



ISSN 1996-3696

Diciembre 2010

Volumen 5 – Número 2

Revista del Instituto de Medicina Tropical

Asunción - Paraguay



© 2010

Revista del Instituto de Medicina Tropical

ISSN 1996-3696

Asunción – Paraguay

Tirada semestral

Versión electrónica disponible en:

www.imt.edu.py/

Revista *del* Instituto de Medicina Tropical Asunción - Paraguay

Dr. Oscar Merlo Faella
Director General

Dra. Nidia Mendoza
Directora Médica

Prof. Dr. Antonio H. Arbo Sosa
Editor

Biol. Gabriela Sanabria
Secretaria de Edición

[COMITÉ EDITORIAL]

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

[CONSEJO EDITORIAL]

Prof. Dr. Salvador Addario
Dr. Nicolás Aguayo
Dr. Iván Allende
Prof. Dr. José Bellasai
Dr. Enrique Courselles
Prof. Dra. Ana Campuzano de Rolón
Prof. Dr. Esteban Grassi
Dr. Adolfo Galeano
Dr. Fernando Hamuy
Dr. Juan Domingo Maciel

Dr. Julio Manzur
Dra. Celia Martínez de Cuellar
Dr. Adolfo Morínigo
Dr. Duillo Núñez
Prof. Dr. Carlos Ramírez Boettner
Prof. Dr. Osvaldo Real
Prof. Dr. Roger Rolón
Dr. Víctor Salinas
Dra. Gloria Samudio
Prof. Dra. Ramona Valdez

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

Asunción - Paraguay

Vol. 5 December, 2010 N° 2

C O N T E N T

Editorial

- 04 Optimization in the care of infected patients and microbiological rescue**
Antonio Arbo Sosa

Original Articles

- 06 Diagnostic in Infectious Diseases.**
María Cristina San Miguel, Diego Mongelos, Raúl C. Morinigo.
- 10 Prevalence of Toxoplasmosis and Chagas Disease in Patients with HIV/AIDS**
Cristina San Miguel, Jeruti Ferreira, Noelia Figueredo, Derlis Fleitas, Andrés Canese.

Clinic case

- 16 Disseminated Coccidioidomycosis as the First Manifestation of AIDS in a Patient who Resides in an Area not Endemic.**
Cristina Alarcón, Miguel Ángel Cardozo

Review Article

- 23 Oxidative Stress and Antioxidant Defense System**
Rosa Mayor Oxilia

- 30 Instruction for authors**

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

Revista del Instituto de Medicina Tropical

Publicación del Instituto de Medicina Tropical

Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

Asunción - Paraguay

Vol. 5 Diciembre 2010 N° 2

C O N T E N I D O

Editorial

04 Optimización en la Atención de Pacientes Infectados y Rescate Microbiológico

Antonio Arbo Sosa

Artículos Originales

06 Diagnóstico Etiológico en Enfermedades Infecciosas.

María Cristina San Miguel, Diego Mongelos, Raúl C. Morinigo.

10 Prevalencia de Toxoplasmosis y Chagas en Pacientes con VIH/SIDA

Cristina San Miguel, Jeruti Ferreira, Noelia Figueredo, Derlis Fleitas, Andrés Canese.

Caso Clínico

16 Coccidioidomicosis Diseminada como Primera Manifestación de SIDA en un Paciente que Reside en un Área no Endémica.

Cristina Alarcón, Miguel Ángel Cardozo.

Artículo de Revisión

23 Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante

Rosa Mayor Oxilia.

30 Instrucción para autores

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

Foto portada: Instituto de Medicina Tropical

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

Editorial

Rev. Inst. Med. Trop 2010;5(2):4-5

Optimización en la atención de pacientes infectados y rescatemicrobiológico.

Optimization in the care of infected patients and microbiological rescue.

Prof. Dr. Antonio Arbo

Departamento de Pediatría. Instituto de Medicina Tropical.

La confirmación diagnóstica y tratamiento de las enfermedades infecciosas requiere en lo posible del aislamiento e identificación del agente etiológico.

Aunque el aislamiento del agente etiológico es beneficioso, pues facilita la elección del tratamiento específico y más adecuado, no siempre es posible. Sin embargo, el esfuerzo para conseguir el rescate microbiológico debe ser de regla en todos los casos, pero más importantemente en casos de infección hospitalaria y en aquellos con infecciones comunitarias graves. De cualquier manera, la interpretación de los datos de laboratorio debe hacerse teniendo en consideración el cuadro clínico, ya que los hallazgos pueden originarse en una colonización y no en una infección. La identificación del agente etiológico puede obviarse cuando exista evidencia de que la infección es a causa de un determinado microorganismo y que la experiencia indique que el mismo es susceptible a un determinado antibiótico, por ejemplo, la neumonía no complicada que no requiere hospitalización y la cistitis comunitaria.

Por otra parte, no todas las infecciones justifican el tratamiento antibiótico. Ejemplos de ellas son la bacteriuria asintomática (excepto en embarazadas o en pacientes inmunocomprometidos), abscesos superficiales que pueden ser drenados, diarrea por *Salmonella sp.* en el

huésped inmunocompetente y mayor de 4 meses, o en la evaluación inicial de la otitis aguda en el paciente no tóxico mayor de 2 años.

Aunque en la mayoría de los casos el médico se ve compelido a iniciar tratamiento antibiótico antes de disponer del diagnóstico del agente causal, antes de iniciar el tratamiento se debe obtener material, tanto para el examen microscópico que facilite la definición del tratamiento, como para que el laboratorio microbiológico intente aislar e identificar el agente etiológico y realice las pruebas para establecer su susceptibilidad a los antibióticos. La correcta recolección de una muestra para su cultivo es la etapa más importante en el aislamiento de microorganismos responsables de enfermedades infecciosas.

Una muestra deficientemente colectada, conservada, transportada, y/o identificada puede ser el motivo del fracaso de aislar el microorganismo causante, y la recuperación de contaminantes pueda conducir a una terapia incorrecta o aún perjudicial. De ahí que las probabilidades de éxito para el aislamiento microbiano depende de varias premisas entre las cuales destacan: la muestra para cultivo debe ser material del verdadero sitio de infección y debe recogerse con un mínimo de contaminación de tejidos, órganos o secreciones adyacentes; debe obtenerse suficiente cantidad (proporción adecuada entre volumen de la

muestra y el medio de cultivo, ej. en hemocultivo relación 1:10) y utilizar dispositivos de recolección, recipientes para las muestras y medios de cultivo adecuados para asegurar el óptimo aislamiento de microorganismos. Cuanto antes se inicie el tratamiento con el antimicrobiano adecuado, mayores serán las posibilidades de beneficio para el paciente y su comunidad.

Uno de los principales índices de evaluación de la calidad de atención de los servicios de salud, y más importantemente de aquellos que asisten pacientes con enfermedades infecciosas, es la tasa de rescate microbiológico en la cohorte de hospitalización. Esto reflejará oportunidad de la toma de muestras, apego a las recomendaciones de colección, transporte y procesamiento así como la actuación del

laboratorio. Los responsables del gerenciamiento de los hospitales deberán por tanto invertir en capacitación del personal médico y laboratorio así como en la infraestructura misma de los laboratorios de microbiología, con introducción de tecnologías que permitan un procesamiento más rápido del material, formas semiautomatizadas así como técnicas de biología molecular.

Solicitud de Sobretiros:

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

Artículo original

Diagnostico Etiológico en Enfermedades Infecciosas

Dres. María Cristina San Miguel, Diego Mongelos, Raúl C. Morinigo.

Etiologic Diagnosis in Infectious Diseases

Background: The finding of a disease etiology is achieved through a wide range of laboratory tests with different sensitivity and specificity, and also subject to the availability in time and space to carry them. The most requested laboratory samples in infectious diseases are growing and cytochemical analysis of body fluids.

We studied 300 medical records of patients admitted to the Adult Infectious Disease Service of the Institute of Tropical Medicine from January to November 2010, of which: 37.3% were respiratory infections, gastrointestinal infections and 34.3% 28 4% CNS infections. Ratio F: M 1:1.29 (56% F). The microbiological diagnosis was positive in 32%, 28% and 27% of patients with diseases of the respiratory Rev, Rev Gastrointestinal and CNS involvement, respectively, and the most common germs *S. pneumoniae*, *C. parvum* and *C. neoformans* in the order listed previously

Resumen

El hallazgo etiológico de una enfermedad se logra gracias a una amplia gama de exámenes laboratoriales con diferentes valores de sensibilidad y especificidad, y también condicionados a la disponibilidad en el tiempo y espacio para la realización de los mismos. Las muestras de laboratorio más solicitadas en patologías infecciosas son: cultivo y análisis citoquímico de fluidos corporales.

Se estudiaron 300 historias clínicas de pacientes internados en el Servicio de Infectología de Adultos del Instituto de Medicina Tropical de enero a noviembre del año 2010, de los cuales: 37,3 % correspondieron a infecciones respiratorias; 34,3% infecciones gastrointestinales y 28,4% infecciones del SNC. Relación F:M 1:1,29 (56% F). El diagnóstico microbiológico fue positivo

en 32%, 28% y 27% de los pacientes con patologías del Ap. respiratorio, Ap. Gastrointestinal y con afectación del SNC respectivamente, y los gérmenes más frecuentes *S. pneumoniae*, *C. parvum* y *C. neoformans* en el orden citado previamente.

Palabras claves: Aislamiento bacteriológico, Meningitis, Neumonía.

Introducción

Si bien es cierto que el diagnóstico etiológico es esencial para la confirmación de las enfermedades infecciosas, en algunas ocasiones clínicamente también se puede llegar al diagnóstico, esto es importante para

Rev. Inst. Med. Trop 2010;5(2):6-9

tener la precisión en aplicar el tratamiento específico y para posteriores estudios epidemiológicos.

El hallazgo etiológico de una enfermedad se puede alcanzar gracias a una amplia gama de exámenes laboratoriales, muchos análisis expondrían diagnósticos más específicos y certeros, y otros están condicionados a la disponibilidad en el tiempo y espacio para la realización de los mismos. Se debería, también, considerar los riesgos y gastos que derivan de pruebas de laboratorio que se dictaminan en relación con la información que probablemente proporcionan (1, 5, 7).

Entre las muestra de laboratorio más solicitadas en patologías infecciosas son: cultivo y análisis citoquímico del Líquido Ceforraquídeo, frotis de Mucus Fecal, cultivo de Heces, Esputo, líquido pleural, sangre, que luego del diagnóstico clínico presuntivo, sirven como herramienta efectiva para el diagnóstico microbiológico confirmatorio (2).

