo b, 1 de cada 200 niños menores de 5 años desarrollaba meningitis u otra enfermedad invasora por dicho germen (3). En la Cátedra de Pediatría de la Universidad Nacional de Asunción la incidencia global de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b fue del 52% en 1988, constituyéndose en el agente etiológico más frecuente de MBA y segunda causa etiológica de neumonías bacterianas (4).

Luego del uso rutinario de la vacuna conjugada, los reportes demuestran una dramática disminución de la enfermedad en varios países (5, 6, 7) y el *Streptococcus pneumoniae* ha emergido como el principal patógeno de meningitis en todas las edades (excepto en los neonatos) (8). Sin embargo en algunos países de América Latina y el Caribe el acceso a la vacuna conjugada no ha sido fácil. En Paraguay, la inmunización anti- *H. influenzae* tipo b ha sido implementada recién a partir del 2002 en forma oficial, alcanzándose para el 2006 el 84,7% de cobertura de vacunación (9).

Aunque en la mayoría de los países en los que la introducción de la vacuna anti-*H. influenzae* tipo b ha sido sostenible, se ha observado un descenso del número de

casos de meningitis por ese microorganismo, el impacto de la inclusión de la vacuna anti- *H. influenzae* tipo b dentro del Programa Ampliado de Inmunizaciones implementado en el Paraguay no ha sido suficientemente evaluado.

De ahí el objetivo del presente estudio de estudiar el panorama epidemiológico actual de la meningitis en el país, posterior a la introducción de la vacuna conjugada anti- *H. influenzae* tipo b, utilizando como referencia a una institución de concentración de patología infecciosa aguda del país

Materiales y métodos

Sitio del estudio: El estudio se llevó a cabo en el servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical de Asunción capital del Paraguay. Se incluyeron pacientes de 1 mes a 15 años hospitalizados con diagnóstico de MBA desde enero de 1993 a junio de 2006. Se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes con dicho diagnóstico incluyendo datos demográficos, etiológicos, la presencia de secuelas severas y mortalidad.

Definición de caso de meningitis, variables y criterios de exclusión

Se definió como caso de MBA al aislamiento de un microorganismo en LCR o sangre de un paciente con evidencia de meningitis (predominio de signos y síntomas neurológicos que incluyen rigidez de nuca, fontanela a tensión, cefalea, vómitos; y la presencia de leucocitos en LCR >10/ml e incremento de proteínas en LCR). Igualmente se incluyeron a pacientes con pleocitosis en el LCR mayor o igual de 1000/ml con predominio de polimorfonucleares e hipogluorraquia <10 mg/dl con cultivos negativos pero con la tinción de Gram del LCR realizado por un

observador de experiencia que demostró la presencia de gérmenes en el LCR o la presencia de antígenos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b o *N. meningitidis*, en el LCR por el método de aglutinación del látex. Pacientes con pleocitosis en el LCR mayor de 1000/ml con predominio de polimorfonucleares e hipoglucorraquia <10 mg/dl con cultivo, tinción de Gram o presencia de antígenos bacterianos en el LCR negativos fueron igualmente incluidos. Cada caso fue evaluado a través de la obtención de la información clínica, demográfica y laboratorial de las historias clínicas utilizando una forma estandarizada de extracción de datos.

Se definió como caso de choque a aquellos pacientes con presión arterial sistólica por debajo del percentil 5 para la edad. El estado neurológico del paciente se evaluó conforme a la escala de Glasgow. El punto de corte para anemia severa en el presente estudio fue hemoglobina menor o igual a 8 g/dl. Se definió como leucopenia la presencia de glóbulos blancos menor a 5000 mm³ y leucocitosis aquella mayor a 15000 mm³.

Se determinó la frecuencia de secuelas neurológicas en el grupo de estudio utilizando el sistema de codificación ICD-9 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9na Revisión). Fueron consideradas secuelas severas la cuadriparesia, ceguera, hidrocefalia no compensada, el retardo psicomotor severo y convulsiones refractarias al tratamiento habitual. La presencia de disminución de la audición, hemiparesia, hiperactividad, parálisis facial periférica o colección subdural se consideraron como secuelas leves.

Fueron excluidos todos los pacientes recién nacidos, además los infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, con enfermedad neoplásica, diabetes,

cardiopatía congénita cianótica, asplenia, otitis crónica supurativa, síndrome de Down, hidrocefalia, fístula de líquido cefalorraquídeo, antecedentes de trasplante o la utilización de corticoides en forma prolongada (> 15 días) u otro fármaco inmunosupresor.

Grupos de estudio: Los pacientes fueron estratificados según el año de hospitalización en tres periodos, periodo I entre 1993 y 1997, periodo II entre 1998 y 2002 y periodo III entre 2003 y 2006, y en cada periodo se tomaron en cuenta las características clínicas, germen aislado, sensibilidad del germen, secuelas relacionadas a la patología y mortalidad.

Estudios laboratoriales: Se determinó la sensibilidad antibiótica a través de la medición de la concentración inhibitoria mínima (CIM) a penicilina y cefotaxima de los aislamientos de *S. pneumoniae*, siguiendo los delineamientos del Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos estadounidense (anteriormente National Committee for Clinical Laboratory Standard o NCCLS). Se definió como *S. pneumoniae* susceptible a penicilina cuando la CIM fue < 0.06 ug/ml, como *S. pneumoniae* de susceptibilidad intermedia a la CIM de 0.1-1 ug/ml y resistente a la CIM > 2ug/ml. En caso de cefotaxima se definió como susceptible a la CIM < 0.5 ug/ml, intermedia a una CIM 1.0 y resistente > 2 ug/ml. La serotipificación se realizó por el método de Quellung utilizando suero anti capsular específico proporcionado por el Instituto Estatal de Sueros (Staten's Serum Institut) de Copenhague, Dinamarca.

Análisis estadísticos: Los datos cuantitativos se expresaron como promedio \pm 1 desvío estándar. Se utilizó el test de chi cuadrada para el contraste de proporciones y la T de Student para el contraste de variables continuas. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Resultados

En el periodo de estudio se hospitalizaron 394 pacientes con meningitis bacteriana aguda, de los cuales 86 (22%) ingresaron en el primer periodo (1993 - 1997), 160 (40%) en el segundo periodo de estudio (1998 - 2002) y 148 (38%) en el tercer periodo (2003 - 2006). La edad de los pacientes osciló entre 1 mes y 15 años,

siendo la media de la totalidad de los pacientes 2.9 ± 4 años.

