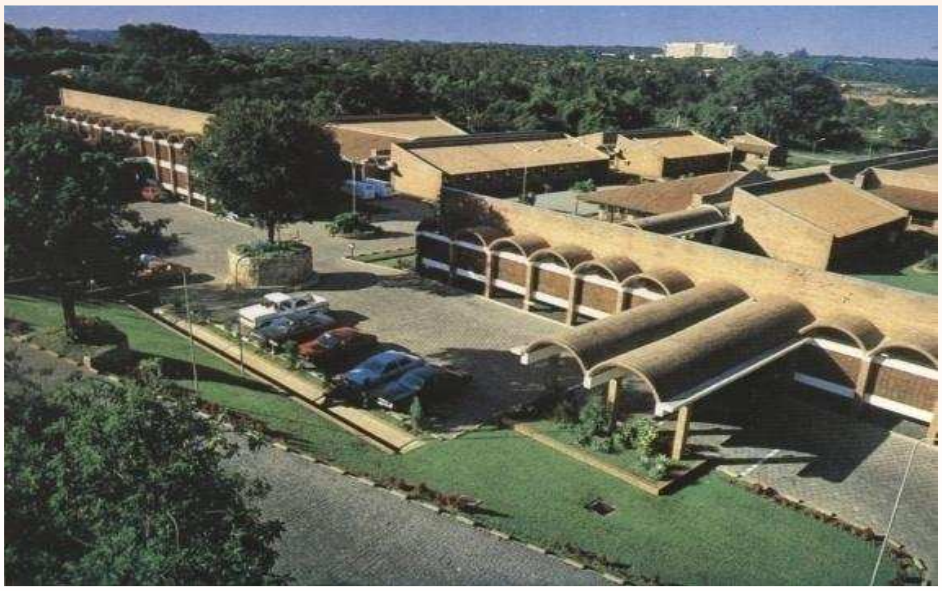
Volumen 3–Número 2
Diciembre 2008
ISSN 1996-3696

Revista *del* Instituto *de* Medicina Tropical

Asunción - Paraguay



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

Dr. Oscar Merlo Faella
Director General

Dra. Nidia Cáceres de Mendoza
Directora Médica

Prof. Dr. Antonio H. Arbo Sosa
Editor

Gabriela Sanabria
Secretaria de Edición

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Gustavo Aguilar
Dr. Silvio Apodaca
Dr. Gustavo Benítez
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
Prof. Dra. Ramona Valdez

Institute of Tropical Medicine

Publication of Institute of Tropical Medicine

Ministry of Public Health and Welfare

Asunción - Paraguay

Vol. 3 December, 2008 Nº 2

C O N T E N T

Editorial

6 Dengue in Paraguay
Antonio Arbo

Original Article

8 Patients at the Institute of Tropical Medicine with a diagnosis of human visceral leishmaniasis (HVL)
Juan Domingo Maciel

14 Clinical characteristics of febrile ambulatory patients at the Institute of Tropical Medicine
Nidia Cáceres

19 Clinical and epidemiological aspects of diphtheria outbreak in Paraguay. Experience of the Instituto de Medicina Tropical
Wilma Basualdo, Maria Angelica Barbosa, Dolores Lovera, Angelica Galeano, Antonio Arbo

Revision Article

27 Evolution of resistance in *Staphylococcus aureus*
Gabriela Sanabria

Anexo

40 Flowchart: Management of Suspected Cases of Dengue - 2009

41 Instruction for authors

Magazine of the Institute of Tropical Medicine (ISSN 1996-3696) is a biannual magazine, fre distribution published by the Institute of Tropical Medicine. Intented to be an organ of diffusion and communication of the medical occupation, addressing the variety of topics within its competence. *Magazine of the Institute of Tropical Medicine* publishes articles that correspond to studies and original researches and of strictly medical cut, researches that represent a significant advance for the discipline. Inaugural issue published December 21, 2007. Address for correspondence and subscription Avda. Venezuela almost Florida. Tel/Fax. (+595 21) 292 164. Asunción - Paraguay
Cover 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. 3 Diciembre, 2008 Nº 2

C O N T E N I D O

Editorial

6 **Dengue en Paraguay**
Antonio Arbo

Artículos Originales

8 **Pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical con diagnóstico de Leishmaniosis Visceral Humana (LVH)**
Juan Domingo Maciel

14 **Características clínicas de pacientes febriles ambulatorios en el Instituto de Medicina Tropical.**
Nidia Cáceres de Mendoza

19 **Aspectos clínicos y epidemiológicos del brote de difteria en Paraguay. Experiencia del Instituto de Medicina Tropical.**
Wilma Basualdo, María Angélica Barbosa, Dolores Lovera, Angélica Galeano, Antonio Arbo

Artículo de Revisión

27 **Evolución de la resistencia en *Staphylococcus aureus***
Gabriela Sanabria

Anexo

40 **Flujograma: Manejo de Caso Sospechoso de Dengue - 2009**

41 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

Editorial

Rev. Inst. Med. Trop. 2008; 3:6-7

Dengue en Paraguay

Dengue in Paraguay

Prof. Dr. Antonio Arbo
Instituto de Medicina Tropical. Universidad Nacional de Asunción. Asunción, Paraguay

El dengue es una enfermedad viral causada por un virus de la familia flavivirus -el virus del dengue- que incluye cuatro serotipos (1). Es transmitida principalmente por el mosquito *Aedes aegypti*, aunque otros como el *Aedes albopictus* tienen también la capacidad de hacerlo (1, 2). Casi la mitad de la población mundial que habita las áreas tropicales y subtropicales está en riesgo de sufrir esta infección por el virus del dengue. Actualmente constituye la arbovirosis más importante a nivel mundial, de tremendo impacto en la morbilidad y mortalidad de la población así como es responsable de una gran afectación económica en los países afectos y se calcula que anualmente se producen 50 millones de infecciones, medio millón de hospitalizados y más de 25 000 muertes por dengue, cifras que están en constante aumento, debido principalmente al incremento inusitado del vector, el *Aedes aegypti*, en las últimas décadas (1-4). Hasta la disponibilidad de una vacuna efectiva, el control del vector constituye la única estrategia para la prevención del dengue.

En el primer trimestre del 2007, en nuestro país se desarrolló un brote epidémico de dengue de gran envergadura que afectó principalmente Asunción y ciudades del Departamento Central. Aunque aproximadamente 30000 casos se habían reportado oficialmente, se estima que el número total de infectados fue 6 a 10 veces mayor. El serotipo principal responsable fue el 3. Nuestra institución, el Instituto de Medicina Tropical, como centro de referencia de enfermedades infecciosas, representó el principal centro de consulta hospitalización de los casos. El artículo de la Dra. Nidia Mendoza en el presente número de la revista, analiza los casos febriles que consultaron a la institución y describe el perfil clínico y laboratorial de los mismos. Representa una de las primeras descripciones de esta enfermedad en nuestro país y servirá para comparaciones futuras.

El dengue tiene diversas formas de expresión clínica que van desde una fiebre indiferenciada, a una forma sintomática clásica caracterizada por fiebre con cefalea, gran malestar general, dolores osteomioarticulares, con o sin exantema, leucopenia y algún tipo de sangrado hasta formas graves que cursan con choque hipovolémico por extravasación de plasma, trombocitopenia moderada o intensa y hemorragias en aparato digestivo y otras localizaciones (1-4). Además, el virus del dengue puede afectar a órganos internos, dando lugar a las formas viscerales o atípicas como la encefalitis, miocarditis o hepatitis, que pueden tener un curso fatal (3-5).

El dengue es una enfermedad cambiante en epidemiología y en manifestaciones clínicas. En general la gravedad depende del serotipo

circulante, asociándose los serotipos 2 y 3 a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos (3-5). La experiencia previa constituye el otro factor de mayor importancia, dado a la respuesta heterotípica de anticuerpos que agrava el cuadro infeccioso (6). La mortalidad por dengue sigue siendo importante en aquellos países que no han implementado medidas que permitan la estadificación de los pacientes en las emergencias y protocolos estandarizados de manejo (7). Esfuerzos de la comunidad de investigadores patrocinados por la Organización Mundial de la Salud y el Programa de Investigación en Enfemedades Tropicales (OMS/TDR-DENCO) han propuesto para el manejo de casos de dengue nuevas normas de tratamiento que en lo fundamental contemplan una hidratación más cautelosa de los pacientes en las formas graves con síntomas de alarma y choque a diferencia del manejo del choque séptico aun cuando no exista consenso de ello (3, 8-10). En el presente número se publica además el flujograma de atención de los pacientes en la urgencia así como normas consensuadas para el manejo de los mismos. Las diferentes instituciones de salud que hospitalizan casos de dengue deben validar estas herramientas y el resultado de las mismas contribuirá a mejorar la atención de los pacientes con formas graves.