El diagnóstico etiológico de una enfermedad infecciosa y sus correspondientes exámenes laboratoriales, varían según el aparato y sistema que este afectado (3)

En el Aparato Respiratorio, las etiologías más comúnmente asociadas a las infecciones en el adulto son: *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp*, *Aspergillus spp*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Adenovirus*. Las muestras que se utilizan para su confirmación son: esputo, sangre, secreciones bronquiales, aspirado transtraqueal, lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar. Estas infecciones son las más frecuentes y se caracterizan por producir una elevada morbi-mortalidad. Muchas veces se tropieza con la dificultad para realizar un Diagnóstico microbiológico principalmente en el tracto respiratorio superior, ya que está colonizado por una flora normal que se modifica continuamente a lo largo de la vida, pues en ella influyen factores como edad, nutrición, condiciones ambientales y estado inmunitario del individuo (4).

En el Sistema Nervioso Central (SNC) las infecciones más frecuentes son: meningitis (sépticas, asépticas, micóticas, parasitarias), encefalitis, infecciones de medula, tuberculosis.

Los gérmenes más comunes que atacan al SNC son: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* que producen la meningitis bacteriana, del mismo modo, varios virus son los causantes de la meningitis viral, incluyendo los *Enterovirus*, el virus *Coxsackie*, el virus de la polio y el virus del herpes, entre los hongos: *Cryptococcus neoformans*. El material utilizado para estas infecciones es el Líquido Ceforraquídeo (5, 6)

Las infecciones agudas del tracto gastrointestinal figuran entre las enfermedades infecciosas más frecuentes, superadas sólo por las infecciones del tracto respiratorio. Las epidemias de diarrea en lactantes, niños y adultos son generalmente causadas por microorganismos presentes en el agua o en los alimentos contaminados habitualmente por heces que presentan microorganismos patógenos. Las infecciones también se pueden transmitir de persona a persona por contacto directo o a través de fómites. La etiología más común de las infecciones gastrointestinales en los adultos son la *Salmonella spp.*, *Aeromonas sp.*, *Campylobacter sp.*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis*, *Escherichia coli*, *Vibrios sp.* y *Rotavirus*. La muestra utilizada es la materia fecal (7-8).

La finalidad de este trabajo fue determinar la prevalencia de diagnósticos etiológicos específicos en enfermedades infecciosas, en los diferentes aparatos y sistemas.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y de corte transversal; donde se estudiaron 300 historias clínicas de pacientes internados en el Servicio de Infectología de

Adultos del Instituto de Medicina Tropical de enero a noviembre del año 2010. Las variables estudiadas fueron: diagnóstico de egreso, estudios microbiológicos realizados y sexo.

Resultados

De las 300 Historias Clínicas de pacientes adultos internados en el IMT del año 2010 el 37,3

% (112 pacientes), correspondieron a infecciones respiratorias; el 34,3% (103) correspondió a infecciones gastrointestinales y el 28,4% (85) a infecciones del Sistema Nervioso Central.

La distribución de sexos se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de sexo en los grupos de estudio por aparatos y sistemas.

	Total		Femenino		Masculino	
	N	%	N	%	N	%
Ap. Respiratorio	112	37,3	78	69,8	34	30,3
Ap. Gastrointestinal	103	34,3	45	43,6	58	56,3
SNC	85	28,4	46	54,1	39	45,8

El diagnóstico microbiológico fue realizado en 36 (32%) de los pacientes con patologías del Ap. respiratorio, 28 (27%) del grupo de patologías del Ap. Gastrointestinal y 23 (27%) de pacientes con afectación del SNC.

Los microorganismos aislados de patologías del Ap. Respiratorios y Ap. Gastrointestinal se muestran en los gráficos 1 y 2.

Gráfico 1. Microorganismos aislados de patologías del Ap. respiratorio

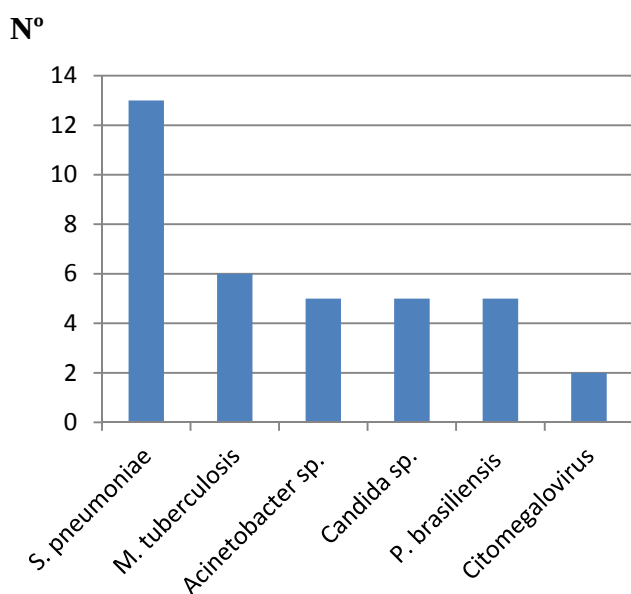
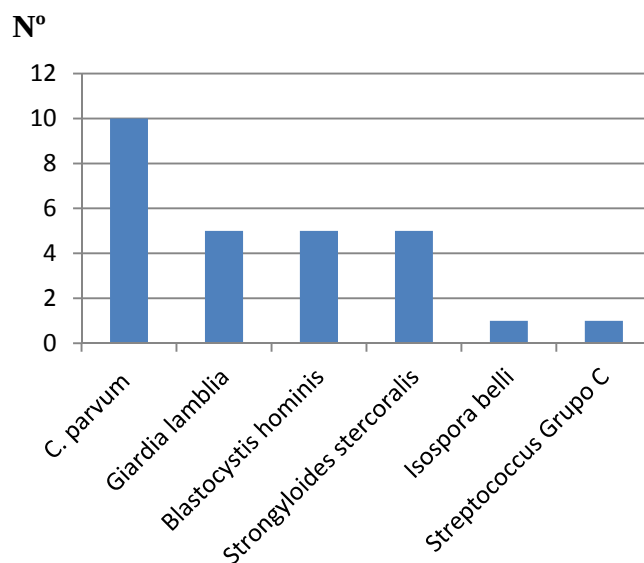


Gráfico 2. Microorganismos aislados de patologías del Ap. Gastrointestinal.



En cuanto a los hallazgos microbiológicos en el SNC encontramos *Cryptococcus neoformans* en 13 pacientes (56,5%) y *Neisseria meningitidis* en 10 pacientes (43,5%)

Discusión y Conclusión

Los resultados de esta investigación nos muestran que el Aparato Respiratorio es el que presentó mayores complicaciones que

someten a los pacientes a internaciones. La elevada prevalencia de estas infecciones coincide con lo esperado debido a que estas son las más enfermedades más frecuentes a nivel nacional debido a su facilidad de diseminación por su fácil contagio.

En general es un porcentaje bajo de las infecciones que tienen el diagnóstico específico, oscila entre el 32,5 y 27%; y tampoco hay una gran diferencia en los distintos sistemas y aparatos.

En cuanto a la frecuencia de infecciones del Ap. Gastrointestinal destacamos la alta prevalencia de candidiasis oral en los pacientes internados, la cual es diagnosticada por medio de la clínica, sin realizar examen laboratorial, que sería uno de los factores por el cual es bajo el porcentaje de diagnósticos microbiológicos. No obstante, el microorganismo de mayor confirmación diagnóstica fue *Cryptosporidium parvum*. Tanto este último como Candidiasis, están asociados a su elevada frecuencia por la cantidad de pacientes internados infectados por el VIH y diarrea. Siendo bastante elevado este porcentaje en los enfermos de países de tercer mundo, con problemas de infraestructura en las canalizaciones de agua potable y eliminación de aguas residuales.

El Sistema Nervioso Central es el que menor cantidad de casos presentó. La meningitis es la patología más frecuente, le sigue la encefalitis viral y toxoplasmosis cerebral. La etiología más frecuente de meningitis fue *Cryptococcus neoformans* y la *Neisseria meningitidis*. Nuevamente los pacientes inmunodeprimidos tienen un alto porcentaje de internación que justifica al microorganismo.

Es destacable, fue la elevada cantidad de patologías infecciosas diagnosticadas sin confirmación etiológica.

Es importante destacar la importancia del diagnóstico etiológico específico en las enfermedades infecciosas para el correcto y certero diagnóstico clínico, y para estudios epidemiológicos

Referencias

1. Saman Reyhani, Mercedes Rocío Villasboa Gavilán, Cristina San Miguel. El Laboratorio microbiológico: una herramienta importante en el diagnóstico. Año 2004.
2. Clínica Universidad de Navarra. Avda. Pío XII, 36. Pamplona. España. Año 2008.
3. J.C. García-Moncó. Continúa Neurológica: Infecciones del Sistema Nervioso Central. España. 2008.
4. Miriam Álvarez, Javier Buesa, Javier Castillo, Jordi Villa. Diagnóstico microbiológico de las infecciones gastrointestinales. Editores: Emilia Cercenado y Rafael Cantón.
5. Guerrant RL, Walker D, Weller P. Enfermedades Infecciosas Tropicales. 2002. Ediciones Harcourt. Leventhal R, Cheadle R. Medical Parasitology. A Self-Instructional Text. 4th edition, 1996. F. A. Davis Company, Philadelphia. Manson's Tropical Diseases. 20th edition. 1996. Gordon C Cook editor. Saunders editions, London, UK. Shore García, L. Diagnostic Medical Parasitology. 4th edition. 2007. ASM Press.

Solicitud de Sobretiros:

Dra. Cristina San Miguel
Instituto de Medicina Tropical
Asunción, Paraguay
msan_miguel@hotmail.com

Artículo Original

Prevalencia de Toxoplasmosis y Chagas en pacientes con VIH/SIDA

Dres. Cristina San Miguel, Jeruti Ferreira, Noelia Figueredo, Derlis Fleitas, Andrés Canese

Instituto de Medicina Tropical. Universidad Nacional de Asunción. Facultad de Ciencias de la Salud. Cátedra de Microbiología y Parasitología Médica

Prevalence of toxoplasmosis and Chagas' disease in patients with HIV / AIDS

At present more than two million people living with HIV / AIDS (PLWA) in Latin America, and a hundred thousand deaths from causes related to this disease, which makes the region the world's third highest rate of mortality related to this disease.