El promedio de edad de los pacientes hospitalizados en los diferentes periodos fue similar en los tres grupos ($p > 0.5$). La media etaria de los pacientes que se hospitalizaron en el periodo I fue de 2.3 ± 3.7 años, en el periodo II 2.3 ± 3.8 años y periodo III 2.2 ± 3.6 años. La distribución por grupos etarios se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de pacientes con MBA por grupos etarios

Edad	Per I n= 86	Per II n= 160	Per III n=148
1m -11m	53 (62 %)	100 (63 %)	58 (39 %)
12m – 23m	11 (13 %)	19 (12 %)	14 (9 %)
24m – 59m	9 (10 %)	20 (13 %)	27 (18 %)
>60m	13 (15 %)	21 (13 %)	49 (33 %)

Referente al sexo de los pacientes en los diferentes periodos, correspondieron al sexo masculino el 53%, 59% y 53% de las hospitalizaciones en los periodos I, II y III respectivamente ($p > 0.5$). Tabla 2

Procedieron del área rural el 63% de los niños en el periodo II, esta figura no fue muy diferente a la observada en los periodos I (49%) y III (53%). Tabla 2

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes con meningitis bacteriana aguda por periodos

	Periodo I n=86	Periodo II n=160	Periodo III n=148
Sexo masculino	45 (53 %)	94 (59 %)	79 (53 %)
Sexo femenino	41 (47 %)	66 (41 %)	69 (47 %)
Procedencia urbana	44 (51 %)	59 (37 %)	70 (47 %)
Procedencia rural	42 (49 %)	101(63 %)	78 (53 %)

El tiempo medio de evolución previo a la consulta e internación de la presente serie fue 4.8 ± 4.16 días, y la misma no varió en los diferentes periodos (5.27 ± 4.09 días, 5.01 ± 4.71 días, 4.96 ± 7.28 días, en los periodos I, II y III respectivamente). Tabla 3

En cuanto a la condición clínica al ingreso de los pacientes, 85 de los 390 pacientes (22%), ingresaron con Glasgow $< 12/15$, al evaluar esta variable en el tiempo, los que ingresaron en los dos primeros periodos presentaron un puntaje de Glasgow < 12 de 38 % y 24 %, mientras que en el último el porcentaje disminuyó a 16 % ($p < 0.05$). La presencia

de convulsiones al ingreso se observó en el 11% de los pacientes en el periodo III, vs el 35 % y 27% de los pacientes que se hospitalizaron en los periodos I y II ($p < 0.05$). Igualmente, solo el 8% de los

pacientes hospitalizados en el periodo III ingresaron en choque, comparado con el 16 % y 10 % de los niños que se hospitalizaron en los periodo I y II ($p=0.1$) (Tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas al ingreso de los pacientes con meningitis bacteriana aguda por periodos

	Periodo I n=86	Periodo II =160	Periodo III n=148
Pródromos (días)	5.27 ± 4.09	5.01 ± 4.71	4.96 ± 7.28
Convulsiones al ingreso	30 (35 %)	43 (27 %)	16 (11 %)
Choque	14 (16 %)	16 (10 %)	12 (8 %)

Con respecto a las características del LCR, la frecuencia de pleocitosis $> 1000 \text{ mm}^3$, hiperalbuminorraquia severa ($> 200 \text{ mg/dl}$) e hipogluorraquia $< 10 \text{ mg/dl}$ se observó en el 11 %, 9 % y 7% de los pacientes del periodo III, respectivamente. En cambio la pleocitosis $> 1000 \text{ mm}^3$, se observó en el 49 % de los pacientes del

periodo I y 48% de los del periodo II ($p < 0.05$); igualmente mayor proporción de los pacientes del periodo I y II ingresaron con hiperalbuminorraquia $> 200 \text{ mg/dl}$ (23 % y 41 %, respectivamente) ($p < 0.05$), e hipogluorraquia severa (31 % y 58 %, respectivamente) ($p < 0.05$). Tabla 4

Tabla 4. Características laboratoriales del LCR de pacientes con meningitis bacteriana aguda por periodos

	Periodo I n=86	Periodo II n= 160	Periodo III n= 148
Pleocitosis $> 1000 \text{ mm}^3$	42 (49 %)	77 (48 %)	17 (11 %)
Albúmina $>200 \text{ mg/dl}$	20 (23 %)	65 (41 %)	13 (9 %)
Glucosa $< 10 \text{ mg/dl}$	27 (31 %)	92 (58 %)	10 (7 %)

En cuanto a la mortalidad de los pacientes hospitalizados 60 pacientes (15 %) fallecieron en todo el periodo de estudio; así en el primer periodo fallecieron el 21 % de los pacientes, en el segundo el 18 %, y en el último el 9 %. Al analizar la presencia de secuelas severas en los

sobrevivientes; mientras el 59 % de los pacientes que sobrevivieron en el periodo I egresaron con secuelas severas, esta figura disminuyó al 32 % y 16 % de los pacientes que egresaron vivos en los periodos II y III, respectivamente ($p < 0.05$). Tabla 5

Tabla 5. Mortalidad y secuelas severas en pacientes con meningitis bacteriana aguda por periodos

	Periodo I n=86	Periodo II n=160	Periodo III n=148
Mortalidad	18 (21 %)	28 (18 %)	14 (9 %)
Secuelas severas	40 (59 %)	42 (32 %)	21 (16 %)

La frecuencia de cultivos positivos fue del 42 % (36/86), 40 % (64/160) y 30 % (45/148) en los periodos I, II y III, respectivamente, sin embargo la distribución etiológica cambió en el último periodo. En los periodos I y II, el *H. influenzae* tipo b constituyó el 53 % y 61 % de los casos respectivamente, en el periodo

III, constituyó solo el 22 % de los casos con cultivo positivo, en tanto que el *S. pneumoniae* se aisló en el 44.4 % de los mismos ($p < 0.05$). En los tres periodos de estudio la representación de *N. meningitidis* no fue importante, y en ningún periodo superó el 5% de los casos con cultivo positivo. Tabla 6

Tabla 6. Aislamiento bacteriano en LCR de pacientes con MBA por periodos

	Periodo I n=36	Periodo II n=64	Periodo III n=45
<i>H. influenzae</i> tipo b	19 (53%)	39 (61%)	10 (22%)
<i>S. pneumoniae</i>	16 (44%)	13 (20%)	20 (44.4%)
<i>N. meningitidis</i>	1 (3%)	3 (5%)	2 (4.4%)
Otros	0 (0%)	9 (14%)	13 (29%)

El perfil de susceptibilidad de los *S. pneumoniae* aislados en los diferentes periodos de estudio igualmente fue analizado. Ninguno de los neumococos causantes de meningitis en el periodo I fue resistente a penicilina; sin embargo, a partir del inicio del periodo II se empezó a observar un incremento en la resistencia a penicilina de los neumococos causantes de meningitis; así, el 15% de los neumococos

aislados en el periodo II fueron resistentes a penicilina. De los neumococos aislados en el periodo III, el 40% fueron penicilino-resistentes ($p < 0.01$). Referente a cefotaxima, durante los primeros dos periodos no se encontró ninguna cepa de neumococo resistente; sin embargo, en el último periodo el 5% de los *S. pneumoniae* ya exhibieron resistencia a cefotaxima. (Tabla 7).

Tabla 7. Porcentaje de resistencia del *S. pneumoniae* a penicilina y cefotaxima por periodos

	Periodo I n= 16	Periodo II n = 13	Periodo III n= 20
% de Spn PNE-R	0	15	40
% de Spn CTX-R	0	0	5

Treinta y un cepas de *S. pneumoniae* colectadas a partir del año 2000 fueron serotipificadas; siendo el serotipo 14 (9/31, 29 %) el más frecuente, seguido de los

serotipos 5 (5/31, 16 %) y 1 (4/31, 13 %). La totalidad de los serotipos aislados se presenta en la tabla 8.