Bibliografía

1. Gubler, DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin. Microbiol. Rev.*1998; 11:480-96.
2. Guzmán, M. G., Kourí G. Dengue diagnosis, advances and challenges. *Int. J.Infect. Dis*. 2004; 8:69-80.
3. Martinez E. Dengue. Estudos Avançados 2008; 64: 33-52.
4. Martínez, E. Dengue y dengue hemorrágico. Aspectos clínicos. *Salud Pública Mex.* 1995; 37:29-44.
5. Samantha N, Hammond SH, Pérez L y col. Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue. Am J Trop Med Hyg 2006; 74:449
6. Halstead S. Dengue. Lancet 2007; 370: 1644-52.
7. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Publicación Científica, n.548, 1995. p.1-109
8. Ranjit S., Kisson N, Jayakumar I. Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate : a suggested protocol. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005; 6:412-9.
9. Singhi S, Kissoon N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. J Pediatr (Rio J). 2007; 83(2 Suppl):S22-35.
10. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, y col . Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. N Engl J Med. 2005; 353:877-89

Articulo Original

Rev. Inst. Med. Trop. 2008; 3:8-13

Pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical con diagnóstico de Leishmaniosis Visceral Humana (LVH)

Patients at the Institute of Tropical Medicine with a diagnosis of human visceral leishmaniasis (HVL)

Dr. Juan Domingo Maciel. Instituto de Medicina Tropical.

Abstract

The development in molecular biology and immunology in the last decade has been an important factor in order to understand the physiopathogenic events that happened in patients affected by visceral leishmaniosis. In the present study, we have reviewed our accumulative experience in patients with visceral leishmaniosis assisted at the Institute of Tropical Medicine during the 2007 year. We put special emphasis in some epidemiological and treatment issues. Eighteen patients were hospitalized durig the study period, being 55,6% of the patients were <15 years old. 17% of the patients showed some degree of malnutrition. The results about nutritional status are controversial since they can appeared as cause or consequence of this chronic disease.

Key words: nutritional status, visceral leishmaniosis.

Resumen

El desarrollo de la biología molecular y la respuesta inmune en la última década, nos ha permitido comprender mejor algunos procesos fisiopatogénicos de una enfermedad que afecta nuestra región de forma endémica.

El presente trabajo muestra la experiencia acumulada en el año 2007 sobre leishmaniosis visceral en pacientes internados en el Instituto de Medicina Tropical (IMT), haciendo especial énfasis en aspectos clínicos, epidemiológicos y en el tratamiento. Para el efecto se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo, revisando las historias clínicas de los pacientes con el diagnóstico de leishmaniosis visceral en el IMT durante el año 2007. El 55,6% de los casos se presentaron en el rango etario <15 años. El compromiso del estado nutricional se debe interpretar cuidadosamente, porque puede ser causa o consecuencia de una enfermedad crónica.

Palabras claves: Leishmaniosis visceral, estado nutricional.

Introducción

La Leishmaniasis Visceral o Kalazar es una infección parasitaria causada por subespecies del género Leishmania donovani y transmitida por insectos flebotomíneos (1). Afecta primariamente las células del sistema fagocítico mononuclear, provocando importantes alteraciones en la inmunidad celular y humoral (2).

Es una zoonosisproducida por parásitos flagelados. El reservorio son los animales vertebrados (perros). El artrópodo vector es el mosquito hembra de la familia flebótomos (2).

Según Bouree & Belec (3) la enfermedad ocurre en forma endémica y esporádica en sesenta países de regiones tropicales y subtropicales del continente asiático, africano, europeo y americano, en una incidencia de 500 mil casos al año, atacando especialmente a niños y adultos jóvenes de ambos sexos (4-6).

El Kalazar se desarrolla generalmente de forma subaguda o crónica, pudiendo en algunos casos presentarse de forma aguda. La forma crónica (clásica) se caracteriza por fiebre irregular de duración prolongada, anemia, adelgazamiento progresivo, hepatoespleno-megalia, pancitopenia, hipoalbuminemia e hiperglobulinemia (7-8).

A pesar de que la hepatomegalia ocurre en cerca del 90% de los casos Kalazar, las enzimas hepáticas se mantienen generalmente normales o poco alteradas, sin constituir mayores trastornos en el curso de la enfermedad (9). En algunos pacientes se puede desarrollar con compromiso hepático caracterizado por citólisis severa, colestasis, hipertensión portal, hepatomegalia persistente y fibrosis hepática. Se reconoce que la extensión y frecuencia de este compromiso hepático han sido poco evaluadas. Se sabe también que las alteraciones clínicas, biológicas e histológicas del compromiso hepático varían de acuerdo al tipo nosogeográfico de la LV y se relacionan con su duración y gravedad, y no con el número de parásitos (10-11).

Materiales y métodos

El objetivo del estudio ha sido analizar las características de las características de leishmaniosis visceral en el Instituto de Medicina Tropical (IMT) de Asunción – Paraguay. El trabajo ha sido de diseño retrospectivo y observacional.

Pacientes: se revisaron las historias clínicas de los pacientes que asistieron al IMT entre enero y diciembre del año 2008 y se analizaron las características clínicas más relevantes.

Se hospitalizaron en el IMT 18 pacientes con diagnóstico de leishmaniosis en el año 2008.

Diagnóstico: para realizar el diagnóstico de la entidad se tuvo en cuenta la prueba serológica Rk 39 y el resultado de aspirado medular, el cual además en algunos pacientes se realizó al finalizar el tratamiento para confirmar el control de la infección.

El tratamiento: se utilizaron antimoniales pentavalentes específicamente N-meil glucamina en ciclos de 28 a 30 días de 20 mg Sb^{v} por kilogramo de peso y por día vía parenteral.

Resultados

En el año 2007, fueron internados un total de 18 pacientes con el diagnóstico de leishmaniosis visceral.

De las características clínicas analizadas en los pacientes se observó que 15 (83%) presentaron hepatomegalia, 18 (100%)

esplenomegalia y la fiebre se presentó en 17 (94%) de los pacientes. La tabla 1 refleja las frecuencias de las variables analizadas que resultaron relevantes.

Tabla 1. Frecuencia de las variables

	n=18 (100%)	%
Edad (años)	18 ± 17	
Días de internac.	10 ± 11	
Hepatomegalia (cm)	5,8 ± 2,3	
Esplenomegalia (cm)	12,7 ± 6,3	
Fiebre (ºC)	37,5 ± 0,7	
Glob. blancos <5.000	13	72
Plaquetas <120.000	9	50
Plaquetas <100.000	7	39

En cuanto al sexo de los pacientes se observó una diferencia significativa en el sexo de la población afectada, así, de los 18 casos, 13 (72%) de ellos pertenecen al sexo masculino y 5 (28%) a casos del sexo femenino ($p< 0,005$)

La edad de mayor afectación fue la de menores de 15 años como puede observarse en la tabla 2.

Tabla 2. Distribución etaria de los pacientes

	n=18 (100%)	%
< 15 años	10	56
16 a 29 años	3	17
30 a 45 años	2	11
46 a 64 años	2	11
> 65 años	1	6

Aunque el estudio no permite concluir si el estado nutricional de los pacientes se asocia o no favorablemente con el curso de la enfermedad, se conoce que la entidad induce un aumento en los requerimientos proteico calóricos con el fin de controlar la infección, por lo cual puede afirmarse que los cursos más severos de la entidad se correlacionan con una progresiva pérdida de peso que se evidencia en un alto porcentaje de los casos que presentaron por lo menos desnutrición grado 1 que en nuestra serie equivale a 3 pacientes (17%).

Discusión

La leishmaniosis visceral persiste como problema infeccioso crónico en los pacientes de la región. La mayoría de los pacientes provienen del departamento central, probablemente por el alto porcentaje de perros seropositivos y por las características húmedas de la región lo que favorece el crecimiento del mosquito vector de la especia flebótomos.

El período de incubación varía entre 8-10 días hasta 4 meses. Se han descrito casos de hasta 12-36 meses (12). El comienzo puede ser agudo, aunque lo habitual es que sea insidioso y con sintomatología atípica. Se presenta como cuadro febril, continuo e intermitente, de hasta 40 grados, sudoración, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia (60%), con o sin adenomegalias, lesiones cutáneas, pancitopenia e hipergamma-globulinemia, sobre todo a expensas de IgG e IgM. Otros órganos se afectan más raramente: riñón, pulmón, SNC (12-14).

La hembra del mosquito al picar al hombre introduce el germen en la forma de promastigote, así el parásito alcanza bien las células dendríticas o los macrófagos dentro de las cuales encuentran condiciones adecuadas para su desarrollo. Una vez en el interior del fagocito, el parásito pasa de promastigote a amastigote e inicia un proceso de división por fisión binaria. En otros casos permanecen quiescentes hasta cuando alguna de las células parasitadas migra al torrente circulatorio y a través de él llega hasta los órganos linfoides secundarios, comprometiendo entonces a otros macrófagos y otras células dendítricas.

Al alcanzar un cierto número de parásitos en el interior de las vacuolas fagocíticas generan citolisis y salen al exterior para invadir una nueva célula (15-17).