This study was observational, prospective, cross sectional analytical elements. Non-probability sampling of consecutive cases, which included patients over 16 years with HIV / AIDS who access the realization of the dosage of antibodies to toxoplasmosis and Chagas disease.

In a sample of 53 PLWA, 56.6% were male, mean age 37.83 ± 10.02 years. 36 people were outpatients and 17 inpatients.

The results obtained suggest that a screening for antibodies to Chagas IgG in HIV patients is justified because 10 patients we have, one is positive. The ELISA method an inexpensive, fast and with an acceptable effectiveness can be used in screening both toxoplasmosis and Chagas. Possible complications, mentioned above, justify the use of these ancillary methods of diagnosis in all our patients PLWA

Resumen

En la actualidad más de dos millones de personas viviendo con VIH/SIDA (PVVS) en América Latina, y cien mil fallecidos por causas relacionadas con esta enfermedad, lo cual convierte a la región en la tercera del mundo con mayor índice de mortalidad relacionada con esta enfermedad.

El presente estudio es observacional, prospectivo y de corte transversal con elementos

analíticos. Muestreo no probabilístico de casos no consecutivos, en el que se incluyeron pacientes mayores de 16 años con VIH/SIDA que accedan a la realización del dosaje de anticuerpos, para Toxoplasmosis y Enfermedad de Chagas.

De una muestra de 53 PVVS, 56,6% fueron del sexo masculino, edad promedio $37,83 \pm 10,02$ años. 36 personas fueron pacientes ambulatorios y 17 pacientes internados.

Los resultados obtenidos nos llevan a pensar que un screening buscando anticuerpos IgG para Chagas en pacientes con VIH está justificado ya que de cada 10 pacientes que tengamos, uno resulta positivo. El método de ELISA un método barato, rápido y con una efectividad aceptable puede ser usado en el screening tanto de Toxoplasmosis como de Chagas. Las posibles complicaciones, ya mencionadas, justifican la utilización de estos métodos auxiliares del diagnóstico en todos nuestros pacientes PVVS.

Palabras claves: Infecciones tropicales, Laboratorio, PVVS.

Introducción

Actualmente, más de dos millones de personas viviendo con VIH/SIDA (PVVS) en América Latina, y cien mil fallecidos por causas relacionadas con esta enfermedad, lo cual convierte a la región en la tercera del mundo con mayor índice de mortalidad relacionada con esta enfermedad (1).

Alrededor de un tercio de los pacientes presentan complicaciones nerviosas, que provocan considerable morbilidad y mortalidad y que las principales manifestaciones neurológicas dependen de la infección primaria por el virus de inmunodeficiencia humana, asociado a infecciones oportunistas secundarias o por complicaciones de la terapia antirretroviral. (2)

El riesgo de contraer algún tipo de infección por hongos, virus, bacterias o parásitos es directamente proporcional al aumento de la inmunodepresión. La infección del sistema nervioso central ocurre en el 19% de los pacientes con SIDA. Los pacientes con infección avanzada, y con un recuento de células TCD4 < 200 a células/mm³, están en mayor riesgo que otros, en desarrollar infecciones oportunistas del SNC. Las manifestaciones clínicas y radiológicas de la infección parasitaria del SNC suelen ser similares en huéspedes inmunocomprometidos e inmunocompetentes, con un aumento de la severidad en los primeros. (3, 4,5)

Las lesiones focales del encéfalo que pueden aparecer, se deben frecuentemente a agentes etiológicos como *Toxoplasma gondii* y *Cisticercus cellulosae*. Sin embargo, en toda Latinoamérica donde la enfermedad de Chagas es endémica, la infección por *Trypanosoma cruzi* debe considerarse un diagnóstico diferencial. (6)

Tanto la Enfermedad de Chagas como Toxoplasmosis, pueden infectar a los pacientes posteriores a la inmunodepresión, o en la gran mayoría de los casos por reactivación de una infección anterior. (6)

La reactivación de la enfermedad de Chagas en pacientes con coinfección por el VIH, representa un evento potencialmente grave, generalmente con una letalidad importante.

Además de la transmisión por vector, se puede transmitir por transfusión de sangre no controlada, por vía transplacentaria y por trasplantes de órganos. Se pueden detectar formas menos graves de la enfermedad de Chagas, similares al síndrome de mononucleosis infecciosa, o puede ser detectada cuando todavía es asintomática. (7) El cuadro agudo se presenta con fiebre, mialgias, hepato-esplenomegalia, lesiones cutáneas, meningoencefalitis, miocarditis y parasitemias persistentes. Las manifestaciones neurológicas dependerán del tamaño y ubicación de las lesiones. Clínicamente puede haber cefalea, cambios de conducta, convulsiones, temblores, y hemiparesia. Es más frecuente observar afasia, y aún cuando reciban terapia antiparasitaria, pueden evolucionar hacia el coma y a la muerte. (8). Esta afectación cerebral es debido a masas cerebrales ocupantes de espacio (chagomas) o meningoencefalitis aguda difusa. Los chagomas cerebrales constituyen lesiones generalmente focales, múltiples y con necrosis, indistinguibles clínica y radiológicamente de las ocasionadas por *Toxoplasma gondii* (9).

El Sistema Nervioso Central está involucrado en el 60%-90% de autopsias en pacientes con SIDA en el Brasil, con importancia clínica en la mayoría de los pacientes. La encefalitis por *Toxoplasma*, es la lesión más frecuente del SNC en estos pacientes. La mayoría de los casos se atribuyen a la reactivación de los quistes de *T. gondii* en el SNC, pero sólo el 30-50% de los pacientes con SIDA y evidencia serológica de contacto con el agente desarrolla de la enfermedad (10).

A pesar de la toxoplasmosis cerebral se presenta con mayor frecuencia en pacientes con SIDA es necesario que, siendo Paraguay un país donde las prácticas cotidianas y las formas de vida siguen propiciando la manifestación de la Enfermedad de Chagas, se incluya a ésta entre las complicaciones oportunistas en pacientes con SIDA y recuentos de linfocitos T CD4 de menos de 200 cel./ μ l, ya que el diagnóstico precoz y el tratamiento específico podrían mejorar el pronóstico de estos pacientes. (11, 12)

La búsqueda sistemática y el diagnóstico precoz de estas parasitosis pueden evitar complicaciones serias como abscesos cerebrales, por lo tanto se plantea en la presente investigación la detección de anticuerpos contra estos parásitos y el análisis de prevalencia, en pacientes con VIH- SIDA.

Materiales y métodos

Diseño de la investigación: estudio observacional, prospectivo y de corte transversal con elementos analíticos. Muestreo no probabilístico de casos no consecutivos.

Población enfocada: pacientes con VIH/SIDA.

Criterios de inclusión: pacientes adultos mayores de 16 años con VIH/SIDA que accedan a la realización del dosaje de anticuerpos, para Toxoplasmosis y Enfermedad de Chagas.

Procedimiento: La muestra estuvo conformada por 53 pacientes, con consentimiento informado. Las variables a estudiar cualitativas analizadas

fueron: sexo, procedencia, y lugar de nacimiento, y la variables cuantitativas: edad, TCD4 y carga viral.

A los pacientes ambulatorios se les realizó una encuesta en forma personal y de los pacientes internados se obtuvieron los datos a través de la fuente secundaria: la historia clínica.

El dosaje de ambas patologías se realizó por el método de ELISA. El estudio cualitativo se realizó en la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas-UNA y los positivos cuantitativamente en el Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud - UNA.

Análisis estadístico: Los datos fueron registrados en planillas Microsoft Excel ® 2003 y fueron procesados en el programa estadístico SPSS ® versión 18. Las variables se expresaron en promedio y desviación estándar. Las variables dicotómicas se expresaron en frecuencia simple y porcentaje. Para la comparación de grupos se utilizó la prueba de significancia estadística de Chi cuadrado.

Certificando la confidencialidad de los pacientes de acuerdo a las consideraciones éticas en las que se respetaron todos los principios básicos de la bioética, se le informó a los pacientes del procedimiento y estudios a realizar, y se les informó de los resultados.

Resultados

De una muestra de 53 PVVS, 30 (56,6%) fueron del sexo masculino, con edad promedio $37,83 \pm 10,02$ años. El 75% de los pacientes tenían 45 años o menos.

36 personas fueron pacientes ambulatorios y 17 pacientes internados.

El 16,7% procede de una zona rural y el 83,3% de zona urbana.

El 28,3 % vive en Asunción y un 52,8% dentro del Dpto. Central.

39,6% de los pacientes refieren haber nacido en la Capital y 11,3% en el dpto. Central. Sin embargo, 55,6% vivió alguna vez en zonas rural.

La principal vía de transmisión del Chagas es vectorial pero explorando otras vías de posible contagio de 36 personas PVVS: el 30,6% refirió haber recibido alguna vez transfusión de sangre, un 5,6% utilizó drogas intravenosas y ninguno refiere haber recibido trasplante.

Del total de los pacientes, 53,8% posee TCD4 menor a 200 células.

Las enfermedades oportunistas más frecuentes en 33 de estos pacientes fueron toxoplasmosis y neumonías (ambos 24,2%), candidiasis oral (21,2%), herpes (18,2%), diarrea (15,2%), sarcoma de Kaposi (9,1%), leishmaniasis, meningitis, úlcera y citomegalovirus (6,1% cada uno); sífilis y TBC (3%).

De las 53 muestras tomadas, 50 fueron positivas para anticuerpos IgG anti-toxoplasmosis. Fueron positivas para anticuerpos IgG anti-*Trypanosoma cruzi* 5 muestras. Se halló una prevalencia de 94,3% para toxoplasma y 9,4% para Chagas.

Al relacionar la procedencia y el lugar de nacimiento, por departamentos con la serología por ELISA tanto para Chagas como para Toxoplasmosis encontramos una $p > 0,05$.

Al relacionar ELISA de Toxoplasmosis con la carga viral, clasificando a la población en dos grupos teniendo en cuenta si su carga viral era indetectable o no mediante PCR encontramos que esta relación era no significativa, tenía una $p > 0,05$.

Hicimos lo mismo al relacionar el ELISA de Chagas con la carga viral del mismo modo, y obtuvimos así mismo un $p > 0,05$.