Tabla 8. Serotipos de *S. pneumoniae* aislados en MBA n = 31 (2000-2006)

Serotipo	n %
1	4 (13%)
4	1 (3%)
5	5 (16%)
6A	2 (6,5%)
6B	4 (13%)
7	1 (3%)
12F	3 (9,5%)
14	9 (29%)
15	1 (3%)
18	1 (3%)

Discusión

El presente estudio demuestra el importante cambio del patrón epidemiológico de la meningitis bacteriana aguda en el Instituto de Medicina Tropical, desde la introducción de la vacuna conjugada anti-*H. influenzae* tipo b en el año 2002.

Antes de la introducción de la mencionada vacuna, el *H. influenzae* tipo b representaba el principal agente etiológico de la meningitis bacteriana aguda en esta institución (10). Así, en más de la mitad de los casos de meningitis en los que el agente etiológico podía ser aislado, el microorganismo responsable era el *H. influenzae* tipo b, seguido por el *S. pneumoniae*. Sin embargo, cuando se analizó la serie de pacientes hospitalizados después del año 2002, se observó una significativa proporción de casos de meningitis causada por *S. pneumoniae*, y por primera vez el *H. influenzae* tipo b ya no representó el principal agente causante de meningitis bacteriana en niños. En este sentido, solo el 24% de los casos de meningitis bacteriana con germen conocido

fueron causados por *H. influenzae* tipo b, siendo en los periodos anteriores del 53% y 64% respectivamente. Paralelo a esta dinámica epidemiológica emerge el *S. pneumoniae* como el principal agente etiológico de la meningitis bacteriana en niños que se hospitalizaron en la institución.

Este estudio confirma además que *N. meningitidis* no ha representado en los últimos 14 años un problema de salud pública, dado que menos del 5% de los casos de meningitis fueron causados por este microorganismo.

Paralelo a los cambios epidemiológicos, ha habido cambios substanciales en el pronóstico de la meningitis bacteriana en niños en serie de esta institución. Dos aspectos ameritan comentarios. Se observó un considerable descenso de la mortalidad en los últimos años; así mientras la mortalidad en el periodo inicialmente analizado fue 21 %, en el periodo final fue de 9 %. Similarmente se observó un descenso substancial en el porcentaje de secuelas severas en los sobrevivientes, disminuyendo la frecuencia de secuelas

severas del 59% en el primer periodo al 16% en el último periodo. La mejoría en el pronóstico de la meningitis bacteriana observada es llamativa, desde que era esperable un empeoramiento desde el momento que *S. pneumoniae* pasa a representar el principal agente etiológico de meningitis.

Es sabido que la meningitis bacteriana por *S. pneumoniae* se acompaña de mayor mortalidad en general que los otros agentes etiológicos (11-13). Varias hipótesis pueden plantearse para explicar la mejoría del pronóstico de la meningitis. Una posibilidad es que los pacientes hayan acudido más precozmente a la consulta; sin embargo esto no se confirma ya que los tiempos de evolución antes del ingreso fueron similares en los tres periodos del estudio. Los pacientes que se hospitalizaron en el último periodo exhibieron menor frecuencia de convulsiones, choque y cambios en el LCR que habitualmente se han correlacionado con mal pronóstico. Estas características de los pacientes (pacientes menos gravemente enfermos al ingreso) puede explicar parcialmente los hallazgos. Por otra parte, a partir del año 2003, se habilitó en la institución la unidad de cuidados intensivos. Está demostrado que el mejor monitoreo asistencial y de soporte respiratorio y hemodinámico tiene impacto en la asistencia de los pacientes críticos, lo cual puede constituir una explicación adicional.

Los resultados confirman que el Instituto de Medicina Tropical no escapa a la situación mundial de mayor resistencia de los patógenos comunitarios a los antibióticos de uso tradicional (14). Así, se ha constatado un incremento sostenido en la resistencia del neumococo a la penicilina, alcanzando en el último periodo la alarmante cifra del 40 %. Aunque al momento actual la resistencia a cefalosporinas de tercera generación no ha superado la cifra de dos dígitos, el 5% de

las cepas neumocócicas ya muestran resistencia a estos antibióticos, y se sugiere que en corto tiempo deberá reevaluarse la necesidad del uso de nuevos antibióticos en el tratamiento inicial de la meningitis bacteriana en nuestro país.

El estudio de serotipificación realizada con las cepas de *S. pneumoniae* causantes de meningitis requiere atención especial. A partir del año 2000, la Academia Americana de Pediatría recomendó la utilización de la vacuna conjugada heptavalente anti-neumocócica en forma rutinaria en niños sanos a partir de los 2 meses de edad, avalado por los estudios de Black y col (15) que demostraron una eficacia mayor del 90% en infecciones invasoras por serotipos de *S. pneumoniae* presentes en la vacuna, principalmente sepsis y meningitis. En nuestro país, solo el 50% de las cepas neumocócicas causantes de meningitis bacteriana están representadas en la mencionada vacuna, lo que indica que los niveles de protección en la población paraguaya serán significativamente menores en caso de implementarse la vacuna conjugada heptavalente. Sin embargo, aún así se recomienda su aplicación en el Paraguay, debido al efecto rebaño de la vacuna (16-18).

El presente estudio padece de limitaciones. Representa la serie de una sola institución, y no la de todo el Paraguay. Sin embargo, desde que la mitad de los casos que se hospitalizan provienen de áreas rurales, es probable que refleje lo que está ocurriendo en forma general en el país. Por otra parte, el rendimiento sub-óptimo de los cultivos puede hacer que los aislamientos observados representen una información sesgada, pero dado que este ha sido el comportamiento en todos estos años es poco probable que las diferencias puedan explicarse en base a ello

Conclusión

La introducción de vacuna anti *Haemophilus influenzae* tipo b ha producido un importante cambio epidemiológico de la meningitis bacteriana aguda en nuestra institución.

La mortalidad y la presencia de secuelas severas han disminuido en el último periodo de estudio

El *S. pneumoniae* es actualmente el principal causante de meningitis bacteriana aguda en niños.

Se siguen observando casos esporádicos de meningitis bacteriana aguda por *Haemophilus influenzae* tipo b.

Se constata un significativo incremento de la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina, aunque la resistencia a cefalosporinas de tercera generación se halla todavía <10%.

Referencias bibliográficas

1. Feigin R, McCracken G, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1992; 11: 785-818.
2. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997; 337:970-6
3. Camargos P, Bueno Fisher G, Mocelin H, Dias C, et al. Penicillin resistance and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America. *Pediatr. Resp Rev* 2006; 7: 209-214
4. Rolón Arámbulo R. El *Haemophilus influenzae* y su patología actual. Monografía. Facultad de Ciencias Médicas de UNA. Asunción- Paraguay. 1986.
5. Montaña A, Algorta G, et al. Enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b. Impacto de la vacunación en los niños que ingresan al Centro Hospitalario Pereira Rossel. *Rev. Med Uruguay* 2001;17:166-170
6. Ruocco G, Curto S, Savio M, Laurani H, Frocht R. Vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b en el Uruguay: experiencia e impacto. *Rev. Panam Salud Publica* 1999; 5 (3): 197-9
7. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* Type B disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin. Microbiol Rev* 2000; 13 (2): 3027-1
8. Peltola H, Perspective: A Five-Country Analysis of the Impact of Four Different *Haemophilus influenzae* Type B Conjugates and Vaccination Strategies in Scandinavia. *The Journal of Infectious Diseases* 1999; 179:223-9
9. Sub- Sistema de Información Programa Ampliado de Inmunizaciones Paraguay. 2009
10. Aguilar G, Elizaur C, Basualdo W, Velásquez J, Lovera D y Arbo A. Características Clínicas y microbiológicas de 277 niños mayores de 3 meses con meningitis bacteriana aguda. *Pediatría (Paraguay)* 1996; 23 (Supl. 2): Resumen N° 20.
11. Peltola H, MD. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Latin America and the Caribbean. *Pediatr Infect Dis* 1997; 16: 780-7.
12. Baird DR, Whittle HC, Greenwood BN. Mortality from pneumococcal meningitis. *Lancet* 1996; 1:1344-6.
13. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of Bacterial Meningitis. *New England J Med* 1997; 336:708-16.
14. Arditi M, Mason EO, Bradley JS, et al: Three-year Multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone used. *Pediatric* 1998; 102:1087-97.
15. Black S, Shimeseld H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate

- vacine in children. *Pediatric Inf Dis J* 200; 19: 187-195
16. American Academy of Pediatrics. Neumococos, infecciones. En: Pickering LK, ed. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: p 502-512)
 17. Tregnaghi M, Ceballos A, et al. Vacunación contra el neumococo. En: Manual de vacunas de Latinoamérica. Ed 2005. Cap 10: p257- 277
 18. Fiore AE, Moroney JF, Farley MM, et al. Clinical outcomes of meningitis cause by *Streptococcus pneumoniae* in the era on antibiotic resistance. *Cli Infect Dis* 2000 ;30:71-7

Fecha de recepción: 03 de marzo de 2014

Fecha de aceptación: 10 de julio de 2014

Solicitud de Sobretiros:

Dra. Cinthia Aranda

PRONASIDA

cinthiaranda@hotmail.com

Artículo original

Cambio de β -lactámicos penicilínicos a cefalosporina de tercera generación (3G) en tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) en niños hospitalizados en un centro de referencia

Change of β -lactam penicillins to cephalosporins third generation (3G) in the treatment of community acquired pneumonia (CAP) in hospitalized children in a reference center

Dra. Katia Peralta, Dolores Lovera, Prof. Dr. Antonio Arbo. Servicio de Pediatría, Instituto de Medicina Tropical

Introducción: Los β -lactámicos penicilínicos (penicilina, ampicilina o amoxicilina/inhibidor de β -lactamasa) siguen representando la primera opción en el tratamiento inicial de la NAC. A pesar del incremento de la prevalencia del *S. pneumoniae* con susceptibilidad reducida a penicilina, los fracasos clínicos de los β -lactámicos penicilínicos en infecciones neumocócicas extrameningeas son infrecuentes. **Objetivos.** Determinar en una población de casos de NAC que se hospitaliza en un centro de referencia la frecuencia de cambio del tratamiento con β -lactámicos penicilínicos a cefalosporina-3G y analizar las causas que lo promovieron. **Materiales y Métodos.** Estudio retrospectivo basado en la revisión de expedientes clínicos de niños menores de 15 años hospitalizados con el diagnóstico de NAC en el Servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical entre junio de 2006 a agosto de 2007 en los que fue necesario el cambio en el tratamiento antibiótico. **Resultados.** En el periodo de estudio se hospitalizaron 271 pts con NAC. 215 pts. (79%) recibieron tratamiento inicial con β -lactámicos penicilínicos. Una cefalosporina-3G se indicó al ingreso en 56/271 casos (20.6%), de los cuales 26 pts. fueron inmunocomprometidos graves (VIH el 50%), 6 (11%) padecían de enfermedad crónica (cardiopatía) y 24 (43%) por escala de gravedad (ingreso en UCI). En 7 casos la indicación se consideró inadecuada. 28/56

pts. inicialmente tratados con cefalosporina 3-G cambiaron a un β -lactámico penicilínico en las primeras 48 hs. De los 215 pts. inicialmente tratados con β -lactámicos penicilínicos, 16 (16/215; 7%) requirieron cambio a cefalosporina-3G. En 7/16 casos (44%) la decisión del cambio no se relacionó a fracaso terapéutico [2 casos por gastroenteritis (todos ellos con amoxi/IBL), y 1 caso cada uno por infección concomitante de vías urinarias, mielomeningocele infectado, Sx convulsivo, celulitis periorbitaria y absceso por *S. aureus*]; en 5 (31%) por tratarse de NAC en pts. con inmunocompromiso grave, y cuatro pts. (25%) la indicación fue inadecuada. En ningún caso el cambio se fundamentó en criterios microbiológicos de fracaso. Solo 3 / 271 pts. (1%) recibieron vancomicina, en todos los casos por el diagnóstico de infección nosocomial. Conclusiones. Si se excluyen los pts con inmunocompromiso grave o enfermedades concomitantes, la necesidad de cambio de la terapia inicial de las NAC con β -lactámicos penicilínicos es poco frecuente. En nuestra institución el 84% de los pts. con NAC completan el tratamiento con β -lactámicos penicilínicos. La utilización de vancomicina es excepcional

Palabras claves: Enfermedades infecciosas, neumonía, pediatría

Abstract

Background: β -lactam penicillins (penicillin, ampicillin or amoxicillin / β -lactamase inhibitor) still represent the first choice in the initial treatment of CAP. Despite the increasing prevalence of *S. pneumoniae* with reduced susceptibility to penicillin, clinical failures of penicillin β -lactams in pneumococcal infections are rare extrameningeas

Goals. Determine cases in a population of CAP is hospitalized in a referral center frequency of switching patients from β -lactam penicillin and cephalosporin-3G analyze the causes that promoted.

Materials and methods. Retrospective study based on a review of medical records of children under 15 years of age hospitalized with a diagnosis of CAP in the Pediatrics Institute of Tropical Medicine from June 2006 to August 2007 in which the change was necessary in antibiotic treatment .

Results. In the study period, 271 pts were hospitalized. with NAC. 215 pts. (79%) received initial treatment with β -lactam penicillin. 3G cephalosporin-income noted in 56/271 patients (20.6%), of which 26 pts. were serious immunocompromised (HIV 50%) 6 (11%) suffered from chronic disease (heart disease) and 24 (43%) by Severity Scale (ICU admission). In 7 cases the indication was considered inadequate. 28/56 pts. initially treated with cephalosporin 3-G switched to a β -lactam penicillin in the first 48 hours. Of the 215 pts. initially treated with penicillin β -lactams 16 (16/215; 7%) required change to cephalosporin-3G. In 7/16 cases (44%) the decision to change was not related to treatment failure [2 gastroenteritis cases (all with amoxicillin / IBL), and 1 case each for concomitant infection urinary tract, I mielomeningocele infected convulsive syndrome, periorbital cellulitis and abscess *S. aureus*]; in 5 (31%) due to NAC in pts. severely immunocompromised, and four pts. (25%) the indication was inadequate. In any case the change was based on

microbiological criteria for failure. Only 3/271 pts. (1%) received vancomycin, in all cases the diagnosis of nosocomial infection.