El diagnóstico diferencial de la leishmaniasis es muy amplio: TBC miliar, Brucellosis, Salmonelosis, Esquistosomiasis, Endocarditis, Mononucleosis, Sepsis, linfomas, etc.

El diagnóstico de la enfermedad es, por una parte clínico, y por otra de confirmación de la presencia del parásito en los tejidos afectados del huésped. El aspirado medular, la biopsia coxal y la hepática son las más rentables. La punción del bazo, también utilizada tiene el inconveniente del sangrado por la friabilidad del órgano y las alteraciones hematológicas.

Los datos analíticos: anemia, pancitopenia, hipergammaglobulinemia, reafirman la sospecha de la enfermedad.

En cuanto a los signos observados con mayor frecuencia en nuestros pacientes se destacan fiebre y hepatoesplenomegalia, observados en el 100% de los casos. Como ya se ha mencionado el parásito vive con mayor facilidad en el sistema de células dendríticas y macrófagos, en las que induce la síntesis de lagunas citoquinas que promueven el crecimiento celular y por ende el crecimiento de estos órganos (10). Este hecho facilita el diagnóstico, ya sea por aspirado medular o del bazo, donde se acumulan los amastigotes, sobre todo en este último por la riqueza de células dendríticas foliculares (3). En la literatura se han descrito nuevos métodos diagnósticos que parecen dar mayor sensibilidad, pero por su complejidad no han sido implementados aún en nuestro medio (18).

Del mismo modo es importante descartar la presencia de anemia y leucopenia. La anemia como consecuencia de la destrucción promovida por el hiperesplenismo y la leucopenia porque el parásito tiende a bloquear la producción de los factores estimuladores de colonias, puesto que estos tienen la posibilidad de aumentar la actividad antiparasitaria de las células presentadoras de antígeno, especialmente por la producción del óxido nítrico. Es tan marcada la leucopenia que algunos de nuestros pacientes se complicaron con infecciones secundarias como bronconeumonías y diarreas, entidades que requirieron un tratamiento prolongado.

En síntesis la leishmaniosis visceral es un problema de salud pública importante en nuestro país que afecta principalmente a los pacientes de <15 años, lo cual es un hallazgo relevante a tener en cuenta en nuestra población laboral activa.

El test de la leishmania, Montenegro, es una intradermorreacción con parásitos atenuados, habitualmente negativo en la L.V. y positivo en los cuadros asintomáticos y cuando el tratamiento ha sido eficaz. Se utiliza en países endémicos. Produce reacciones cutáneas y sistémicas (12), por lo que no se recomienda su utilización.

El tratamiento de la leihsmaniasis se realiza, desde 1935, con antimoniales polivalentes: Stibogluconato y/o Meglumina, por vía endovenosa o intramuscular. En Europa se utiliza preferentemente Meglumina a dosis de 20 mg/kg/día durante 28-30 días. Si la evolución no es favorable se prolonga el tratamiento o se realizan tandas de 15-20 días con periodos de descanso de 15. La OMS recomienda dosis máximas de 850 mg/día. La toxicidad se relaciona con alteraciones electrocardiográficas, artralgias, mialgias, trombopenia, anorexia, alteración de encima hepáticos, y sabor metálico (10, 12, 13).

En una segunda línea de tratamiento, cuando fallan los antimoniales se utilizan la Anfotericina B y la Pentamidina.

La Anfotericina B se ha recomendado a dosis de 1 mg/día IV subiendo progresivamente hasta 1 mg/kg/día, y como máximo 1,5-2 g de dosis total. Menos tóxica es la Anfotericina B liposómica. Es necesario control de función renal mientras se utiliza (16).

La Pentamidina se ha utilizado a dosis de 4 mg/kg/día, no estando bien establecida la dosis ni el tiempo de utilización (15).

Se han utilizado también otros medicamentos junto a los antimoniales, como el ketoconazol (13), alopurinol (19), ciprofloxacino (13,18), paramomicina (1), etc.

Se ha empleado también el Interferón Gamma Recombinante por su capacidad de incrementar la actividad microbicida de los macrófagos, asociado a antimoniales cuando no son eficaces o fracasan (20)

No hay aun estudios amplios para justificar su empleo pero pueden llegar a emplearse en un futuro.

Bibliografía

1. Medeiros, Francisco Salomao de; Tavares-Neto, Jose; D'Oliveira Junior, Argemiro; Paraná, Raymundo. Alteraciones hepáticas en la Leishmaniasis Visceral (Kalazar) en niños: revisión sistemática de la literatura / Liver injury in visceral Leishmaniasis in Children: systematic review. Acta gastroenterol. latinoam;37(3):150-157, 2007.
2. Badaró R, Duarte MIS. Leishmanose visceral (Kalazar). In: Veronesi R, Focçacia R (ed), Tratado de Infectologia. São Paulo; Atheneu; 1997;1234-1354.
3. Bouree P, Belec L. Leishmaniasis: report of 33 cases and a review of the literature. Comparative Immunology Microbiology and Infectious Diseases 1993;16:251-265.
4. Caldas AJ, Costa JM, Silva AA, Vinhas V, Barral A. Risk factors associated with asymptomatic infection by Leishmania chagasi in north-east Brazil. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2002; 96:21-28.
5. Benjamin B, Annobil SH, Bassuni WA. Clinical and laboratory features of childhood visceral leishmaniasis in Southwestern Saudi Arabia. Annals of Saudi Medicine 1994;b,14:107-110.
6. Pastorino AC, Jacob CMA, Oselka GW, Carneiro Sampaio MMS. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. Jornal de Pediatria 2002;78:120-126.
7. Nyakundi PM, Wasunna KMA, Rashid JR, Gachihi GS, Mbugua J, Kirigi G, Muttunga J. Is one year follow-up justified in Kala-azar post-treatment? East African Medical Journal 1994;71:453-459.
8. Hervás JA, Albertí P, Ferragut J, Canet R. Acute hepatitis as a presenting manifestation of kala-azar. The Pediatric Infectious Disease Journal 1991;10:409-410.
9. di Martino L, Vajro P, Nocerino A, Scotti S, Napolitano G, Vegnente A. Fulminant hepatitis in an italian infant with visceral leishmaniasis. Transactions of the Royal Society of Tropical and Hygiene 1992;86:34.
10. EL-Hag IA, Hashim FA, EL-Toum IA, Homeida M, ELKalifa M, eL-Hassan. Liver morphology and function in visceral leishmaniasis (Kala-azar). Journal of Clinical Pathology 1994;47:547-551.
11. Kager PA. Visceral leishmaniasis in the Netherlands. Netherlands Journal of Medicine 1985;28:477-481.
12. Suzanne A, Grevelink MD, Ethan A, Lerner MD. Treatment of leishmaniasis. J Acad Dermatol 1996; 34: 557-572.

13. Laguna F, Gazapo E, Martínez P, González Lahoz JM. Leismaniasis visceral, estudio de 15 casos. An Med Interna 1992; 9: 161-164.
14. Richard D, Pearson MD, Queirz-Souza A. Clinical spectrum of leishmaniasis. Clin Infect Dis 1996; 22: 1-13
15. Jonathan D, Berman A. Chemoterapy for leishmaniasis. Biochemical, mecanism, clinical eficacy and future strategies. Rev Inf Dis 1988; 3: 560-586.
16. 14. Herbrecht R, Sosa C, Himy R, Villard O. Succesful treatment of visceral leishmaniasis with high doses of Anphotericin B delected in fat emulsion. Trans R Soc Trop Med Hyg 1996; 90: 322-323.
17. Richard D, Pearson MD, Erk L, Hewlettik D. Pentamidine for the treatment of pneumocystis carinii and other protozoal diseases. Ann Intern Med 1985; 103: 282-286
18. Murray HW. Current and future clinical application of interferon gamma inhost antimicrobial defense. Int Care Med 1996; 225: 456-461
19. Descoteaux A, Boshell J, et al. Leishmania donovani lipophosphoglycan selectively inhibits signal transduction in macrophages J Inmunol 1991; 146: 2747-53.
20. Frankernburg S, Leibovici V etal. Effect of glycolipids of leishmania parasites on human monocyte activity. J Inmunol 1990; 145: 4284-9.

Solicitud de Sobretiros:
Dr. Juan Domingo Maciel
Médico Clínico- IMT
Avda. Venezuela casi Florida
Asunción - Paraguay
rmail: revista@imt.edu.py

Artículo Original

Rev. Inst. Med. Trop. 2008; 3:14-18

Características clínicas de pacientes febriles ambulatorios en el Instituto de Medicina Tropical

Clinical characteristics of febrile ambulatory patients at the Institute of Tropical Medicine

Dra. Nidia Cáceres. Instituto de Medicina Tropical.

Abstract

We performed a study at the Instituto de Medicina Tropical in Asuncion, Paraguay, of the outbreak of dengue that occurred from December 2006 to February 2007, in order to describe the clinical picture presented by patients. The sample consisted of patients who presented the clinical signs, epidemiological pattern, and IgM positive serological tests. Infection by the dengue virus was confirmed in 1,182 of them, while clinical and humoral characteristics were those of dengue fever, which predominated in patients 20-29 years of age, especially males. The clinical picture included fever, headache, retro-orbital and musculoskeletal pain as the most common symptoms, and rash as the most frequent sign. Petechiae were the most common sign of hemorrhaging.