ELISA para Chagas relacionado con Carga viral

		Positivo	Negativo
Carga Viral	<40	1	19
	>40	2	13

p=0,383

Relacionamos del mismo modo el ELISA de Toxoplasma con el recuento de CD4, clasificamos a la población en dos grupos teniendo como punto de corte 200 TCD4/ml, y obtuvimos una $p > 0,05$. (Tabla 8)

ELISA para Toxoplasmosis relacionado con recuento de CD4

	Positivo	Negativo
>200 CD4	17	1
<200 CD4	19	2

p=0,642

La relación entre el ELISA de Chagas y los niveles de TCD4 de la población, divididos en los grupos con el mismo criterio que en la relación con toxoplasma, obtuvimos una $p = 0,051$. En 4 de los 5 pacientes positivos para IgG contra *T. cruzi* su nivel de CD4 era inferior a 200.

ELISA para Chagas relacionado con recuento de CD4

	Positivo	Negativo
>200 CD4	0	18
<200 CD4	4	17

p=0,051.

Discusión y conclusión

La población a la que tuvimos acceso constituía una población relativamente joven, y en su mayoría fueron ambulatorios.

Cerca del 20% de nuestra población proviene de zonas rurales. Lo que se

encuentra relacionado, con la cantidad de pacientes con ELISA IgG positivo, para Chagas que encontramos, ya que este parásito es más común en zonas rurales que urbanas. A los pacientes ambulatorios se les interrogó, acerca de posibles vías e infección de Chagas como trasplantes o drogas intravenosas a lo que gran mayoría respondió negativamente, solo 30% de la población ambulatoria recibió alguna transfusión.

Las enfermedades oportunistas manifestadas en los pacientes, en especial en aquellos internados, eran diversas; varios tipos de micosis por ejemplo, además resaltamos la frecuencia de toxoplasmosis, ya que entre los pacientes que tuvieron alguna vez alguna enfermedad oportunista el 24,2 % tuvo un episodio de toxoplasmosis cerebral, lo cual puede llegar a ser una complicación, para las personas que han entrado a al estadio de SIDA.

Mediante el método de ELISA que realizamos pudimos constatar que el 94% de la población tiene IgG + para toxoplasma, es decir una proporción bastante elevada, lo que era de esperar. Varios autores describen una alta prevalencia de *Toxoplasma* en la población en general, aunque inferior a la que encontramos.

Con respecto a Enfermedad de Chagas, obtuvimos un 9,4 % de resultados positivos para IgG, lo cual es mayor a lo que se esperaba ya que reportes en Paraguay nos hablan de infección en la población en general de alrededor del 4%. En un reporte argentino se había mencionado una coinfección del 4,2%, solo la mitad de lo que encontramos en nuestra población de estudio.

Tanto la toxoplasmosis, como el Chagas son enfermedades endémicas para nuestra región. Se describe que cerca de 100 millones de latinoamericanos están expuestos a una posible infección *Tripanosoma Cruzi*, por lo que para nuestra región es un problema de salud pública.

Ahora bien la manifestaciones semejantes de esta complicación crean un problema de diagnóstico clínico, ya que el manejo en estas situaciones es diferente con respecto al

tratamiento, y con respecto a ciertas cuestiones diagnosticas como la punción lumbar.

Los resultados obtenidos nos llevan a pensar que un screening buscando anticuerpos IgG para Chagas en pacientes con VIH está justificado ya que de cada 10 pacientes que tengamos, uno resulta positivo.

El método de ELISA un método barato, rápido y con una efectividad aceptable puede ser usado en el screening tanto de Toxoplasmosis como de Chagas. Las posibles complicaciones, ya mencionadas, justifican la utilización de estos métodos auxiliares del diagnóstico en todos nuestros pacientes PVVS.

Referencias

1. Auger S., Storno R. Chagas y SIDA, la importancia del diagnostico precoz [en línea] 2005 octubre 28 [fecha de acceso 29 de setiembre 2010]. URL disponible en: www.sac.org.ar/web_files/download/revista.../73-6-8-pdf-371.pdf.
2. Sotolongo P., Carrillo P., Carrillo C. Toxoplasmosis cerebral durante la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Rev Cubana Med [en línea] 2002 [fecha de acceso 29 de setiembre de 2010]; 41 (5). URL disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol41_5_02/med10502.htm.
3. Walker M, et al. Parasitic central nervous system infections in immunocompromised host: malaria, microsporidiosis, leishmaniasis and african trypanosomiasis. NIH Public Access. [en línea] 2006 January 1; 42(1): 115–125. [consultado el 30 de octubre de 2010] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2683841/?tool=pubmed>. doi: 10.1086/498510
4. Rocha A, Ramos Jr AN, Sartori AMC, Correa D, Gontijo ED, Tatto E, et al. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Trypanosoma cruzi* - vírus da imunodeficiência humana. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. [en línea] 2006 39:392-415. [consultado el 30 de octubre de 2010]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000500025&lng=en.%20%20doi:20101590/S0037-86822009000500025
5. Werner Apt B., Ingrid Heitmann G., M. Isabel Jercic L, Leonor Jotré M., Patricia Muñoz C. del V.,

- Isabel Noemí H. et al. Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas. [en línea] [fecha de acceso 30 de octubre de 2010]. URL disponible en: <http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/item/5d26b93e3cc5a628e04001011e0104c7.pdf>
6. Gainza Miranda D., Fallos Marti R., Hayajneh Carrillo N., Casas Martin A. Paciente VIH con enfermedad de Chagas cerebral. Servicio de Urgencias, Hospital Infanta Leonor, Madrid. [en línea] [fecha de acceso 11 de octubre 2010]. URL disponible en: <http://xa.yimg.com/kq/groups/24544295/409488181/name/paciente+vih+con+enfermedad+de+chagas+cerebral.doc>
 7. Passos Luciana Neves, ARAÚJO FILHO Orlando Florentino de, ANDRADE JUNIOR Heitor Franco de. Toxoplasma encephalitis in AIDS patients in São Paulo during 1988 and 1991. A comparative retrospective analysis. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo [serial on the Internet]. 2000 June [cited 2010 Nov 01] ; 42(3): 141-145. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652000000300006&lng=en. doi: 10.1590/S0036-46652000000300006
 8. Corti M., Enfermedad de Chagas y SIDA. SIIC Salud [en línea] 2003 set 16 [fecha de acceso 29 de setiembre 2010]. URL disponible en: <http://www.siic.salud.com/dato/dat033/03912000.htm>.
 9. Epidemiological Fact Sheet on HIV and AIDS. Core data on epidemiology and response-Paraguay. [en línea] dic 2008 [consultado el 30 de octubre de 2010]. URL disponible en: http://apps.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2008/full/EFS2008_PY.pdf
 10. Russomando G. Programa Nacional de Control de la Enfermedad de Chagas del Paraguay. Servicio Nacional de Control de Vectores (SENEPA), Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Paraguay. [en línea] 2003 [citado 2010 Oct 30]. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/fec/chagas2/llave/md2/md209/russo.htm>
 11. Dolcini G, Ambrosioni J., Andreani G., Pando M. A., Martínez Peralta L., Benetucci J.. Prevalencia de la coinfección virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)- Trypanosomacruzi e impacto del abuso de drogas inyectables en un centro de salud de la ciudad de Buenos Aires. Rev. argent. microbiol [en línea]. 2008 Sep [citado 2010 Oct 30] 40(3): 164-166. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412008000300006&lng=es.
 12. Antunes Apio Claudio Martins, Cecchini Felipe Martins de Lima, Bolli Fernando von Bock, Oliveira Patricia Polanczyk de, Rebouças Ricardo Gurgel, Monte Thais Lampert et al . Cerebral trypanosomiasis and AIDS. Arq. Neuro-Psiquiatr. [on line]. Set 2002 [consultado el 30 de octubre de 2010]; 60(3B): 730-733. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-82X200200000000&lng=en doi: 10.1590/S0004-82X200200000000

Solicitud de Sobretiros:

Dra. Cristina San Miguel
 Instituto de Medicina Tropical
 Asunción, Paraguay
msan_miguel@hotmail.com

Caso Clínico

Coccidioidomicosis diseminada como primera manifestación de SIDA en un paciente que reside en un área no endémica.

*Dra. Cristina Alarcón, Dr. Miguel Ángel Cardozo
Servicio de Infectología de Adultos. Instituto de Medicina
Tropical*

Disseminated Coccidioidomycosis as the First Manifestation of AIDS in a Patient who Resides in a Non-Endemic Area

Background: From 1987, disseminated coccidioidomycosis is one of the AIDS-defining illnesses. Since then, the reported prevalence has ranged from 0.2 to 0.3% in AIDS patients from endemic areas, a proportion similar to that seen in people without HIV infection, however, in patients with impaired immune function, the infection presented in a more severe, with mortality exceeding 60% despite the diagnosis and treatment. A report of a patient with coccidioidomycosis and infection by human immunodeficiency virus (HIV), residing in a non-endemic area, in which disseminated coccidioidomycosis presented reactivation of the infection and was the initial manifestation of AIDS

Resumen

A partir de 1987 la Coccidioidomicosis diseminada es una de las enfermedades definitorias de SIDA. Desde entonces la prevalencia informada ha oscilado entre 0.2 a 0.3 % en pacientes con SIDA provenientes de áreas endémicas, proporción similar a la observada en personas sin infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH); sin embargo, en los pacientes con alteración de la función inmune la infección se presenta en una forma más severa, con mortalidad mayor a 60% a pesar del diagnóstico y tratamiento oportunos.

Se informa de un paciente con Coccidioidomicosis e infección por VIH, residente en un área no endémica, en el cual la Coccidioidomicosis diseminada se presentó

como reactivación de la infección y constituyó la manifestación inicial de SIDA.

Palabras claves: Micosis, VIH.

Introducción

La infección fúngica sistémica sigue siendo, la enfermedad infecciosa que produce mayor tasa de mortalidad, su incidencia se ha incrementado en los últimos años debido básicamente al incremento del uso de fármacos inmunosupresores, al incremento del número de trasplante de órganos sólidos, a la epidemia del SIDA,¹ al tratamiento agresivo de la enfermedad hematológica maligna. La Coccidioidomicosis frecuentemente resultan en enfermedad crónica

recidivante, lo que representa un reto terapéutico a los medicamentos disponibles actualmente, en los pacientes con infección de VIH-SIDA se presenta la forma grave, tiene una alta mortalidad a pesar del diagnóstico y tratamiento oportunos (1).