Conclusions. *If sts are excluded. severely immunocompromised or concomitant diseases, the need to change the initial therapy of NAC with β -lactam penicillin is rare. At our institution, 84% of pts. NAC complete the treatment with β -lactam penicillin. The use of vancomycin is exceptional*

Key words: *Infectious diseases, pneumonia, pediatrics*

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas son una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en los niños de países en desarrollo. Se estima que anualmente ocurren en el mundo 4 millones de muertes en menores de 5 años por infecciones respiratorias agudas bajas. (1-4) En el Paraguay, las neumonías constituyen la principal causa de mortalidad en este grupo etario. En el servicio de pediatría del instituto de medicina tropical la neumonía de probable causa bacteriana representa la principal causa de hospitalización. Las recomendaciones para el tratamiento antibiótico inicial de niños con neumonía de probable causa bacteriana adquirida en la comunidad son variadas y todas ellas tienen en cuenta, la eventual resistencia antimicrobiana, en especial de *S. pneumoniae* (4)

En el Paraguay, desde la introducción de la vacuna anti *Haemophilus influenzae* tipo b en el 2002, se ha observado una virtual desaparición del Hib como causa de neumonía en nuestra población, siendo el *S. pneumoniae* el primer responsable de neumonías bacterianas. Mediante la implementación del proyecto de vigilancia

de meningitis y neumonías bacterianas VIMENE se ha obtenido datos que el serotipo 14 es el prevalente en niños menores de 5 años con neumonía (35% en el periodo 1998 - 2001), seguido por el serotipo 1 (15%), 6Ab (13%), 5 y 9v (10%) además de otros serotipos.

El nivel de resistencia del neumococo a la penicilina ha tenido un paulatino aumento en los últimos años, en todo el mundo, con una distribución irregular según los países, grupos de edad y localización de la infección. Afortunadamente en nuestro país, la resistencia a la penicilina se mantiene baja comparadas con el resto de la región (sensibilidad intermedia 15% y altamente resistente 8,9% (5).

Durante muchos años, la penicilina ha sido el tratamiento de elección de las infecciones neumocócicas, debido a su excelente actividad bactericida y a las bajas concentraciones inhibitorias mínimas (CMI=0,01 μ g/ml) que presentan frente a la mayoría de las cepas. Sin embargo, en 1967 se describe en Australia el primer neumococo con resistencia intermedia a la penicilina (CMI entre 0,1 y 1 μ g/ml), aislado en un paciente con hipogammaglobulinemia. Posteriormente, en Nueva Guinea, se detectan cepas con este tipo de resistencia en pacientes y en un estudio de portadores. Diez años después, se describe en Sudáfrica un brote epidémico causado por cepas con resistencia elevada a la penicilina (CMI=2 μ g/ml) con una elevada mortalidad entre los pacientes con infecciones neumocócicas graves. (6)

Los neumococos resistentes a la penicilina presentan en mayor o menor grado, resistencia cruzada con todos los antibióticos betaláctamicos. Sin embargo, la actividad in vitro varía de unos compuestos a otros. Las aminopenicilinas, como la amoxicilina y la ampilina, y la cefuroxima-

axetilo, una cefalosporina oral de 2da Generación, presentan una actividad similar o ligeramente inferior a la de la penicilina. La menor actividad corresponde a las cefalosporinas de 1ra Generación, como la cefalotina, y a las cefalosporinas de orales de 2da y 3ra Generación (cefactor, cefadroxilo, cefprozilo, cefixima, etc.). En cuanto a las cefalosporinas parenterales de 3ra Generación, la situación varía en función de cada compuesto en particular. Así la ceftazidima y la ceftizoxima, tienen escasa actividad, ya que se necesitan concentraciones entre 4 y 32 veces superiores a las de la penicilina para inhibir el crecimiento de estas cepas. Por el contrario, la cefotaxima y la ceftriaxona son más activas, pues sus respectivas CMI suelen ser 1-2 veces inferiores a las de la penicilina. Las cefalosporinas de 4ta Generación, como la cefpirona y la cefepima, presentan una actividad similar a la cefotaxima o la ceftriaxona, mientras que los carbapenemes como el imipenem y el meropenem suelen tener CMI de 2 a 4 veces más bajas a las de la penicilina (7).

El mecanismo de resistencia a la penicilina y al resto de los antibióticos betalactámicos se debe únicamente a alteraciones en las proteínas fijadoras de la penicilina (Penicillin Binding Proteins) (PBP). Hasta el momento no se ha descrito ninguna cepa productora de betalactamasa. Dichas alteraciones condicionan una disminución de la afinidad de las PBP por la penicilina y demás betalactámicos y por lo tanto una menor actividad de estos antibióticos. Las principales PBP alteradas en los neumococos resistentes a la penicilina son la 1a, 2x y 2b. (8)

Materiales y métodos

Sitio del estudio: el estudio se llevó a cabo en el Instituto de Medicina Tropical de Asunción – Paraguay. Se incluyeron

pacientes menores de 15 años hospitalizados con el diagnóstico de NACPB entre junio de 2006 a agosto de 2007 en los que fue necesario el cambio en el tratamiento antibiótico.

Definición de caso: se definió como neumonía adquirida de la comunidad Probablemente Bacteriana a casos de infección respiratoria acompañada de por lo menos tres de los siguientes:

- Fiebre (38 °C),
- Polipnea (percentil 90 para la edad)
- Crepitantes
- Imagen radiográfica de compromiso alveolar o derrame pleural.

Variables analizadas: datos demográficos, características clínicas al ingreso, días de internación, mortalidad, cambio de antibioticoterapia, comorbilidad asociada, rescate bacteriológico, susceptibilidad microbiana y serotipificación.

Estudio de susceptibilidad antimicrobiana: Se determinó la CIM a penicilina y cefotaxima por el método de difusión en agar. Los niveles de corte de susceptibilidad a penicilina y cefotaxima fueron los definidos por el International Comité for Laboratory Standards (ICLS, anteriormente conocido como NCCLS). Se definió como susceptible a la penicilina cuando la CIM fue de < 0.06 µg/ml, como de susceptibilidad intermedia a la CIM de 0.1 a 1 µg/ml y resistente a la CIM de > 2 µg/ml. Una CIM de 4 µg/ml.

Análisis estadísticos: Los datos fueron analizados utilizando la T de students para variables ordinarias. El contraste de proporciones se analizó mediante la chi cuadrada.

Resultados

Entre enero del 2006 a agosto del 2007 fueron hospitalizados 271 pts. con NAC de los cuales 215 pts. (79%) recibieron tratamiento inicial con β -lactámicos penicilínicos. Una cefalosporina-3G se indicó al ingreso en 56/271 casos (20.6%), de los cuales 26 pts. el 50 % presento

inmunocompromiso grave, el 11% padecían de enfermedad crónica (cardiopatía) y 24 (43%) por escala de gravedad (ingreso en UCI). La edad promedio de los ptes fue $49 \pm 45,9$ meses, siendo menores de 12 meses 17 ptes (23%), entre 12 y 60 meses 38 ptes (51 %) y mayores de 60 meses (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes por grupos etarios

Edad	n=76	%
<12 m	17	23
12 m – 59 m	38	51
>60 m	21	28

Veintiún ptes (28%) presentaron fiebre al ingreso el 78% de los ptes y durante la internación el 47 % de los casos. Se constato la presencia de derrame pleural

en 12 ptes (16 %), convulsiones en 5 ptes (6,7%) la presencia de choque en el (4 %) de los ptes (Tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes

Características clínicas	N= 76	%
Fiebre al ingreso	36	78
Fiebre internado	22	47
Derrame pleural	12	16
Convulsiones	5	6.7
Choque	2	4
Inmunocomprometidos	26	50
Ingreso a UTI	24	43

Se constato que en 7 casos la indicación se consideró inadecuada. 28/56 pts inicialmente tratados con cefalosporina 3-G cambiaron a un β -lactámico penicilínico en las primeras 48 hs. De los 215 pts inicialmente tratados con β -lactámicos penicilínicos, 16 (16/215; 7%) requirieron cambio a cefalosporina-3G.