Key words: dengue, fever, hospitalization.

Resumen

Se realizo un estudio acera del brote epidémico de dengue ocurrido de diciembre de 2006 a febrero de 2007 en el Instituto de Medicina Tropical de Asunción – Paraguay, con el propósito de caracterizar el cuadro clínico aparecido en los pacientes. La muestra se escogió de los que presentaron elementos clínicos, genio epidémico y prueba serológica de determinación de IgM positiva. En 1.182 de ellos se confirmó la infección por virus dengue, cuya característica clínico-humoral fue la de fiebre de dengue, que predominó en pacientes de entre 20 a 29 años, fundamentalmente varones. El cuadro clínico estuvo dado por fiebre, cefalea, dolor retroorbitario y dolor osteomioarticular como síntomas más comunes y por exantema como signo prevalente. La manifestación hemorrágica más frecuente consistió en la presencia de petequias.

Palabras claves: dengue, fiebre. hospitalizaciones,

Introducción

El dengue es la arbovirosis humana más importante en el mundo y, actualmente, se

estima que entre 50 y 100 millones de casos ocurren cada año (1).

Uno de los principales problemas en el manejo del dengue es la dificultad para distinguir tempranamente esta arboviroris de otras causas de síndrome febril agudo (2).

La OMS ha propuesto una definición de caso presuntivo según la cual un caso de síndrome febril agudo debe considerarse como dengue cuando el paciente presente fiebre asociada con dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas y leucocitopenia (3). La sensibilidad de esta definición es alta; sin embargo, su especificidad para detectar casos de dengue en una cohorte de síndrome febril agudo puede ser apenas del 1%, lo que podría llevar a una sobreestimación de la enfermedad (4).

De ello se deduce que los clínicos deben buscar siempre aclarar la causa específica o excluir razonablemente las entidades de mayor trascendencia. Es por esto la importancia del trabajo del personal sanitario, médicos, enfermeros y técnico de la atención primaria de la salud donde se cumple la importante tarea de educar al paciente y a sus familiares en medidas de autocuidado y en la observación de signos que puedan indicar el agravamiento de los enfermos. La atención médica inmediata y frecuente permite identificar precozmente a los enfermos que puedan evolucionar hacia la forma grave de la enfermedad. La comunidad es el escenario donde se puede evitar o reducir al mínimo las muertes durante una epidemia (5).

La gravedad de los procesos que cursan con síndrome febril es muy variable desde entidades leves de resolución espontánea como algunas infecciones víricas hasta las emergencias como sepsis, meningitis bacterianas y enfermedades no urgentes aunque de gran trascendencia como las infecciones por HIV, neoplasias o colagenosis (6).

En este trabajo se persiguió describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con signos de alerta y diagnóstico presuntivo de dengue.

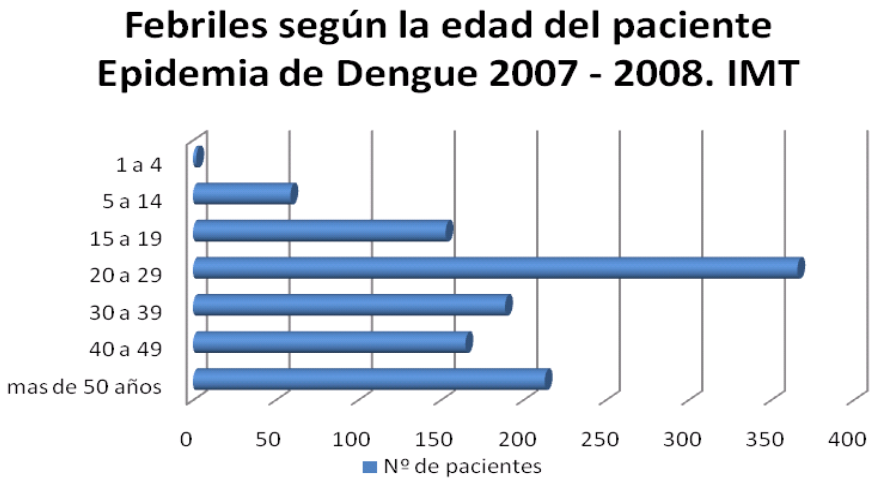
Materiales y métodos

Durante el brote epidémico de 2007-2008 alrededor de 27.000 pacientes consultaron entre diciembre de 2007 y febrero de 2008 en el instituto de medicina tropical de Asunción – Paraguay con el diagnóstico probable de fiebre por dengue. De ellos se escogió una muestra integrada por los que presentaron elementos clínico-epidemiológicos de la infección y cuya prueba serológica de determinación de título de IgM resultó positiva en una muestra de suero tomada en fase tardía o de convalecencia.

Para el trabajo se tuvieron en cuenta las variables edad, sexo, síntomas y signos, así como su interrelación. La información obtenida fue procesada en tablas de Excel para Windows ® y se utilizó el porcentaje como medida de resumen.

Resultados

Al egreso se confirmó el diagnóstico clínico y epidemiológico en 1.182 pacientes. Los grupos etarios de los pacientes (pts) estudiados con 1 a 4 años fue 2 pts (0.1%), 5 a 14 años fue 59 pts (5%), de 15 a 19 años 153 pts (13%), de 20 a 29 años 366 pts (31%), de 30 a 39 años 189 pts (16%) de 40 a 49 165 pts (14%) y más de 50 años 213 pts (18%). Gráfico 1



Entre las principales manifestaciones clínicas (Tabla 1) observadas se constató la fiebre en 84% de los casos, cefalea en el 66%, dolor osteo-muscular en el 58% y dolor retro-ocular en el 38%, nauseas 23%, vómitos 13%, dolor abdominal 8% y exantema en el 18%.

Tabla 1. Cuadro clínico.

	n=1.182 (100%)	%
Diarrea	51	4
Dolor abdominal	93	8
Vomitos	159	13
Exantema	211	18
Nauseas	271	23
Dolor retro-ocular	448	38
Dolor osteo-musc.	80	58
Cefalea	785	66
Fiebre	990	84

La prueba del torniquete positiva, que se consideró como un signo, se presentó en 444 pts (38%). El sangrado espontáneo más frecuente se observó en la piel donde las petequias alcanzaron el 45% y los sangrados mucosos preponderantes fueron la gingivorragia y la epistaxis (22 y 16% respectivamente), seguido por metrorragia en un 13%. Tabla 2

Tabla 2. Síntomas hemorrágicos

	n=1.182 (100%)	%
Petequias	39	45
Gigngivorragia	9	22
Epistaxis	14	16
Metreorragia	11	13
Melena	1	1
Otro sangrado	2	2

Discusión

Alrededor del 60% de las infecciones por el virus del dengue son sub-clínicas (7). La fiebre del dengue autolimitada es la evolución clínica habitual de la infección, pero una respuesta inmunopatológica en algunos pacientes produce el síndrome de la fiebre por dengue hemorrágico (8).

De los 1.182 pacientes que consultaron por fiebre en la epidemia de dengue del 2007-2008 se observaron como síntomas de mayor frecuencia, fiebre, cefalea, dolor osteo-muscular, retro-ocular, exantemas y síntomas gastrointestinales así también cuadros hemorrágicos como las petequias y

gingivorragias, estos datos son coincidentes con los de Vargas et. Al. (9)

En cuanto a la edad de los pacientes, también resultan ser coincidentes con otros autores en donde el rango etario de 20 a 29 años resulta ser el de mayor afectación a la enfermedad (10) señalando la importancia de esta enfermedad en la población joven adulta. El grupo de menores de 15 años representó el 19%, porcentaje menor al encontrado en otros países de Asia en donde son los niños los más afectados por esta enfermedad (11)

A manifestación hemorrágica más usual encontrada resultó ser la prueba del torniquete positiva como igualmente se da a conocer en otros estudios (12). Le siguieron en orden decreciente las petequias, la gingivorragia y la epistaxis, pero fueron tan moderadas que desaparecieron en forma expontánea al segundo o tercer día de su aparición. La gingivorragia ocurrió en algunos casos durante el cepillado. La mayor frecuencia de los sangrados se produjo al segundo día de la enfermedad.

La prueba del torniquete, que fue la principal manifestación hemorrágica en los pacientes con dengue, también parece útil para llegar al diagnóstico. Los bajos recuentos de plaquetas y leucocitos también se han descrito como indicadores tempranos de dengue (13)

Conclusión

Según el presente estudio las consultas por cuadros febriles en epidemia de dengue, las edades más frecuentes son de 20 a 29 años con cuadros de fiebre, cefalea, algias, exantemas, petequias y gingivorragia.

A partir de los hallazgos de la consulta inicial y el cuadro hemático, el modelo diagnóstico propuesto en el presente estudio puede ayudar a identificar tempranamente los casos de dengue.