Presentación del caso clínico

Paciente masculino de 41 años de edad, de ocupación policía, heterosexual residente en asunción, no conocido portador de VIH, ingresó al hospital de infectología IMT, acude por un cuadro clínico de 2 meses de evolución de sensación febril precedida de escalofríos con sudoración profusa de predominio nocturno, intermitente, más disnea progresiva, tos seca esporádica y cefalea ocasional. Un mes antes: hiperoxia, astenia marcada, disnea en reposo, pérdida de peso de 7kg. Cuatro días antes consultó por epigastralgia, se solicitó ELISA p/VIH y trae 3 esputos para BAAR (-). Como antecedentes patológicos: Diabético post-pancreatitis desde hace 3 años en tratamiento con insulina Mixtard®

En el 2008 estuvo trabajando en el chaco: Neuland y Filadelfia (Mcal. Estigarribia), donde habría ingerido talcal, por las tormentas de arena.

En la exploración física. PA: 110-70 FC: 100x' FR: 40x' Tax: 39°C.

Aspecto general: Paciente adulto normosómico, normolineo, eutrófico, polipneico, facies pálida y ansiosa, impresiona portador de patología crónica agudizada. Tórax: con formación normal, tiraje supraesternal. Vibraciones vocales conservadas.

Ap. Respiratorio: Murmullo ventricular conservado, no rales, ni ruidos agregados.

Ap. Cardiovascular: Ruidos cardíacos-taquicárdicos, normofonéticos, no soplos ni galope. Abdomen: ligeramente globuloso, blando, depreciable, no doloroso, hígado a 2 cm RCD, RHA (+).

SNC: Glasgow: 15/15, no se registraron signos de focalización neurológica, ni signos meníngeos, ROT presentes, pupilas ICRS, pares craneales conservados.

Piel y faneras: palidez (++), pápulas en rostro. Ganglios: no se palpa

Diagnóstico de ingreso:

- 1.SIDA a confirmar.
- 2.Síndrome febril Prolongado.
- 3.Neumopatía de etiología a determinar.
- 4.Síndrome. Anémico.
5. Deshidratación al 5%
- 6.Diabete mellitus post pancreatitis.
- 7.Mollusco contagioso.

Estudios realizados:

ELISA para VIH positivo; HBVags (-); HCV (-); IFI para Chagas y leishmania: negativos; Toxoplasma IgG: (+) y 3 Esputos para BAAR: negativos. La radiografía de tórax mostró opacidad con patrón retículo nodulillar difuso bilateral

Evolución en Sala: El paciente se encontró febril los dos primeros días de internación por lo que se inició TMP/SMX (160-800), a dosis plena para cubrir neumocistosis, se agregó prednisona por insuficiencia respiratoria PO₂ 38, en el 2º DDI: Se inició tratamiento para antibacilares y Anfotericina B por el empeoramiento clínico y radiológico, se recibió antigenemia para CMV (+), y se indicó Ganciclovir pero por falta de medicación no se inició, recibimos CD4:49 células, CV: 529.080 copias del 3/02/10. Se inició D4T+3TC + NVP.

En el 7º DDI se recibió dos esputos para hongos en donde se observaron esférulas compatibles con *Coccidioides immitis*. Se decidió continuar con el tratamiento con Anfotericina B; HMC para hongos, serología para Paracoccidioidomicosis y látex para

antígenos capsulares negativos, 4 esputos para BAAR (-).

Se suspendió la medicación anti bacilar, y se continuó con el tratamiento para neumocistosis hasta el día 21, se suspendió NVP y se rotó a indinavir-ritonavir, por rash en tronco y extremidades.

Del día 22 al 40 de internación (DDI) el paciente continuó presentando fiebre de 38°C matutinos, persistió la disnea, con tos productiva, expectoración mucosa. Se inició ganciclovir indicado la semana previa.

Se tomó 2 Hemocultivos (HMC), debido a los picos febriles de 38° - 39°C con escalofríos, persistieron la disnea y la tos, se retiró la vía venosa central (VVC) por halo eritematoso alrededor del catéter, se cultivó la misma y se inició Vancomicina. De las muestras de HMC y punta de catéter se aisló Bacilos Gram (-), por lo que se agregó ceftazidima más amikacina al tratamiento. El resultado final del cultivo de punta de catéter fue el aislamiento de *E. coli* sensible a ceftazidima, ciprofloxacina y en retrocultivo *Staphylococcus coagulasa* negativa, se suspendió tratamiento con vancomicina y se continuó con ceftazidima, amikacina y Anfotericina B (1.500mg), sin mejoría clínica ni radiológica, se agregó fluconazol 800mg. Se planteó Equinocandina, en asociación al triazol.

Se realizó PAMO, en el contexto de cuadro infeccioso no resuelto (Síndrome Febril Prolongado), por sospecha de funguemia, anemia persistente, cuyo resultado informó: normocelular, no se observan parásitos ni hongos. Se indicó fibrobroncoscopia con BAL y biopsia contraindicado por el neumólogo.

En su 41° DDI a pesar de recibir 1.850 mg de Anfotericina B, 7 días de fluconazol 800mg/día, 12 días de ganciclovir, siguió febril, disneico, se reinició nuevamente HRZE más claritromicina por sospecha de TBC vs. MAC, se rotó IR a EFV por inicio de antibacilares, Rx. de tórax sin cambios, patrón reticulonodulillar.

Se realizó eco cardiograma trans torácico que informó fracción de eyección 70%, válvulas cardiacas sin alteraciones no se observaron vegetaciones.

Se reinició tratamiento con corticoides (por sospecha de SIRS) y TMP/SMX (sospecha de *Coccidioides*) y se suspendió Anfotericina B por completar 2.500mg. Se recibió resultados de 3 esputos para hongos y 12 esputos para BAAR negativos. El paciente presentó con mejoría del cuadro clínico y radiológico sin episodios de fiebre.

Se planteó el cultivo del *Coccidioides*, para fungograma y ver la sensibilidad al fluconazol, Anfotericina B y TMP/SMX, no realizado en el laboratorio central por bioseguridad. Se completó 21 días de tratamiento con ganciclovir.

Al 61 DDI: presenta nuevamente picos febriles cuando se suspendió el tratamiento con corticoides, siguió con TMP/SMX.

Los resultados de perfil colagénico fueron, C3: 163 C4: 168. ANA anti-DNA negativos, CD4: 20 CV: 40 copias del (20/03/10). TAC tórax con patrón retículo-nodulillar, fibrosis pulmonar, no se evidenció adenopatías en tórax ni abdomen. Luego de 71 DDI fue dado de alta con corticoides, en el contexto de SIRS y con Fluconazol 400mg/día. Al momento del control ambulatorio se recibió resultado de esputo (+) compatibles con esférulas de *Coccidioides sp.*, En el hospital día de nuestra institución se reinició tratamiento con Anfotericina B 100 mg tres veces por semana.

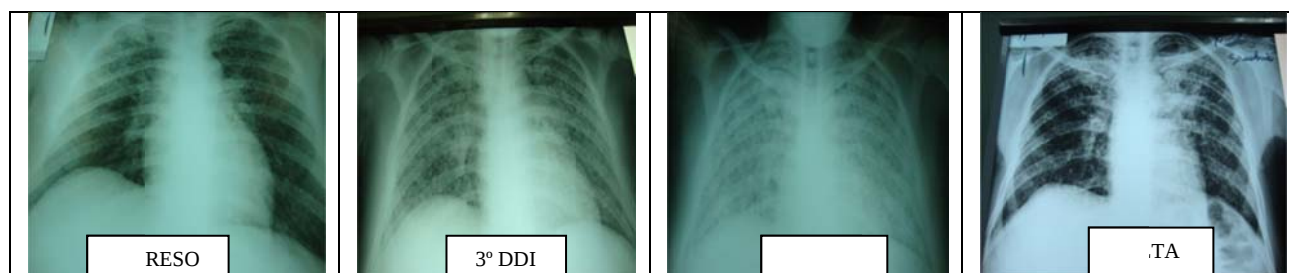
El día 17 de mayo: Se recibió resultado de análisis de esputo con esférulas compatibles con *Coccidioides sp.* y 1.200 mg de Anfotericina B.

Se suspendió fluconazol y rotó a Itraconazol 400mg/día. Al día siguiente refirió sentirse mejor, afebril, sin tos. Acudió para profilaxis con Anfotericina B 50mg semanal recibió además corticoides e ibuprofeno.

Diagnósticos Finales

1. SIDA C3
2. Coccidioides Pulmonar y diseminada
3. TB pulmonar vs. MAC probable en 2º mes de tratamiento antibacilar.
4. Neumonitis por CMV probable
5. Pneumocystosis Pulmonar probable
6. Sepsis a punto de partida del cateter a *E. coli*.
7. Anemia Normocítica Normocrómica.
8. Mollusco contagioso
9. Diabetes Mellitus post pancreatitis.
10. Desnutrición calórica proteica severa.
11. Síndrome de Reconstitución Inmune temprano a *Coccidioides sp.*

Rx. de Tórax



Marco Teórico

La Coccidioidomycosis es una micosis sistémica endémica exclusiva del continente americano, producida por dos hongos dimorfos *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii* (2).

La fase saprobia de estos microorganismos se desarrolla en la tierra de las áreas endémicas y la infección de los seres humanos, así como de varias especies de animales, se produce por vía inhalatoria (3).

La evolución clínica de estas infecciones es sumamente variable y depende de la carga infectante (cantidad de esporos inhalados) y de la capacidad de la respuesta inmune mediada por células T CD4+ del huésped, para generar una respuesta de citoquinas de tipo Th1 que controle la infección.

La mayor parte de las infecciones son asintomáticas o sub-clínicas, pero los casos clínicos progresivos, que representan el 1 a 2/1.000 de las infecciones, pueden llegar a originar procesos graves de evolución fatal.

Mientras que en el hospedero inmuno-competente la mayoría de las veces la Coccidioidomycosis cursa en forma subclínica, en el inmunocomprometido como es el caso de los pacientes con SIDA puede cursar con lesiones extensas que involucren riñones, bazo, ganglios linfáticos, cerebro, tiroides; a diferencia de lo que habitualmente ocurre en pacientes sanos o con inmunocompromiso de otro origen.

En los primeros años de la epidemia de SIDA se informó que la incidencia de Coccidioidomycosis en esos pacientes era mucho mayor que en la población general; no obstante, estudios más recientes indican que como enfermedad definitoria de SIDA se observa sólo en 0,3 %. Para los pacientes con SIDA el riesgo de adquirir la infección coccidioidal en el área endémica es de 2.7 %, similar a la tasa anual de adquisición de esta infección. La diferencia es en la mayor mortalidad, que continúa siendo elevada aun con tratamiento adecuado y en numerosas ocasiones la Coccidioidomycosis en pacientes con SIDA es el resultado de la reactivación del hongo. La infección puede acompañarse de

fiebre y disnea, en forma similar a la neumonía por *Pneumocystis jirovesi* una de las infecciones más comunes en los pacientes con SIDA; ambas se presentan con mayor frecuencia cuando el número de linfocitos CD4+ es menor de 200/mm³. Por ello, es necesario considerar las dos enfermedades en el diagnóstico diferencial de pacientes que residen en áreas endémicas, o bien, con antecedentes de residencia.