En 7 / 16 casos (43%) la decisión del cambio no se relacionó a fracaso

terapéutico [2 casos por gastroenteritis (todos ellos con amoxi/IBL), y 1 caso cada uno por infección concomitante de vías urinarias, mielomeningocele infectado, Sx convulsivo, celulitis periorbitaria y absceso ambos por *S. aureus*]; en 5 (31%) por tratarse de NAC en pte con inmunocompromiso grave, y cuatro pts. (25%) la indicación fue inadecuada (Tabla 3).

Tabla 3. Diagnósticos en el cambio de B-lactámico de los pacientes

Diagnóstico	N= 16	7 (%)
GEA	2	12,5
IVU	1	6,2
Mielomeningocele	1	6,2
Sx convulsivo	1	6,2
Celulitis periorbitaria	1	6,2
Absceso	1	6,2
Inmunocompromiso	5	31
Tratamiento inadecuado	4	25

En ningún caso el cambio se fundamentó en criterios microbiológicos de fracaso. Solo 3/271 pts. (1%) recibieron vancomicina, en todos los casos por el diagnóstico de infección nosocomial (Tabla 4).

Tabla 4. Rescate bacteriológico de los pacientes y rescate bacteriológico

Fuente de aislamiento	N=12	(%)
Hemocultivo	5	41.6
Líquido pleural	5	41.6
Punción pulmonar	2	17.7

El retorno bacteriológico obtenido en el grupo de estudio fue *S. pneumoniae* en 9 aislamientos, de los cuales se rescataron 3 en sangre, 4 en líquido pleural y 2 en punción pulmonar. Así mismo se obtuvo el aislamiento de *S. aureus* en 2 pacientes, ambos en sangre, 3 SCN en sangre y la presencia de 1 BGN en líquido pleural. (Tabla 5).

Tabla5. Agentes etiológicos aislados en los pacientes que requirieron cambios de B-lactámicos

Germen	N=12	(%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	9	75
<i>Staphylococcus aureus</i> **	2	17
Bacilo Gram negativo	1	8.3

* 22% Resistencia intermedia a PNC – 100% sensibilidad a CTX

** 100% *S. aureus* metilino sensible

Discusión

El *Streptococcus pneumoniae* sigue representando actualmente uno de los

principales agentes etiológicos de neumonía adquirida en la comunidad en la población pediátrica, a pesar del reconocimiento de nuevos patógenos causantes de neumonía.

En el Paraguay, luego de la introducción de la vacuna anti-*Haemophilus influenzae* tipo b el *S. pneumoniae* constituye el causante de la mayoría de los casos de neumonía en los que se puede definir la etiología. De ahí que el tratamiento inicial de las neumonías adquiridas en la comunidad debe incluir una terapéutica óptima dirigida frente al *S. pneumoniae*. Aunque tradicionalmente un β -lactámico penicilínico constituía la primera opción en el tratamiento inicial de las neumonías en edad pediátrica, la emergencia de cepas neumocócicas resistentes a penicilina ha puesto en discusión la mejor opción inicial en el tratamiento de neumonía y líderes de opinión han sugerido que en áreas de prevalencia de resistencia significativa del *S. pneumoniae* a penicilina, los β -lactámicos penicilínicos sean substituidos por cefalosporinas-3G (4).

En el presente estudio se analizó el tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad que se hospitalizan en un centro de referencia, haciendo énfasis en el tratamiento antibiótico así como en el uso de cefalosporinas-3G. Los resultados obtenidos demuestran que la mayoría de los pacientes siguen recibiendo tratamiento empírico inicial con β -lactámico penicilínico con una baja tasa de fracasos definida como la necesidad de cambio de la terapia inicial. En este sentido, en una proporción importante de los casos el uso de cefalosporina depende del huésped.

En los últimos años se ha constatado en varios países, incluso el nuestro un surgimiento de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina y la cefotaxima. Sin embargo en el presente estudio en el cual analizamos la conducta terapéutica de optar por una cefalosporina de 3ra Generación vs B-lactámicos penicilínicos, solo constatamos 2 cepas con CIM > 2 μ g/dl a penicilina y ninguna cepa con CIM a

cefotaxima > 4 μ g/dl. En nuestra institución el 84 % de los ptes completan tratamiento con β -lactámicos penicilínicos. Esto enfatiza que las pautas de tratamiento se adecuan a la realidad epidemiológica, y que en escenarios como el nuestro sigue siendo infrecuente la presencia de cepas con CIM que conlleven a la substitución de los B-lactámicos como tratamiento inicial

Conclusión

Si se excluyen pacientes con inmunocompromiso grave o enfermedades concomitantes, la necesidad de cambio de la terapia inicial de las NAC con β -lactámicos penicilínicos es poco frecuente. En nuestra institución el 84% de los pacientes con NAC completan el tratamiento con β -lactámicos penicilínicos. La utilización de vancomicina es excepcional

Referencias bibliográficas

1. Paulina Coria de la H. Recomendaciones para el manejo en niños de las neumonías adquiridas en la comunidad. Rev Chil Infect 2004; 21 (Supl 1): S7-S12
2. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia serologic results of a prospective population based study. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 986-91.
3. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 98-104.
4. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 293-8.
5. www.mspbs.gov.py/pai/images/documentos/.../manual_neumococo.pdf

6. Chiou C.C. Does Penicillin Remain the Drug of Choice for Pneumococcal Pneumonia in View of Emerging in Vitro Resistance ? Clin Infect Dis 2006;42:234-7.
7. Kaplan SL, Mason EO Jr. Mechanisms of pneumococcal antibiotic resistance and treatment of pneumococcal infections in 2002. Pediatr Ann. 2002; 31: 250-260.
8. Mc Cracken Jr G. Diagnosis and management of pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 924-8.
9. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. Thorax 2002; 57: 438-41.
10. Consenso de *S. pneumoniae* resistente. XX Congreso Chileno de Infectología, La Serena 2003 (no publicado).
11. Lagos R, Muñoz A, Valenzuela M T, Heitmann I, Levine M M. Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pediatric invasive pneumococcal disease in Santiago, Chile. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1115-23.
12. Heffelfinger J D, Dowell S F, Jorgensen J H, Klugman K P, Mabry L R, Musher D M et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae therapeutic Working Group. Arch Intern Med 2000; 160: 1399-408.
13. Musher D M, Bartlett J G, Doern G V. A fresh look at the definition of susceptibility of Streptococcus pneumoniae to beta - lactam antibiotics. Arch Intern Med 2001; 161: 2538-44.
14. Andes D, Craig W. In vivo activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against Streptococcus pneumoniae: Application to breakpoint determinations. Antimicrobial Agents Chemother 1998; 42: 2375-9.
15. Giachetto G, Pirez M C, Nanni L, Martínez A, Montano A, Algorta G, et al. Ampicillin and penicillin concentration in serum and pleural fluid of hospitalized children with community-acquired pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 625-9.
16. Gilsdorf JR. Community acquired pneumonia in children. Semin Respir Infect. 1987; 2: 146-51.
17. Correa AG, Starke JR. Bacterial pneumonias. Kendig`s disorders of the respiratory tract in children. 6ª Edition. 1998. Philadelphia, págs. 485-503.
18. Correa AG. Diagnostic approach to pneumonia in children. Semin Respir Infect. 1996; 11: 131-39.
19. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. Am Rev Respir Dis. 1993; 148: 1418-26.
20. Segreti J, Marcus L, Hope R. Community acquired pneumonia: new pathogens, new resistance patterns. Infect Med. 1996; 13: 9-14.
21. Shutze G, Jacobs R. Management of community acquired bacterial pneumonia in hospital children. Pediatr Infect Dis J. 1992; 11: 160-4.
22. Sánchez I, Prado F, Pérez MA, Kogan R, Martínez F, Cruz C, Lizana V. Consenso Nacional Pediátrico en Neumonías Adquiridas en la Comunidad. Rev. Chil. Enf. Respir. 1999; 15:107-136.