Bibliografía

1. Gubler, D. J. 1997. Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem, p. 1–22. In D. J.
2. Gubler G. Kuno G, Dengue and dengue hemorrhagic fever. CAB International, London, United Kingdom (ed).
3. Watt G, Jongsakul K, Chouriyagune C, Paris R. Differentiating dengue virus infection from scrub typhus in Thai adults with fever. Am J Trop Med Hyg 2003;68: 536-8.
4. Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de casos. Dengue. Boletín Epidemiológico 2000;21:14-5
5. Zárate M, Río A, Gómez H. El diagnóstico del dengue en México: actualidad y perspectivas. Salud Publ Mex 1995; 37(Suppl): 105-11
6. Figuereido LTM, Owa MA, Carlucci RH. Estudo sobre diagnostico laboratorial e síntomas do dengue, durante epidemia ocorrida na região de Riberão Preto, Sp, Brasil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1992; 34: 121-30
7. Martínez RA, Díaz FA, Villar LA. Evaluación de la definición clínica de dengue sugerida por la OMS. Biomédica 2005; 25: 412-6
8. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. J Clin Virol 2003; 27: 1-13.
9. Watts DM, Porter KR, Putvatana P. Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue haemorrhagic fever. Lancet 1999; 354: 1431-3.
10. Vargas G, Guzmán M, Kourí G. Dengue: an update. Lancet 2002; 2(9): 33-43.
11. Díaz-Quijano FA, Martínez-Vega RA, Ocazionez RE, Villar-Centeno LA. Evaluación de la prueba de IgM en suero agudo para el diagnóstico del dengue en un

área endémica. Enferm Infecc Microbiol Clin. In press
12. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Pub Health 1987; 20: 325-30
13. Guzmán MG, Kourí G, Bravo JR. La emergencia de la fiebre hemorrágica de dengue en las Américas: reemergencia del dengue. Rev Cubana Med Trop 1999; 51(1): 5-13
14. Camacho T, de la Hoz F, Cárdenas V, Sánchez C, de Calderón L, Pérez L et al. Incomplete surveillance of a dengue-2 epidemic in Ibague, Colombia, 1995-1997. Biomedica 2004; 24: 174-82
15. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. J Infect Dis 1997;176:313-21

Solicitud de Sobretiros:
Dra. Nidia Cáceres de Mendoza
Dirección médica - IMT
Avda. Venezuela casi Florida
Asunción - Paraguay
Mail: director@imt.edu.py

Artículo Original

Rev. Inst. Med. Trop. 2008; 3:19-26

Aspectos clínicos y epidemiológicos del brote de difteria en Paraguay. Experiencia del Instituto de Medicina Tropical.

Clinical and epidemiological aspects of diphtheria outbreak in Paraguay. Experience of the Instituto de Medicina Tropical

Dra. Wilma Basualdo*, Dra. Maria Angélica Barbosa**, Dra. Dolores Lovera**, Dra. Andélica Galeano**, Prof. Dr. Antonio Arbo**.
*Vive-Dirección de Salud Pública. **Servicio de Pediatría del IMT. Asunción – Paraguay.

Abstract
The worst outbreak of diphtheria of the present century in the Americas occurred in 2002 in Paraguay. The purpose of this paper is to present an analysis of the clinical and epidemiological characteristics of that outbreak. Cases were considered confirmed by the presence of a clinical picture compatible with diphtheria together with isolation of the bacteria in a patient or contact, or, in the case of negative cultures, by demonstrated presence of the characteristic membranes. Between February 2002 and the second epidemiological week of 2003, a total of 51 cases were confirmed in Paraguay, of which 26 (51%) were patients less than 15 years old who were hospitalized in the Instituto de Medicina Tropical.
Three rural districts some 30-40 kilometers from Asuncion provided 90% of the cases. All cases were of the respiratory type, with laboratory confirmation achieved in 13 (50%) cases, while 7 (27%) were diagnosed clinically and 6 (23%) by combined clinical signs and linkage to a confirmed case. Children aged 5 to 10 years were the most represented age group (n=16, 61%), followed by those of 4-years or under (n=7, 27%). Respiratory tract membranes were found in 19 patients (73%), with the laryngeal form observed in 11 patients (42%). Electrocardiographic changes compatible with myocarditis were noted in 10%, with 3 patient deaths (11%). Only 15% (4/26) of patients were fully vaccinated for their ages. This outbreak in Paraguay demonstrated predominance of the respiratory form and repeated the classic clinical patterns of the disease. It demonstrates that without sustained efforts to achieve and maintain high vaccine coverage, diseases considered eradicated will reappear.
Key words: Diphtheria, respiratory form.

Resumen

En el año 2002, Paraguay experimento el mayor brote de difteria del presente siglo en las ameritas. El análisis de las características clínicas y epidemiológicas del presente brote, representa el motivo de esta comunicación. Se definió como caso confirmado, a la presencia de cuadro clínico compatible más aislamiento del germen en el paciente o en un contacto; en caso de cultivo negativo, se requirió de la demostración de la membrana típica. A partir de febrero de 2002, hasta la segunda semana epidemiológica del año 2003, fueron confirmados 51 casos a nivel nacional, de los cuales, 26 (51%) pacientes menores de 15 años de edad, fueron hospitalizados en el IMT.

El 90% de los casos provinieron de 3 distritos rurales localizados a 30 – 40 Km. de la capital. Todos correspondieron a la forma respiratoria, hubo confirmación microbiológica en 13 casos (50%); en 7 (27%) el diagnóstico fue por clínica y en 6 (23%) por nexo epidemiológico mas clínica. El grupo predominante en este brote fue el de 5 a 10 años (n=16, 61%), seguido por el grupo de menos o igual a 4 años (n=7, 27%). La presencia de membranas en las vías respiratorias se constato en 19 pacientes. (73%) observándose la forma laríngea en 11 pacientes (42%). Alteraciones electrocardiográficas compatibles con miocarditis se observaron en el 10%, falleciendo 3 pacientes (11%). Solo el 15% (4/26), tenían inmunización completa para la edad, el presente brote de difteria en el paraguay, revela el predominio de la forma respiratoria y la reproducción de los patrones clínicos clásicos de la enfermedad y demuestra que sin esfuerzo sostenido para lograr y mantener altas coberturas de vacunación reaparecerán enfermedades consideradas erradicadas.

Palabras claves: Difteria, forma respiratoria.

Introducción

La difteria constituye una toxiinfección causada por el bacilo Gram positivo *Corynebacterim diphtheriae.*

El ser humano es el único reservorio conocido de *C. diphtheriae*. El contagio de la difteria se realiza a través de las gotitas respiratorias o exudados de las lesiones cutáneas infectadas.

La incidencia y el patrón de la difteria en el mundo occidental se han modificado en los últimos años. Entre 1921 y 1924, la difteria era la causa principal de muerte entre niños canadienses de 2 a 14 años. Desde entonces la incidencia ha disminuido considerablemente. Países que cuentan con programas efectivos de vacunación, con logros de cobertura superior a 90% con toxoide diftérico (DTP, DT o dT), especialmente en la población infantil han logrado una disminución significativa en la incidencia de esta enfermedad.

Aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado reducción significativa en la incidencia mundial de la difteria, la enfermedad sigue siendo endémica en muchos países del 3er mundo, como Nigeria, regiones del Mediterráneo oriental, sub continente indio, indonesias y filipinas. En Latinoamérica, solamente Bolivia, Brasil, Ecuador, Haití, Rca. Dominicana y Paraguay reportaron casos aislados de difteria en el año 2001.

En Rusia y otras partes de la ex unión soviética, concomitantemente con los desarreglos económicos y sociales se ha registrado un incremento alarmante de casos entre 1990 y 1993; 1214 casos en 1990, 1876 en 1991 y 3897 en 1992, llegándose a alcanzar tasas de infección de 8,7 a 17 x

100.000 habitantes en ciudades de San Petersburgo y Moscú; respectivamente en Latinoamérica, el ultimo brote de difteria se registro en Cali, Colombia en el año 2000, con 8 casos confirmados, en estos brotes, se han observado un cambio epidemiológico en el perfil de la enfermedad, en efecto; de ser una enfermedad de lactantes y niños, a pasado a observarse mayores casos de infección en adolescentes y adultos, condicionado probablemente por disminución de los agentes protectores contra la difteria a medida que aumenta la edad en ausencia de inmunizaciones de refuerzo con toxoide diftérico.

El Paraguay se halla ubicado en la cuenca de los ríos Paraná y Paraguay, entre brasil, argentina y Bolivia. La población actual se aproxima a 6 millones de habitantes, residiendo el 30% de la población en un área de 50km alrededor de la capital Asunción.

El sistema de salud está formado por 3 subsectores, el publico, el para estatal y el privado. Al MSP y BS le corresponde legalmente la atención sanitaria, incluyendo la inmunización d toda la población no cubierta por otras instituciones del sector, habitualmente los grupos más vulnerables y de escasos recursos económicos.