Hasta en 40% de los casos el infiltrado reticulonodular difuso es visible en la radiología de tórax, pero también puede observarse como imágenes nodulares con infiltrados en placas o incluso como cavidades.

En el paciente referido el diagnóstico inicial se llevó a cabo a partir del análisis de la muestra obtenida por esputo. El diagnóstico de certeza no se estableció, no se pudo cultivar

Dado que el SIDA produce deterioro importante de la inmunidad celular más evidente en estadios avanzados de la enfermedad podría esperarse que los pacientes que radican en zonas endémicas tengan una alta incidencia de Coccidioidomicosis diseminada, sin embargo, existe escaso número de informes en los que se describa dicha entidad en individuos con SIDA, menor aún tratándose de pacientes que radican fuera de un área endémica.

Manifestaciones clínicas

Neumonía persistente: evolución crónica por años, produce cavidades y fibrosis, similar a la tuberculosis fibrocavitaria que se puede reactivar en el contexto de la inmunosupresión. Intersticiopatía reticulonodular, con fiebre, eosinofilia, elevación de la fosfatasa alcalina. Forma de mal pronóstico, se presenta en pacientes inmunodeficientes y tiene alta tasa de mortalidad.

Los casos diseminados representan ~1%, se encuentran con mayor frecuencia en pacientes africanos, norteamericanos, mexicanos y filipinos.

Predominan en el género masculino, usualmente, en un contexto de inmunosupresión. Afectan comúnmente la piel, las meninges y huesos, así como sitios menos comunes como la glándula tiroides, la conjuntiva y el pericardio. Se han informado lesiones osteolíticas con reacción perióstica, abscesos fríos, empiemas, fístulas tóraco-costales, neumonías y formas miliare.

Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio consiste en la observación microscópica del hongo de esférulas, endosporas y/o macroscópicamente, la obtención de cultivo en medio de Sabourau dextrosa agar a partir de los productos patológicos. La utilidad de los hemocultivos mediante técnica de centrifugación lisis ha sido comprobada para las formas graves. La serología es una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico. Los estudios anatómo-patológicos, la observación de esférulas y endosporas también es diagnóstica.

Gentileza de LCSP

Tratamiento

A) Primo-infección sintomática: habitualmente no requiere tratamiento.

Se tratan:

Pacientes infectados con gran inoculo, inmunodeprimidos en general. Embarazo. Neumonía muy extensa. La droga de

elección es el Fluconazol o Itraconazol 400mg/día durante 3 meses.

En embarazadas el tratamiento consiste en Anfotericina B 0,7mg/kg/día hasta 600 u 800 mg.

Las reacciones de hipersensibilidad (eritema nodoso o multiforme, artritis o pleuresía) usar AINES más triazoles. Coccidioidoma sólo extirpar en caso de duda no requiere tratamiento post-quirúrgico.

B) Cavidad de aspecto quístico:

No se trata salvo

1. Cuando persiste más de dos años.
2. Produce hemoptisis o aumenta de diámetro o presenta un nivel líquido o está muy vecina a la pleura.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, precedida y seguida de fluconazol 400mg/día, por un lapso total de 10 a 12 meses.

C) Neumonía persistente o forma fibrocavitaria similar a TBC excavada, tratamiento con Itraconazol 400mg/día durante 12 meses, fluconazol en igual dosis y lapso (algo menos eficaz).

Anfotericina B: sólo en caso de fracaso o intolerancia a azoles, o por posibles interacciones medicamentosas, hasta completar 40mg/kg peso.

D) Forma diseminada crónica sin compromiso del SNC, estudios realizados demostraron que el tratamiento con Itraconazol fue superior al fluconazol en las lesiones óseas, produjo menos recidivas y mejorías más rápidas.

Eficacia 65% dosis diaria y lapso de aplicación igual a la forma pulmonar crónica excavada.

E) Compromiso Meningoencefálico: Alta tasa de mortalidad 90% en un año y 100% en dos años, sin tratamiento.

El tratamiento de elección es Fluconazol 800mg/día hasta la remisión de la sintomatología + Anfotericina B intratecal con una duración de 6 meses, frecuencia 1-2 veces/sem. Para evitar recidivas mantener fluconazol 400mg/día durante toda la vida y aplicar AMB 1 vez cada 15 días.

Alternativas al tratamiento: AMB-L 3-4 mg/kg/día o Voriconazol 400mg/día (este tratamiento tiene escasa experiencia y alto costo)

F) Forma diseminada Aguda:

Iniciar siempre Anfotericina B, hasta completar 2-3 g, como dosis total.

En PVVS hacer profilaxis secundaria con Itraconazol 400mg/día, hasta comprobar 2 recuentos de CD4 mayor a 200 cel./ml.

En caso de intolerancia al Itraconazol o fluconazol indicar Anfotericina B 50mg 2 veces/sem en hospital día.

Otras drogas útiles son el Voriconazol y Posaconazol, existen casos aislados tratados con éxito y Caspofungina.

En un ensayo clínico abierto con itraconazol en pacientes con Coccidioidomicosis progresiva no meníngea, se obtuvo remisión en el 57% de los casos; el 16% de éstos presentó recaída (4).

En un estudio similar con fluconazol, se reportó una respuesta satisfactoria en el 67% de los casos; sin embargo, el 37% de los pacientes sometidos a seguimiento después de suspender el tratamiento presentó recaída (5).

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, se comparó la eficacia del Itraconazol vs. fluconazol en pacientes con Coccidioidomicosis progresiva no meníngea (6).

Se logró obtener una respuesta favorable en el 57% de los pacientes tratados con fluconazol

vs. 72% de los pacientes con itraconazol ($p = 0,05$).

La tasa de recaída después de suspender el tratamiento fue de 28% en el grupo de fluconazol vs 18% en el grupo de itraconazol ($p=NS$) (7).

Profilaxis en pacientes trasplantados

El riesgo de desarrollar Coccidioidomicosis en pacientes trasplantados en áreas endémicas es entre 4 y 9%, dentro del primer año después del trasplante suele ser diseminada y con alto riesgo de mortalidad.

Se ha propuesto profilaxis selectiva con fluconazol en sujetos con serología positiva antes del trasplante o historia de Coccidioidomicosis.

Manejo de los pacientes con infección por VIH1.

Antes de la introducción de la TARGA la citomegalovirus (CM) era la infección oportunista más importante en el área endémica de Estados Unidos. La incidencia de la CM clínicamente aparente a raíz del TARGA ha disminuido.

Se recomienda tratamiento para todos los pacientes infectados por VIH con CM clínicamente activa.

Parece razonable suspender la terapia en aquellos pacientes con linfocitos CD4+ mayores de 250 células/ μ L en quienes exista evidencia clínica de que la infección se ha controlado (excepto en pacientes con meningitis que requerirán tratamiento de por vida) (8).

La prevención de la CM en pacientes infectados con VIH-1 que residen en una región endémica con un régimen a base de antimicóticos, no suele ser efectiva. A pesar de que se ha investigado al respecto durante años,

aún no se cuenta con una vacuna clínicamente útil para prevenir esta enfermedad.

Conclusión

Se debe considerar el diagnóstico de *Coccidioides sp.* en aquellos pacientes con malestar general, fiebre, síntomas respiratorios y que vivan o que hayan viajado a áreas endémicas. El diagnóstico se puede establecer mediante estudios serológicos, histopatológico, microbiológico.

El tratamiento con los nuevos anti fúngicos debe considerarse y sigue siendo un reto terapéutico sobre todo en el paciente con infección VIH-SIDA.

Bibliografía.

1. Laniado-Laborin, R. Coccidioidomicosis. Más que una enfermedad regional. *Revinstnalenfrespmex* volumen 19 - número 4 octubre-diciembre 2006 páginas: 301-308.
2. Moroyoqui Navarro, L.A. Figueroa Saucedo, S.R. *MedIntMex* 2008; 24(2):125-41 *MedIntMex* 2008; 24(2):125-41
3. Avilés-Salas, A. Quintero-Cuadra, Y. Cornejo, P. Coccidioidomicosis extrapulmonar. Presentación de un caso y revisión de la literatura *RevChilInfect* 2007; 24 (5): 398-401
4. Laniado-Laborin, R. Coccidioidomicosis. Más que una enfermedad regional. *Revinstnalenfrespmex* volumen 19 - número 4 octubre-diciembre 2006 páginas: 301-308 Mandell 5° edición.
5. Enfermedades infecciosas VIH-SIDA de Benetucci.
6. MateosGarcía, E. Gaytan Martínez, J.E. Casanova, L.J. Fuentes Allen, J.L. Coccidioidomicosis diseminada: manifestación inicial de SIDA en residente de área no endémica. *Rev Med IMSS (Mex)* 2000; Volumen 38(6): 433-436
7. Negroni, R. *Revista Argentina de Microbiología* (2008) 40:

Solicitud de Sobretiros:

Dr. Gustavo Benítez
Servicio de Infectología Adultos
Instituto de Medicina Tropical
Asunción, Paraguay
gbenite@yahoo.com.ar

Artículo de Revisión

Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante

*Dra. Rosa Mayor Oxilia
Servicio de Pediatría del Instituto de Medicina
Tropical, Asunción. Paraguay*

Oxidative Stress and Antioxidant Defense System

Since the seventies there was an explosion in the areas of research and clinical practice, on free radicals and antioxidants. In this vast land which until yesterday was the heritage of chemists, biologists and physicists, medicine has been introduced steadily and an increasing number of health professionals interested in the phenomena of cellular oxidation

Introducción.

Desde la década del setenta se produjo una verdadera explosión en las áreas de investigación y la clínica, relativas a los radicales libres y los antioxidantes. En este terreno vastísimo que hasta ayer fuera patrimonio de los químicos, los biólogos y físicos, la medicina se ha introducido con paso firme y cada vez es mayor el número de profesionales de la salud interesados por los fenómenos de la oxidación celular (1).

Radicales libres o especies reactivas de oxígeno.