Fecha de recepción: 10 de junio de 2014

Fecha de aceptación: 05 de octubre de 2014

Solicitud de Sobretiros:

Dr. Antonio Arbo
 Instituto de Medicina Tropical
antonioarbo@hotmail.com

Caso Clínico

Ergotismo Asociado a Inhibidor de Proteasas en Paciente con inmunodepresión por VIH

Associated Ergotism Protease Inhibitor in immunosuppressed HIV Patient

Dra. Mirna Cuevas Dra. Aurelia Taboada, Dr. Gustavo Benítez, Servicio de Clínica Médica - Instituto de Medicina Tropical

Introducción: El Ergotismo es una complicación de la ingesta aguda o crónica de derivados ergotamínicos. Son metabolizados a nivel hepático por CYP3A4, así como inhibidores de la Proteasa (IP) (como Ritonavir) y muchos otros fármacos. Los IP actúan como inhibidores competitivos de la CYP3A4 y elevan las concentraciones de ergotamínicos, a niveles tóxicos, aún ante bajas dosis de los mismos. El presente caso refleja claramente los efectos producidos por la interacción medicamentosa entre la Ergotamina y los Inhibidores de las Proteasas en paciente con SIDA.

Objetivo: Demostrar la importancia de las interacciones medicamentosas de los fármacos antirretrovirales.

Palabras claves: SIDA, infectología clínica, Ritonavir.

Resumen

Introduction: Ergotism is a complication of chronic intake or acute ergot derivatives. They are metabolized in the liver CYP3A4 and Inhibidores Protease (IP) (as Ritonavir) and many other drugs. The IP act as competitive inhibitors of CYP3A4 and ergot concentrations rise to toxic levels, even at low doses thereof. This case clearly shows the effects of drug interaction between Ergotamine and protease inhibitors in patients with AIDS.

Objective: To demonstrate the importance of drug interactions with antiretroviral drugs.

Key words: AIDS, Clinical infection, Ritonavir.

Introducción

El ergotismo es una complicación de la intoxicación aguda y/o el abuso crónico de los derivados del ergot. Se manifiesta por síndrome vasomotor con enfermedad vascular periférica que frecuentemente

compromete extremidades. Presentamos cuatro casos de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (HIV-1), en tratamiento con antirretrovirales que incluyen inhibidores de la proteasa reforzados con ritonavir, y que habían recibido ergotamina como automedicación (1).

El ergotismo fue descrito hace más de 2000 años y es causado por la ingesta de pan contaminado con el hongo *Claviceps purpurea* (2).

El propósito del presente trabajo es comunicar un caso de ergotismo asociado a inhibidor de la proteasa (IP) en paciente con inmunosupresión por VIH.

Caso Clínico

Mujer de 22 años de edad, procedente de Caaguazú, conocida portadora de HIV, con Western Blott del 2012, CD4 249 células/mm³ y CV no detectable, en TARV con TDF+ 3TC+ Lop/r, adherente. Cuadro de 3 días de evolución de mialgias generalizadas, náuseas y vómitos, y parestesia de miembros inferiores (Imagen 1). 24 hs de coloración violácea de miembros superiores inicialmente, que

desaparece, luego miembros inferiores, hasta tercio medio de las piernas. Refiere dolor quemante e intermitente. Acude a Centro Asistencial, donde se inicia AAS 625 mg/día. La remiten por empeoramiento clínico. Ingresa afebril, con ausencia de pulsos pedio y tibial posterior, además de cianosis distal de MMII (hasta tercio medio de ambas piernas). Laboratorialmente: enzimas musculares aumentadas y descenso progresivo al suspender TARV. ECG revela Onda T negativa en V1-V2-V3. Fue evaluada por Cirujano Vascular, quien plantea el diagnóstico de Trombosis arterial (Imagen 2). Se inicia Anticoagulación con HBPM. En el re-interrogatorio refiere automedicación con ergotamina – dipirona, 1 dosis, por cefalea 5 días previos al cuadro. Fue Reevaluada por Cirujano Vascular, se establece el Diagnóstico de Síndrome de no Reperusión por la ausencia de pulso y Ecodoppler que revela: A nivel de la arteria tibial anterior y la pedia, tercio distal no se constata flujo. Se planteo la amputación supracondílea bilateral, obtandose por el tratamiento conservador. Recibió Bolos de Metilprednisolona por 3 días más pentoxifilina parenteral con buena respuesta (Imagen 3)



Imagen. 1: Al ingreso



Imagen 2. DDI: 21



Imagen 3. DDI: 40

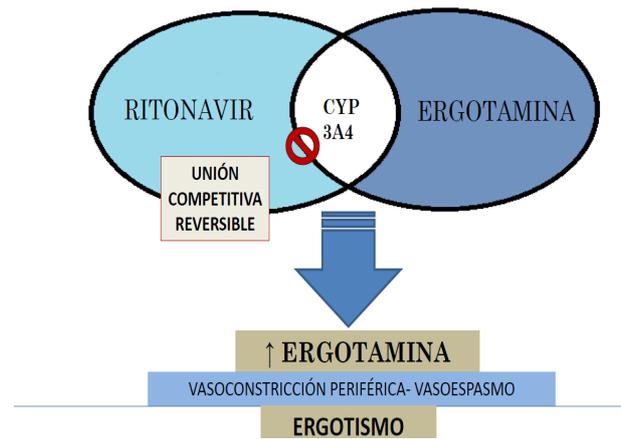


Imagen 4. Interacción Ritonavir - Ergotamina.

Discusión

La incidencia estimada de ergotismo entre los pacientes que consumen preparados de ergotamina es de 0.01% (0.5/100.000 habitantes/año); de éstos, hasta el 10% presenta náuseas, vómitos, dolor abdominal y dolor en miembros inferiores (3)

La ergotamina es el fármaco más utilizado como automedicación en cefaleas tipo migraña, favorecido por su bajo costo y venta libre, a pesar de sus múltiples efectos secundarios (2) (Imagen 4).