En la última década, en el Paraguay, las coberturas oficiales reportadas de vacunación con tres dosis de DTP en el Grau erario menor de 7 años han sido el 79% y 89%, aunque las cifras reales probablemente estén por debajo de lo mencionado. Con la difteria se ha observado una disminución progresiva de los casos principalmente a partir de 1990. Así de una tasa de incidencia 0,75 x 100.000 hab. (que no incluye el sub registro), entre los años 1996 y el 2000, no se han reportado casos. En el año 2001, se reportó un solo caso.

En el mes de febrero de 2002, se hospitalizó en nuestra institución un paciente con cuadro compatible con difteria. Considerado inicialmente como caso aislado, a partir de la semana 13 empiezan a reportarse progresivamente casos adicionales, constituyendo el primer caso de difteria en las Américas, cuya descripción es el motivo del presente estudio.

Objetivos

- Describir las características epidemia-lógicas de los casos de difteria hospitalizados en el IMT
- Analizar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de difteria hospitalizados en el servicio.

Materiales y métodos

Diseño y sitio del estudio: el estudio fue de carácter prospectivo, observacional, realizado desde enero del 2002 hasta enero del 2003 (2da semana epidemiológica) en el IMT de Asunción, capital del Paraguay, el cual es un hospital de 4to nivel de complejidad de referencia nacional de pacientes de patologías infecciosas, zoonosis y tropicales.

Población: se incluyeron pacientes menores de 15 años de edad hospitalizados con el diagnóstico de difteria.

Se analizaron las siguientes variables:

- Datos demográficos: edad, sexo, fecha, lugar de residencia
- Antecedentes de vacunación: numero de dosis aplicadas y documentadas
- Síntomas clínicos: presencia de membrana orofaríngea, disfonía y/o estridor, adenopatía cervical y/o maxilar (cuello de toro) y fiebre.
- Características laboratoriales: GB, neutro, urianalisis y ECG.

- Tratamiento y evolución.

Cultivo: las muestras obtenidas al ingreso mediante hisopado de la lesión (membrana y/o exudado) o los fragmentos de membrana orofaríngeas fueron transportadas en BHI y cultivadas en agar telurito (laboratorio central de salud pública – centro nacional de referencia laboratorial de difteria).

Definiciones operativas

Caso sospechoso: 1. Paciente de cualquier edad con enfermedad del tracto respiratorio superior (faringe, laringe, amígdalas, nariz), caracterizada por odinofagia mas presencia de membrana adherente (en especial si excede a amígdalas) y/o dificultad para tragar o respirar, que puede estar acompañada o no a adenopatías, edema cervical o fiebre. 2. parálisis palatina de inicio reciente y 3. Miocarditis de inicio reciente.

Caso confirmado: 1. caso sospechoso con aislamiento de *C. diphtheriae*. 2. En ausencia de cultivo positivo la existencia de nexo epidemiológico confirmado por laboratorio. 3. presencia de la típica membrana diftérica (exudado membranoso adherente que excede lechos amigdalinos)

Contacto: Persona conviviente con el caso confirmado o que frecuenta su vivienda o tiene algún nexo (laboral, estudiantil, social) con el caso confirmado por lo menos 4 horas al día en los últimos 5 días.

Análisis de datos: para el caso de la incidencia de los diferentes rangos erarios se tomo como denominador la población del mismo grupo erario residente en el departamento central.

Resultados

Características epidemiológicas. Desde febrero de 2002 (semana epidemiológica 7) y la 2da semana epidemiológica del 2003 (11 ene 2003), 51 casos confirmados de difteria fueron reportados al departamento de de epidemiología del MSP y BS.

34 pacientes (67%) con difteria fueron asistidos en el IMT de los cuales 29 fueron hospitalizados y 5 recibieron tratamiento ambulatorio. En el presente estudio solo se analizaron las características de los pate3s menores de 15 años hospitalizados (51% de todos los casos reportados del Min Sal pub), pero para el calculo de la tasa de incidencia se consideraron todos los casos, tanto hospitalizados como ambulatorios registrados en nuestra institución.

De los 29 pacientes hospitalizados, 26 (90%) fueron menores de 15 años de edad. En 13/26 pacientes (50%), diagnóstico fue confirmado por cultivo, en 7/26 (27%) por la presencia de clínica compatible y en 6/26 (23%) por nexo mas clínica (tabla 1)

Tabla 1. Clasificación de pacientes hospitalizados con sospecha de difteria

Casos	Nro. de pacientes n= 46 (100%)
Descartados	20 (43)
Confirmados	26 (57)
Cultivo	13 (50)
Clínica	7 (27)
Nexo + clínica	6 (23)

La incidencia por 100.000 por grupo erario se muestra en la tabla 2. La tasa de incidencia mostro una distribución Gaussiana. No se observó ningún caso positivo en el grupo menos de 1 año, encontrándose una tasa de infección mayor de 5 x 100.000 hab. en los grupos erarios entre 1 y 15 años, con descenso en menores de esta edad.

Tabla 2. Distribución de casos e incidencia de difteria por edad.

Edad (años)	Nro. de casos n=34 (100%)	Tasa x 100.000
<1	0 (0)	0
1	3 (8)	8,4
2 – 4	6 (18)	5,28
5 – 14	20 (59)	5,92
> 15	5 (15)	3,14

Características demográficas y vacunación. La distrib. Por edad y sexo de los pacientes hospitalizados se exponen en la tabla 3.

Tabla 3. Distribución de los casos de difteria hospitalizados por edad y sexo

Edad (años)	Nro. de pacientes n=34 (100%)	Sexo Fem/Masc
<1	0 (0)	0/0
1	3 (12)	3/0
2 – 4	4 (15)	2/2
5 – 14	19 (73)	12/7

El 90% de los casos provinieron de 3 distritos rurales, localizados a 30-40 km de la capital (grafico 1).

Referente a la historia de vacunación de los pacientes con difteria, 9/26 (35%) contaban con antecedente documentado de vacunación (cartilla o carnet de vacunación) siendo completa para la edad en solo 4 casos (15%); 5 niños (19%) poseían esquema incompleto (2 niños con DPT1 y DPT3 respectivamente y 1 con DPT2) el 65% no contaba con ninguna dosis contra la difteria (grafico 2).

Clínica: el 73% (19/26) de los pacientes hospitalizados tenían una evolución previa de mayor o igual a 72 horas. La forma clínica de todos los casos fue respiratoria. La presencia de membrana en las vías respiratorias se constato en 19 pacientes (73%), observándose la forma laríngea en 11 (42%), adenopatía cervical y/o submaxilar en 23 (88%) y cuello de toro en 8 pacientes (31%). En ningún paciente se constato fiebre igual o mayor a 38,5 ºC (tabla 4).

Tabla 4. Características de pacientes hospitalizados con difteria.

Clínica	Nro. de pacientes n= 26 (100%)
Edad ± DS (años)	6,5 ± 3,59
Evolución previa ± DS (días)	4,07 ± 2,4
Membrana faringe-amigdalina	19 (73)
Exudado en amígdalas	4 (13)
Estridor y/o disfonía	11 (42)
Adenopatía cervical y/o submax	23 (88)
Cuello de toro	8 (31)
Tratamiento Axilar >37,5	5 (19)

Laboratorio: las características laboratoriales más relevantes se señalan en la tabla 5. Coinfección con *Streptococcus pyogenes* se constató en 4 casos (15%). La media de leucocitos sanguíneos fue de 12.460 ± 7.000/mm3; solo en 10 pacientes (38%) se observo leucocitosis igual o mayor a 15.000 por mm3 y en 5 (19%) neutrofilia igual o mayor a 80%. Urianalisis alterado y alteraciones electrocardiográficas compatibles con miocarditis se observo en 2 pacientes.

Tabla 5. Características laboratoriales y electrocardiograma de pacientes hospitalizados con difteria.

	Nro. de pacientes n= 26 (100%)
Cultivo	
C. diphtheriae	13 (50)
S. pyogenes	5 (19)
C. diphtheriae + S. pyogenes	4 (15)

Biometría Leucocitos/mm^3 (X± DS) Leucocitos ≥ 15.000/mm3 Neutrofilos (%) (X ± DS) Neutrofilia ≥ 80%	 12.460 ± 7.000 10 (38) 60 ± 20,13 5 (19)
Urianalisis anormal	2/12 (17)
ECG alterado	2/20 (10)

Tratamiento y seguimiento. En 19 (73%) casos, se utilizó suero antidiftérico con un promedio de dosis de 80.000 Uds. por pacientes; como tratamiento antibiótico, se utilizo la asociación de penicilina cristalina (150.000 Unidades/kilo peso/día, en 4 dosis) más clindamicina (40 mg/peso/día, en cuatro dosis). El promedio de hospitalización fue de 7,30 ± 3,73 días. 3 pacientes fallecieron (3/26, 11%), a la 2da semana de enfermedad a consecuencia de una miocarditis, en 21 pacientes (80%) fue posible el seguimiento ambulatorio, de los cuales 1 paciente presento parálisis del velo del paladar a la 4ta semana de la enfermedad (tabla 6). Cultivo postratamiento, se realizo en 16pacientes (61%), con retorno negativo en todos los casos.