Se considera radical libre (RL) o especie reactiva de oxígeno (ERO) aquella molécula que en su estructura atómica presenta un electrón desapareado o impar en el orbital externo, dándole una configuración que genera una alta inestabilidad. En la molécula de oxígeno se conocen las siguientes especies reactivas:

- O_2 Anión súper óxido.
- H_2O_2 Peróxido de Hidrógeno.

- HO radical hidróxido.
- $1 O_2$ Oxígeno singulete.

El oxígeno es un elemento imprescindible para la vida, pero es fuente de radicales libres, que si no se neutralizan de forma adecuada pueden tener efectos deletéreos sobre la función celular. Se dice que existe "estrés oxidativo" cuando existe una excesiva exposición a oxidantes y/o una capacidad antioxidante disminuida (2).⁴

Todos los seres vivos que utilizan O_2 para la liberación de energía generan RL. Existen varias fuentes capaces de producirlos, dentro de ellas las mitocondrias constituyen las más importantes aunque existen otras como los peroxisomas (organelas del citosol muy ricas en oxidasa), los leucocitos polimorfonucleares (cuando se activan por diversas proteínas que actúan sobre ellos, ejemplo complemento,

interleukinas, etc., particularmente durante los procesos inflamatorios) y la enzima xantina deshidronasa, que se encuentran en los endotelios (3-5).

En 1954 la Doctora Rebeca Gerschman sugirió por primera vez que las ERO eran agentes tóxicos y generadores de patologías, estableciendo tres postulados básicos:

1. Los RL constituyen un mecanismo molecular común de daño cuando los animales son sometidos a altas presiones de oxígeno y a radicales ionizantes.

2. El desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes producían los efectos tóxicos.

3. La producción de RL es un fenómeno continuo con implicaciones en el envejecimiento y la carcinogénesis (1).

Actualmente estos postulados se mantienen vigentes y son la base para múltiples investigaciones.

Sistema de defensa antioxidante.

Las reacciones de oxidación son esenciales en los procesos metabólicos celulares. Dichas reacciones involucran la transferencia de electrones que producen RL. Esta situación es incompatible con la vida, a menos que existan en las células mecanismos de defensa que neutralicen los RL. A estas defensas se les denomina antioxidantes y se considera como tal a cualquier sustancia que en concentraciones normales posea una afinidad mayor que cualquier otra molécula para interaccionar con un RL.

El antioxidante al colisionar con él, le cede un electrón oxidándose y transformándose en un RL débil no tóxico (3,7-9).

No todos los antioxidantes actúan de esta manera, los llamados enzimáticos catalizan o aceleran reacciones químicas que utilizan sustratos que reaccionan con los RL.

De lo dicho anteriormente se deduce que los antioxidantes pueden ser enzimáticos o no. Estos se clasifican en endógenos (se encuentran en el organismo y son sintetizados por sus células) y exógenos (ingresan a través de la dieta) (tabla 1).

Tabla 1 Clasificación de los antioxidantes.

Exógenos	Endógenos No enzimáticos.
Vitamina E (VE)	Glutación. Coenzima Q
Vitamina C (VC)	Ácido tiótico.
Betacaroteno (BC)	Enzimáticos. Cofactor.
Flavonoides	Superóxidodismutasa (SOD), cobre, manganeso, zinc. Catalasa (CAT), hierro
Licopeno	Glutaciónperoxidasa (GPX) Selenio

A. Vitamina C: Neutraliza el oxígeno singlete. Captura radicales hidroxilo. Regenera la forma oxidada de la vitamina E.

B. Vitamina E: Neutraliza el oxígeno singlete. Captura radicales hidroxilo. Captura anión superóxido. Neutraliza peróxidos.

C. Betacarotenos: Neutraliza el oxígeno singlete. Neutraliza el oxígeno singlete.

D. SOD: Eliminan el anión superóxido.

E. CAT y GPX: Previene la reducción del peróxido de hidrógeno para formar el radical hidroxilo (10-12).

Dentro de los antioxidantes es importante destacar a ciertos oligoelementos cuya incorporación al organismo es necesaria por constituir parte del núcleo activo de las enzimas antioxidantes. Estos oligoelementos son: cobre, zinc, selenio, magnesio y hierro (11,12).

Estrés oxidativo: su papel en el envejecimiento y sus patologías.

En la vida de los organismos aerobios, es decir, aquellos que usan el oxígeno como medio para conseguir energía, existe el peligro de que sus defensas antioxidantes se vean sobrepasadas por las fuerzas oxidantes. Esta situación se denomina estrés oxidativo y se relaciona con diferentes enfermedades así como con el envejecimiento (9,13-15).

Harman desde 1954 planteaba que la expectativa de vida aumentaba disminuyendo el grado de fenómenos oxidativos. Esto se lograría mejorando los hábitos higiénicos dietéticos y aumentando las defensas antioxidantes (16).

Son numerosas las patologías que han sido asociadas con este desbalance entre oxidantes y antioxidantes; la aterosclerosis, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la Diabetes Mellitas, enfermedades autoinmunes, inflamatorias crónicas, situaciones de injuria por isquemia y repercusión en los tejidos, el síndrome de distrés respiratorio, etc (9).

La enfermedad cardiovascular secundaria al proceso de aterosclerosis constituye la primera causa de mortalidad e invalidez en los países desarrollados, y dentro de ellas el infarto agudo del miocardio ocupa un lugar cimerio 17. Numerosas experiencias "in vitro" e "in vivo" demostraron que en esta patología existe una activación de la peroxidación lipídica.

Los productos de este daño oxidativo sobre los lípidos se acumulan en las paredes vasculares dando las características anatómo-patológicas de la aterosclerosis.

Las LDL principales transportadoras de colesterol hacia la célula sufren modificaciones oxidativas (constituyendo uno de los mecanismos básicos de la aterogénesis (18,19).

Estudios realizados han demostrado la disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares con suplementos individuales de antioxidantes (20,21).

El proyecto CHAOS (Cambridge Heart Antioxidantes Study) agrupó a 2000 pacientes con enfermedad coronaria comprobada por angiografía observándose una reducción significativa del infarto agudo del miocardio en el grupo tratado con vitamina E a la dosis de 800 UI /día contra el grupo placebo (22).

La presencia o incremento con los años de productos oxidativos del ADN señalan una permanente agresión causada por estrés oxidativo, lo que tiene serias consecuencias carcinógenas y mutantes (23).

Existen múltiples evidencias epidemiológicas que demuestran la correlación inversa entre la ingestión de antioxidantes y el riesgo de adquirir diversos tipos de cáncer principalmente de la boca, vías aéreas superiores, pulmón, tubo digestivo, próstata y aparato genital femenino. Estos estudios tienden a señalar el betacaroteno como el agente protector en patologías tumorales. Algunos autores han relacionado el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- alfa) con la presencia de estrés oxidativo (24-27).

Evaluación de estrés oxidativo y los antioxidantes

La presencia de una correlación inversa entre algunos antioxidantes y las patologías del envejecimiento indican que muy pronto las determinaciones de defensas antioxidantes formaran parte de los estudios que evalúan el perfil de riesgo de un individuo 1. Los RL presentan una vida media muy efímera lo que representa una de las principales limitaciones para su detección (tabla 2).

Tabla 2 Medidores del estrés oxidativo o daño biomolecular.

Biomoléculas	Método
Lípidos	Químico, luminiscencia.
	MDA.
	Dienos conjugados.
	Peróxidos.
	Pentano, Etano

Proteínas	Compuestos carbonílicos.
	Grupos sulfhidrilos.
	Fragmentación de proteínas.
	Actividad de enzimas.
ADN	Grupo aminos libres.
	Bases modificados.

El daño oxidativo cada vez se implica más en las enfermedades degenerativas relacionadas con el envejecimiento. Combatir los factores que llevan a esta situación tales como: agentes químicos (metales pesados, xenobióticos y el humo del tabaco), agentes físicos (radiaciones ultravioletas e hiperoxia), drogas (adriamicina), factores orgánicos y metabólicos (dieta hipercalórica, insuficiente en antioxidantes, diabetes mellitus, procesos inflamatorios y traumatismo, el ejercicio estimulante y fenómenos de izquemia y reperusión), son de gran importancia para evitar el desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes (5,28,29).

Los conceptos de medicina preventiva han evolucionado con rapidez en el último decenio (39). Se estima que un mejor control de los factores de riesgo incluidos aumento del ejercicio, disminución del tabaquismo y mejoramiento de la dieta podrían prevenir del 40 al 70% de las muertes prematuras, un tercio de todos los casos de incapacidades agudas y dos tercios de todas las crónicas (30).

Existen evidencias clínico epidemiológicas que responden los beneficios al consumo de antioxidantes, ya sea dietario o como suplemento (10,26,32,33). La alimentación es de vital importancia para proveer de antioxidantes nuestro organismo, especialmente cuando las condiciones de vida del individuo han disminuido el potencial de sus sistemas de defensas (34).

Se ha podido establecer que la dieta humana contiene, además de los macro y micro nutrientes, una serie de compuestos no nutrientes bioactivos, de origen vegetal, que pueden ser importantes para la salud, conocidos como fitoquímicos. Entre éstos, los fitoestrógenos constituyen un grupo de compuestos no esteroideos, que pueden

comportarse como agonistas o antagonistas de los estrógenos.

Los principales fitoestrógenos con importancia en nutrición y que pueden tener relevancia sobre la salud humana son las isoflavonas, los lignanos y los cumestanos, siendo especialmente activas las primeras 36

Las isoflavonas se encuentran en una variedad de plantas, incluyendo frutas y vegetales, aunque es el poroto de soya el que presenta las más altas concentraciones (Tabla 3).

*Tabla 3. Contenido de isoflavonas en algunos alimentos **

Alimentos	Isoflavonas totales (mg/100g)
Poroto de soya	153
Harina de soya	148 - 178
Leche de soya (polvo)	194
Salsa de soya	0,1 – 1,6
Tofu	28
Miso	42,5
Té verde (Japón)	0,05
Porotos (diferentes variedades)	0,21 – 0,74

*Base de datos de USDA-Iowa State University

La acción de las isoflavonas a nivel celular y molecular puede modificarse por factores como la concentración del ligando, los niveles endógenos de estrógenos u otros esteroides, la presencia de reguladores transcripcionales y por el tipo de receptores intracelulares de estradiol [R α y R β].