Los IP son potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4; entre ellos, el ritonavir ha sido reportado como el más potente inhibidor de la CYP3A4, actuando en la isoenzima presente en hígado, intestino e incluso en otros sitios (4)

El tratamiento consiste en la suspensión de las drogas implicadas, plan de hidratación amplio, vasodilatadores como nifedipina 30 mg cada 8 horas o nimodipina 60 mg cada 8-6 horas, y nitroprusiato de sodio en casos graves. La prazosina, bloqueante selectivo de los receptores alfa-1 adrenérgicos, también es una droga a considerar. Otros fármacos que se han

comunicado como vasodilatadores efectivos en estos cuadros son la prostaglandina E1 (aloprostadil) y la prostaciclina I2 (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost) (3).

Al tratamiento vasodilatador se le asocia la antiagregación plaquetaria con ácido acetil salicílico, y se puede usar además pentoxifilina 400 mg cada 8 horas. Como trombo profilaxis durante los períodos de espasmo vascular está indicada la heparina de bajo peso molecular. Algunos autores sugieren los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa como una segunda línea de tratamiento (5)

Conclusión

La potente inhibición del metabolismo de los ergotamínicos por los inhibidores de la proteasa predispone a toxicidad por los mismos aún a dosis habitualmente prescrita. La incidencia de ergotismo está aumentada en los pacientes HIV que reciben inhibidores de la proteasa. El ergotismo debe considerarse como diagnóstico diferencial en cualquier paciente HIV con isquemia de las extremidades. El uso concomitante de

derivados ergotamínicos debe ser evitado cuando se inicia la terapia antiretroviral.

Referencias bibliográficas

1. Finn, B. Vadala S, Meraldi A, Bauman J, Martínez J, Young P. Ergotismo y HIV. Medicina (B. Aires) vol.73 no.4 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jul./ago. 2013
2. De Costa C. St Anthony's fire and living ligatures: a short history of ergometrine. Lancet 2002; 359: 1768-70
3. Ruano-Calderón LA, Zermeno-Pohle F. Ergotismo. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. Rev Neurol 2005; 40: 412-6
4. Sevrioukova IF, Poulos TL. Structure and mechanism of the complex between

cytochrome P4503A4 and ritonavir. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 18422-7

5. Aclé S, Roca F, Vacarezza M, Álvarez Rocha A. Ergotismo secundario a la asociación ergotamina-ritonavir. A propósito de 3 casos. Rev Med Chile 2011; 139: 1597- 1600

Fecha de recepción: 25 de junio de 2014

Fecha de aceptación: 10 de octubre de 2014

Solicitud de Sobretiros:

Dra. Mirna Cuevas
Servicio de Clínica Médica
Instituto de Medicina Tropical
gbenite@yahoo.com.ar

Instrucciones para los autores

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

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

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Presentación general

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

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

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

La impresión debe ser clara y el tamaño de la letra debe ser de 12 puntos (Times New Roman / Arial). La redacción del texto debe ser en voz PASIVA. Para abreviaturas, se debe utilizarla nomenclatura aprobada por la unión internacional de la respectiva disciplina.

El artículo debe comprender las siguientes secciones:

- Introducción

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

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

- a) Nombre y Apellido, (ejemplo: Juan Pérez),
- b) Si el autor quiere escribir dos apellidos estos deben estar unidos por un guión (ejemplo: Juan Lozano–Torres).

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

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

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

La presentación de la literatura citada se hará de la siguiente manera según Normas de Vancouver.

Libros

Andrade, G.; Ruíz, J.P. y Gómez, R. Biodiversidad, conservación y uso de recursos naturales. Primera edición. CEREC - Fundación Friedrich Ebert de Colombia. Bogotá, D.C., Colombia. 1992. págs 126.

Artículos en revistas

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

Libros editados

Rivas, L.I.; Chicharro, C. y Díaz, P. Sistemas de unión parásito-célula hospedadora en Trypanosomatidae. En: Rivas, L.I. y López, M.C. (eds.). Nuevas tendencias de parasitología molecular. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid, España. 1993. págs. 185-216.

Tamayo, M. (Trabajos de grado) Efecto de la perturbación de los bosques fragmentados sobre el comportamiento y tamaño de una comunidad de primates en el pie de montellanero. Trabajo de Grado. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. 1997
Gutierrez, H. Utilización del canto como característica filogenética en los cucaracheros (Troglodytidae: Aves). Tesis de Maestría. Universidad de Costa Rica, Costa Rica. 1990

Notas a pie de página

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

Figuras y tablas

Las figuras no deben estar incluidas dentro del texto del artículo. Cada figura debe ir en una página aparte sin la correspondiente leyenda, pero con los ejes y señaladores claros y grandes. Se deben utilizar unidades de SI (Sistema Internacional de unidades).

Si se envían fotos, éstas deben ser en blanco y negro y de tamaño media carta o carta en papel de alto contraste. Cada figura debe llenar toda una página ya sea en sentido horizontal o vertical, dependiendo de su estructura. Coloque detrás de la página donde está la figura el número correspondiente de la misma en lápiz (por ej. Figura 3). Las figuras originales se envían únicamente cuando el artículo haya sido aceptado para su publicación, mientras tanto se deben enviar fotocopias claras. Incluya en una hoja aparte la leyenda de todas las figuras del artículo. Las tablas tampoco deben ser incluidas en el texto principal del manuscrito.

ARTÍCULOS DE OPINIÓN Y REVISIONES DE LIBROS

La revista acepta artículos de opinión sobre cualquier tema relacionado con las ciencias médicas y afines. Los artículos de opinión deben incluir portada y resumen en inglés y en español, siguiendo las mismas indicaciones que los artículos científicos.

Sin embargo, el texto debe ser continuo, sin secciones (en forma de ensayo), y no excederse en 10 páginas de longitud (sin incluir portada y hojas de resumen). Si el artículo incluye figuras

o tablas, éstas se deben elaborar y anexar de la misma manera que para los artículos científicos. Lo mismo se aplica para la literatura citada, notas de pie de página y ecuaciones. Si se envía la revisión de un libro, se debe incluir en la portada una reseña bibliográfica, utilizando el formato para citar libros de la revista (véase arriba). Las revisiones de libros no deben incluir resumen, pero sí un título.

Aplique las demás normas para escribir artículos de opinión en las revisiones de libros.

ENVÍO DE LOS ARTÍCULOS

Los artículos deberán ser enviados (1 copia en papel y un formato electrónico (CD, pen drive), incluyendo fotocopias de las figuras, ilustraciones o fotografías) a la siguiente dirección:

Departamento de Investigación y Docencia del Instituto de Medicina Tropical

Venezuela casi Florida. Instituto de Medicina Tropical. Asunción – Paraguay.

Tel: (+595 21) 292 654 Interno 2030

Departamento de Investigación y Docencia del Instituto de Medicina Tropical

O por correo electrónico a la dirección de e-mail: **investigacion_docencia@imt.edu.py**

A nombre del:

Prof. Dr. Antonio Arbo Sosa, Editor de la Revista del Instituto de Medicina Tropical.

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

Proceso de revisión: La primera revisión la realiza el editor para definir si el artículo corresponde a la línea editorial y cumple con los requisitos señalados en estas instrucciones. La segunda revisión la realizan dos árbitros independientes en calidad de revisores pares. La identidad de autores y revisores es confidencial.



Instituto de Medicina Tropical
Avda. Venezuela y Tte. Ecurra
Tel/Fax: +595 21 292 654 - 292 164
www.imt.edu.py
Asunción - Paraguay