Tabla 6. Tratamiento y evolución de pacientes hospitalizados con difteria

	Nro. de pacientes n= 26 (100%)
Días de hospitalización (X ± DS)	7,30 ± 3,73
Suero antidiftérico	19 (73)
Antibioticoterapia: Penicilina Penicilina + Clindamicina Amoxicilina/sulbactam	 1 (4) 24 (92) 1 (4)
Mortalidad	3 (11)
Complicaciones post-alta	1/21 (5)

Comentarios

En el Paraguay, la incidencia más elevada de difteria en los últimos 25 años se había registrado en el año 1985, con una tasa de 0,75/100.000 habitantes, no habiéndose reportado casos oficialmente entre 1996 y el año 2000. En septiembre del año 2001, el MSP y BS reportó un caso aislado en la región del Alto Paraná. Este evento, debería haber despertado los mecanismos de contención epidemiológica, que entre otros aspectos permite vislumbrar deficiencias en la cobertura de vacunación con acumulo de susceptibles.

A partir de la semana epidemiológica 7 del año 2002, se viene presentado un brote de difteria en Paraguay, con 51 casos confirmados hasta la segunda semana epidemiológica del año en curso. El brote se localizó además de Asunción, en los departamentos Central, San Pedro, Caaguazú y Presidente Hayes, afectando a población de bajas condiciones socioeconómicas.

De los 51 casos confirmados de difteria, 26 (51%) pacientes menores de 15 años de edad fueron hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Instituto de Medicina Tropical y que motivó este estudio.

En este brote se observó una alta incidencia de ataque en todos los grupos etarios entre 1 a 15 años, no observándose ningún caso en los menores de 1 año, variando la incidencia de 8,4 x 100.000 (niños entre 12 y 23 meses) a 5,2 (niños de 2 a 4 años), y de 5,9 (5 a 15 años). La incidencia disminuyó a 3 x 100.000 en los mayores de 15 años. Las incidencias observadas, refleja la debilidad en todos los eslabones de la cadena de los programas de inmunización en el Paraguay (serie primaria y refuerzos). De hecho, hasta hace 2 años, no existía una política oficial de inmunización con vacuna dT en niños mayores de 7 años.

Pese a que oficialmente las coberturas de vacunación con DPT en Paraguay se han

reportado cercanas al 80% en la última década, en los pacientes con difteria se constató baja cobertura vacunal, solo 4/26 niños (15%) contaban con vacunación completa para la edad, documentada con carnet.

El 73% (19/26) de los pacientes hospitalizados en nuestro servicio consultaron después del 3er día de enfermedad (rango de 2 a 9 días), situación dad por múltiples factores concomitantes como: la baja condición socioeconómica predominante en el grupo afectado (que a su vez influye en el retardo en la concurrencia a servicios de salud, la automedicación, etc.), el cuadro clínico poco aparatoso al inicio (odinofagia leve, fiebre no elevada), y la falta de conocimiento de los médicos de asistencia primaria para el diagnóstico de difteria al inicio del brote, confundiendo el cuadro con faringoamigdalitis purulenta. Este retardo en la referencia de los primeros casos dificultó en la adopción precoz de las medidas destinadas al control del brote.

En cuanto al cuadro clínico se observó el predominio de la forma respiratoria y la reproducción de los patrones clínicos clásicos de la enfermedad. Hubo confirmación microbiológica en 50% (13/26) de los pacientes, de los cuales en 15% (4/26) se observó co-infección con *S. pyogenes*, datos concordantes con la literatura, en donde señalan co-infección con este microorganismo hasta en un 30%. El hemograma al ingreso fue inespecífico y de poca utilidad para orientar hacia el diagnóstico.

El 73% (19/26) de los casos recibieron suero antidiftérico, con una dosis promedio de 80.000 Uds. por paciente. Se administró penicilina en el 92% de los casos, en asociación con clindamicina, por el efecto teórico que al actuar este antibiótico sobre la síntesis proteica de los microorganismos pudiera disminuir la producción de toxinas, principal mecanismo patogénico de la enfermedad. La evolución clínica de los pacientes fue satisfactoria en la mayoría. Tres pacientes fallecieron (3/26, 11%), a la segunda semana de enfermedad, a consecuencia de una miocarditis. Finalmente se observó complicaciones neurológicas (parálisis del velo del paladar) en un solo paciente. La baja mortalidad observada en nuestra serie contrasta con la mortalidad global de la presente epidemia que hasta el momento fue del 18% (9/51) ($p<0,05$). Es probable que la menor mortalidad observada en nuestra institución simplemente refleje una diferencia entre las poblaciones hospitalizadas en nuestro centro asistencial (pacientes menos graves), aunque no podría descartarse el eventual efecto adyuvante de clindamicina en la evolución de los pacientes.

En resumen, el brote de difteria en Paraguay, nos demuestra la necesidad de esfuerzos sostenidos para lograr y mantener altas coberturas de vacunación, tanto en la serie primaria como en los refuerzos, además de priorizar la vacunación en áreas marginadas y asentamientos periurbanos. Es imprescindible la vigilancia epidemiológica permanente que permita la detección oportuna de los casos, para tomar las medidas de control con suficiente precocidad que impidan la aparición de nuevos brotes.

Referencias

1. DeQuadros C and Brana M. Diphtheria outbreak in Paraguay. EPI Newsletter. Expanded Program on Inmunization in the Americas. June 2002. Vol XXIV, Nro 3.
2. Tambini G and Brana m. Actulización sobre el Brote de Difteria en Paraguay. Boletin Informativo PAI. Programa Ampliado de Inmunización de las Américas. Octubre 2002. Vol XXIV, No. 5
3. Situación Epidemiológica de la Difteria en Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de

Vigilancia de la Salud. Programa Ampliado de Inmunizaciones. Boletín SE 39 (22/IX/02 al 28/IX/02), Paraguay. No 12. 2002.
4. Landazabal-García N y Burgos-Rodríguez Ma. Brote de Difteria en Cali (Valle), Colombia. Agosto-Octubre de 2000. Boletín epidemiológico Vol, 22 No 3, Septiembre 2001. Organización Panamericana de la Salud.
5. Center for Disease Control and Prevention. Diphtheria, Tetanus and Pertussis: Recommendations for Vaccine Use and Other Precentive Measeures. MMWR. 1991; 40:RR-10.
6. Jellard CH. Diphtheria Infection in Nothwest Canada, 1996, 1970 and 1971. J. Hyg. 1972; 70:503.
7. Mac. Gregor RB. *Corynebacterium diphtheriae.* In Mandell, Douglas and Bennet´s. Principles and Practice of Infection Diseases. Fifth Edition, Churchill Livingstone, 2000; pp 2090.
8. Feigin R, Stechenberg B, and Strandgaard B. Diphtheria. In Feigin and Cherry. Textbook of Pediatric Infection Diseases. Third Edition, WB Saunders Company, 1992; pp 1110.
9. American Academy of Pediatrics. Diphtheria. In: Pickering LK, ed. 2000. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th. Ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics, 2000; pp 330.

Solicitud de Sobretiros:
Prof. Dr. Antonio Arbo
Investigación y Docencia - IMT
Avda. Venezuela casi Florida
Asunción - Paraguay
Mail: antonio.arbo@imt.edu.py

Artículo de Revisión

Rev. Inst. Med. Trop. 2008; 3:27-39

Evolución de la resistencia en el *Staphylococcus aureus.*

Evolution of resistance in *Staphylococcus aureus*

Gabriela Sanabria

Introducción

En el siglo XIX Pasteur dijo: *C'est les microbes qui aurant le dernier mot?* (¿Serán los microbios los que tendrán la última palabra?).

Debido a su gran velocidad de reproducción, facilidad de análisis en laboratorio y la amplia diversidad que se puede obtener de mutantes generados en laboratorio, las bacterias se han descrito como un excelente modelo para estudiar el proceso de la evolución (1).

Con frecuencia la evolución se describe meramente como «cambio» o «cambio en frecuencia de los genes a lo largo del tiempo» (2-4), y los evolucionistas han mantenido casi universalmente que cualquier cambio en el genotipo (o incluso en el fenotipo) es un «cambio evolutivo». Como tal, cualquier cambio biológico en un organismo, incluyendo la resistencia a los antibióticos, concordaría con esta definición (5).

La historia evolutiva de los cambios en la resistencia del *S. aureus* se inicia en la década del 40 donde se reportan tasas de mortalidad por bacteremia causadas por este germen del 82% en USA (5) y la introducción de benzilpenicilina en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas con gran éxito hasta mediados de los años 50 donde el número de muestras de *S. aureus* aislados de hemocultivos en hospitales mostraban altos niveles de resistencia a la penicilina. Este mecanismo de resistencia involucra la adquisición de un plásmido capaz de degradar el antibiótico antes de que sea capaz de llegar a la célula blanco. Así en 1959 con la introducción de la meticilina para el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus* resistentes a la penicilina perecía dar un respiro en cuando al fracaso en el tratamiento hasta la década del 60 en donde se reportan los primeros casos de *S. aureus* resistentes a la meticilina (SAMR) en Europa (6).