Además de la acción de las isoflavonas por interacción con los receptores del estradiol, estos compuestos pueden actuar fisiológicamente a través de:

1. Inhibición de enzimas que participan en el metabolismo de los esteroides: estrógeno sintetasa (aromatasa), tirosina quinasa, 5 α -reductasa, sulfatasa, sulfotransferasa, 17 β -hidroxi-esteroide de hidrogenasa y la 3 β -hidroxi-esteroide dehidrogenasa 37.

2. Estimulo de la síntesis de la globulina que une hormonas sexuales (SHBG) (38-39)
3. Inhibición de la producción de radicales libres del oxígeno (propiedades antioxidantes) (40).

Fitoestrógenos y sus implicancias clínicas

Prevención de cáncer: Las isoflavonas tienen potencialidad anticancerígena. Los primeros estudios se centraron en la actividad estrogénica, particularmente en la capacidad para reducir el riesgo de cáncer de mama, posteriormente los estudios han revelado que sus efectos sobre la prevención del cáncer pudieran estar mediados por mecanismos no hormonales. Los mecanismos propuestos para estas acciones incluyen:

1. Inhibición de DNA topoisomerasas;
2. Supresión de la angiogénesis;
3. Inhibición de la inducción a diferenciación en líneas celulares de cáncer; y
4. Inducción de la apoptosis (41).

En muchos estudios, la atención se ha focalizado sobre la genisteína, sustancia que sería el principal anticancerígeno presente en la soya, por sus propiedades antioxidantes y como inhibidor de las proteínas tirosina-quinasa (42)

Hasta este momento, al menos en nuestro conocimiento, no hay protocolos en humanos acerca del uso de soya o sus derivados en la prevención primaria o secundaria del cáncer. La incidencia del cáncer de mama varía en diferentes comunidades en el mundo y los estudios de migración de poblaciones sugieren que estas diferencias se explicarían mejor por factores ambientales que por condiciones genéticas.

- Osteoporosis
- Enfermedades cardiovasculares

Conclusiones.

En la actualidad la expectativa de vida del ser humano es de 75 a 78 años y puede incrementar a

85 años en las próximas dos décadas; sin embargo, no es claro si pueda ser satisfactorio vivir estos años adicionales. Muchas de las enfermedades propias de las sociedades occidentales son dependientes de las hormonas y los estudios epidemiológicos han llevado a establecer una estrecha asociación entre la incidencia de enfermedades tales como cáncer de próstata, de mama, de colon, enfermedades cardiovasculares (ECV), con la carencia de cierto tipo de vegetales en la dieta.

La medición de las defensas antioxidantes nos permite evaluar el perfil de riesgo de los individuos a padecer las enfermedades relacionadas con el desbalance entre oxidantes y antioxidantes. Alimentos ricos en vitaminas A, C, D y E deben ser incluidos en la dieta para contribuir a elevar dichas defensas.

Referencias

1. Ferreira R. Estrés oxidativo y antioxidativo: de las ciencias básicas a la medicina aplicada. Buenos Aires: Hospital Militar Central; 1998.
2. González-Mangadoa N, Morera Prats J. 2001 Oxidación celular y fármacos mucoactivos antioxidantes. ArchBronconeumol 2001; 37: 407 – 410.
3. Turnes J. Fuentes, Intracelulares de especies oxidantes en condiciones normales y patológicas. Antioxidantes y calidad de vida. 1994; 1: 16-19.
4. Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and injury. Lab Invest 1982; 47: 412-25.
5. Canas PE. The role xantinaoxidasa and the effects of antioxidants in ischemia reperfusion cell injury. Acta PhysiolPharmacolTherLatinoam 1999; 49 (1):13-20.
6. Sohal RE. The free radical hypothesis of aging; in appraisal of the current status. AgingClinExp Res 1993; 5: 3-17.
7. Rodríguez C, Rodríguez J, Obregón O, Rodríguez M, Ordaz C, Acosta J. Radicales libres: parte I, consideraciones químicas, bioquímicas y fisiopatológicas. RevCardiol 1994; 14 (5): 73-84.
8. Rodríguez C, Rodríguez J, Obregón O, Rodríguez M, Acosta J, Ordaz C, et. al. Radicales libres: parte II cáncer, diabetes y envejecimiento. RevCardiol 1995; 15 (1) 13-9.
9. Montero E. Los radicales libres y las defensas antioxidantes. An FacMed (Perú) 1996; 57 (4): 278- 81.
10. Jimenez I, Speisky C, Noran C. Radicales libres y antioxidantes en la prevención de enfermedades: II mecanismo de defensa antioxidantes. RevChilNutr 2000; 27 (2): 210-9.

10. Parker L. Vitamina E is nature's master antioxidant. *Science and Medicine*. 1994; 1: 54-63.
11. Fridovich J. Superoxide dismutases. *Ann Rev Biochem* 1975; 44: 147- 59.
12. Cog JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Revista de Neurología*. 1992; 202: 689- 94.
13. Capítulo V. En: Rocabrundo Mederos JC, Prieto Ramos O. Gerontología y geriatría clínica I. Ciudad de La Habana: Ciencias Médicas; 1992.
14. Envejecimiento. En: Cardellá Rosales L, Hernández Fernández R, Upmann Ponce de León C, Vicedo Tomey A, Pérez Díaz A, Sierra Figueredo S, et al. Bioquímica médica: bioquímica especializada. Ciudad de La Habana: Ciencias Médicas; 1999; T 4. p. 1459-68.
15. Harmana D. Free radical theory of aging. En: Albano E, Dianzani MU, Poli G. Free radicals: from basic science to medicine. Berna Birkhauser Verlag Bsel. 1993:124- 44.
16. Reyes JS, Escobar Yende N, Álvarez Puig N. Mortalidad con infarto agudo del miocardio en una unidad de cuidados intermedios. *Revista Cubana de Medicina*. 1997; 36 (2): 112-16.
17. Ledwozyw A, Michalak J, Stepie A, Kadziolka A. The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clinical Chemical Acta* 1986; 155: 275-84.
18. Steinberg D. Antioxidantes y aterosclerosis; a current assessment. *Circulation*. 1991; 13: 341- 90.
19. Céspedes Cabrera T, Sánchez Serrano D. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. *Rev Cubana Cardiol Circ Cardiovasc* 2000; 14 (1): 55-60.
20. Hodis HN, Mack WJ, Labree L, Cashin Hemhill L, Seranian A, Johnson R, Azen S. Serial angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduce progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 1995; 273: 1849- 54.
21. Stephens NG, Parsons A, Shofield PM, Kelly F, Cheesmak Mitchinson MJ, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant study (CHAOS). *Lancet*. 1996; 347: 781- 86.
22. Ames BN, Saul RL. Oxidative DNA damage as related to cancer and aging. *Prog Clin Biol Res* 1986; 209 A: 11-26.
23. Gaby SK, Bendich A, Singh VN, Machlin L J. A scientific review. New York: Marcel Dekker; 1991.
24. The alpha - tocopherol, beta carotene cancer prevention study group. *New Engl J Med* 1994; 330: 1029- 35.
25. Speisky C, Jimenez I. Radicales libres y antioxidantes en la prevención de enfermedades III: evidencias clínico epidemiológicas de los riesgos y beneficios asociados al consumo de antioxidantes en la prevención de enfermedades cardiovasculares. *Rev Chil Nutr* 2000; 27 (3): 314- 25.
26. Naves NU, Moreno FS. Comunicación intercelular con conexinas; importancia en la carcinogénesis e papel modulador de los carotenoides. *Rev Bras Farm* 2000; 36 (1): 1- 11.
27. Calderón Guzmán D, Hernández Isla JL, Cartilla Serna L, Hernández Garcías E, Barragán Mejía G, Rodríguez Pérez R, et al. El ozono como molécula reactiva; concepto actual. *Perinatal Reprod Hum* 2000; 12 (2): 115-23.
28. Freeman BX, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab invest* 1982; 47: 412- 25.
29. Weinsier R. 2 Dieta. En: Bermett JC, Plum F. Cecil: tratado de medicina interna. 20 ed. México: Interamericana; 1998; Vol 1; Pte 1. p. 33- 7.
30. Moreno JB, Galbiatti JA, García PG de C, Coelho MPV, Kai FNT, Neto FM. Efeito de vitamina E, da vitamina C e da associação vitamina E - vitamina C, na síndrome do isquemia-reperfusão, em membro posterior de rato. *Rev Med (Sao Paulo)* 1999; 78 (7): 526-35.
31. Nave MMU. Betacaroteno y cáncer. *Rev Nuts* 1998; 11(2). 99-115.
32. Valezuela Bocono A. Estrés oxidativo una enfermedad de nuestros tiempos: el beneficio de la suplementación de la dieta con sustancias antioxidantes. *Rev Chil Reumatol* 2000; 16 (2): 57- 66.
33. Adlercreutz H. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50: 201: 2-23.
34. Setchell KDR. Phytoestrogen: the biochemistry, physiology, and implication for human health of soy isoflavone. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1333S-1346S.
35. Setchell KDR, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 1999; 129: 758S-67S.
36. Kirk CJ, Harris RM, Wood DM, Waring RH, Hughes TJ. Do dietary phytoestrogen influence susceptibility to hormone-dependent cancer by disrupting the metabolism of endogenous oestrogens? *Biochem Soc Trans* 2001; 29: 209-16.
37. Pino AM, Valladares L, Palma M, Mancilla A, Yáñez M, Albala C. Dietary isoflavones affect sex hormone - binding globulin levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2797-800.
38. Mousavi Y, Adlercreutz H. Genistein is an effective stimulator of SHBG production in hepatocarcinoma human liver cells and suppresses proliferation of these cells in culture. *Steroid* 1993; 58: 301-4.
39. Tikkanen MJ, Wahala K, Ohala S, Vihma V, Adlercreutz H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low-density lipoprotein oxidation resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3106-10.
40. Messina M, Gugger ET, Alekel DL. Soy protein, soybean isoflavones, and bone health: a review of

- the animal and human data. In: Handbook of Nutraceuticals and Functional Food: Ed. Wildman R. CRC Press, Boca Raton, FL 2001; 77-98.
41. 42. Akiyama T, Ogawara H. Use and specificity of genistein as inhibitors of protein-tyrosine kinase. *MethodsEnzymol* 1991; 201: 362-70

Solicitud de Sobreiros:

Dra. Rosa Mayor Oxilia
Instituto de Medicina Tropical
Asunción, Paraguay
ramayor@yahoo.com

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 montellano. 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.

Aplice 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

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
Ayda, Venezuela casi Florida
Tel/Fax (+595 21) 292 654 – 292 164
Asunción – Paraguay
www.imt.edu.py