Las bases de la meticilino resistencia están dadas por el gen *mec* A que codifica la PBP (proteína ligadora de penicilina) 2-a, la cual confiere resistencia a todos los β-lactámicos.

En la actualidad se conocen aproximadamente cinco mil antibióticos, de los cuales mil se estudiaron en profundidad, llegando sólo cien al uso clínico para el tratamiento de infecciones (7).

El propósito de este reporte no es detallar los mecanismos moleculares de resistencia del *S. aureus* sino revisar su rol como comensal y patógeno humano, revisar los factores que contribuyen a la patogénesis y al incremento de la resistencia en esta bacteria y revisar los avances en estudios de epidemiología molecular del SAMR.

Desafíos al cual nos enfrentamos

En el amplio espectro de acción del *S. aureus* en importante considerar el número creciente de pacientes inmunocomprometidos en los cuales la terapia antibiótica pierde efectividad, la aparición de nuevos patógenos y la reaparición con mayor virulencia de otros ya conocidos y la incrementada resistencia bacteriana a los antibióticos en contexto global.

Las enfermedades infecciosas constituyen por su frecuencia uno de los apartados más importantes en Pediatría y, dentro de este campo, la antibioterapia es el avance más importante (8) y el *Staphylococcus aureus* el patógeno más importante causante de enfermedades dentro del ámbito hospitalario y cada vez con más frecuencia en el ámbito comunitario.

La resistencia bacteriana

La aparición de resistencia se produce por dos factores fundamentales:

a.- La existencia de genes determinantes de la aparición de un mecanismo de resistencia, que pueden ser transferidos entre células bacterianas de una misma cepa o cepas diferentes, convirtiendo la resistencia en un fenómeno transferible, y

b.- El uso amplio de antibióticos que ejercen una presión de selección que favorece la supervivencia de cepas que portan y expresan genes determinantes de resistencia.

La resistencia puede, en consecuencia originarse en mutaciones al azar de genes localizados en los cromosomas o en sitios extracromosómicos como los plásmidos, que confieren resistencia (es decir un fenómeno primario no relacionado con el uso previo de un antibiótico), o como consecuencia del uso repetitivo y extendido de un determinado compuesto (9).

Las mutaciones pueden ser sólo cambios microevolutivos, es decir que comprometen un par de nucléotidos en la estructura del DNA, mientras que los macroevolutivos involucran grandes segmentos del mismo incluyendo inversiones, duplicaciones, inserciones, deleciones y transposiciones. Es decir que pueden existir mutaciones de genes preexistentes o adquisición de nuevos genes. Cuadro 1.

Cuadro 1. Principales antibióticos a los que se ha encontrado resistencia en cepas de *S. aureus*

Antibiótico	Genes de resistencia	Producto del gen	Mecanismo de resistencia	Localización
Penicilina	*blaZ*	β-lactamasa	Hidrólisis enzimática del núcleo β-láctamico	Plásmidos; Tn*552*
β-láctamicos	*mecA*	PBP2a	Afinidad reducida al antibiótico	Cromosoma SSC-mec; Tn*4291*
Aminoglucósidos	*aacA-aphD*	Acetiltransferasa, Fosfotransferasa	Modificación por acetilación o fosforilación	Cromosoma; plásmidos; Tn*4001*, Tn*5404*, Tn*5405*
Macrólidos, lincosamidas	*ermA*, *ermB*, *ermC*	Metilasa	Metilación del rRNA 23S	Plásmidos; Tn*554*

Macrólidos, estrepto-graminas	*msrA, vha vat, vatB,*	Acarreadores ABC, Acetiltransferasa	Bomba de expulsión. Modificación por aceti-lación	Plásmidos
Tetraciclinas	*tetK, tetL, tetM*	Sistemas clase K, L y M	Bombas de expulsión Protección ribosomal	Plásmidos, Tn*916*
Rifampicina	*rif*	RNA polimerasa	Mutación en la subunidad β de la RNA polimerasa	Cromosoma
Ácido fusídico	*fusA, fusB*	Factor de elongación G	Alteración del factor de elongación G	Plásmidos
Quinolonas	*par* *gyrA* o *gyrB*	Componente ParC dela topoisomerasa IV Componentes GyrA o GyrB de la girasa	Mutación en la subu-nidad A de la girasa y topoisomerasa IV	Cromosoma
Mupirocina	*mupA*	Isoleucil tRNA sinte-tasa	Producción de una Iso-leucil tRNA sintetasa modificada	Plásmidos
Trimetoprim- sulfametoxazol	*dfrA* *sulA*	Dehidrofolato reducta-sa (DHFR) Dehidrop-teroato sintasa	Afinidad reducida de la DHFR. Sobreproducción de ácido *p*-aminobenzoico	Cromosoma Cromosoma, Tn*4003*
Glicopéptidos	*van*	Peptidoglicano alte-rado D-Ala-D-Lac	Se atrapa la vancomicina en la pared celular. Síntesis de un dipéptido que reduce la afinidad de la vancomicina	Cromosoma; Plás-midos; Tn*1546*
Oxazolidinonas	*rrn*	rRNA 23S	Mutación en el domi-nio V del rRNA 23S, interfiere con la unión ribosomal	Cromosoma
Quinupristina- dalfopristina (Q-D)	Q:*ermA, ermB, emC* D: *vat, vatB*	Metilasa ribosomal Acetiltransferasa	Reduce la afinidad a la subunidad ribosomal 23S. Modificación enzimática de la dalfopristina	Cromosoma; plás-midos Plásmidos
Cloramfenicol	*cat*	rRNA 50S	Modificación por acetil-transferasa	Plásmidos
Fosfomicina	*fosB*	Glutatión-S-Transfe-rasa	Modificación en la sín-tesis de N-acetil murá-mico.	Plásmidos

Bustos-Martínez, JA., Hamdan-Partida A, Gutiérrez-Cárdenas, M.

Transferencia horizontal de genes

En muchas bacterias, esta transferencia de genes de resistencia es frecuente (10, 11), y da cuenta de muchos casos de resistencia en las bacterias. Sin embargo, la transferencia horizontal involucra meramente la

transferencia de genes de resistencia que ya existen en el mundo de las bacterias.

La transferencia horizontal en el *S. aureus* es posible gracias a los genes *ccr*. Éstos se encuentran en SCC*mec* y codifican proteínas que catalizan la escisión precisa y la integración sitio específica del gen *mec* en el cromosoma de *S. aureus*. En el caso particular del *S. aureus*, algunos autores piensan que esta transferencia ocurre poco, por lo que las cepas de *S. aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad (CA-MRSA) son consecuencia de uno de estos raros eventos de transferencia del gen *mec*, de un donador a un receptor susceptible (12, 13)

Mutaciones

Las mutaciones, que se definen como cualquier cambio en la secuencia del ADN (14, proporcionan el único mecanismo genético conocido para la producción de nuevas actividades y funciones genéticas en el mundo biológico.

En presencia de un antibiótico determinado (o de otros microbicidas), cualquier mutación que proteja a la bacteria de la cualidad letal de dicho compuesto presenta evidentemente un fenotipo «beneficioso». La selección natural seleccionará de manera enérgica y bastante precisa aquellos mutantes resistentes, lo que se ajusta al marco de una respuesta adaptiva. Pero el análisis molecular de dichas mutaciones revela una gran incongruencia entre la verdadera naturaleza de la mutación y las demandas de la teoría de la evolución

Mecanismos de resistencia

El elemento central de la resistencia a la meticilina en *S. aureus* es la adquisición horizontal del gen *mecA*, el cual se encuentra en un elemento genético móvil grande, conocido como casete cromosomal estafilocócico *mec* ("staphylococcal cassette chromosome *mec*", SCC*mec*). Este casete no es endógeno de esta bacteria y se encuentra integrado en el cromosoma. El gen *mecA* codifica para una proteína de unión a la penicilina (PBP) de 78 kDa, llamada PBP2a, la cual presenta baja afinidad para la meticilina y todos los antibióticos β-lactámicos que se han desarrollado, incluyendo las isoxazoil penicilinas (por ejemplo, la oxacilina). La proteína PBP2a continúa sintetizando peptidoglicano para la pared celular aun cuando las PBP normales estén inhibidas por los antibióticos (15-18)

SCC*mec* es una isla genómica (Gisland), que se inserta al final del extremo 3' de un marco de lectura abierta ("open reading frame", ORF), denominado *orfX*, en un sitio único (*attBscc*), cerca del origen de replicación de *S. aureus.* SCC*mec* contiene el conjunto de genes *mec* (el gen *mecA* y sus reguladores) y el conjunto de genes *ccr* (19)

Existen cuatro clases genéticas del complejo del gene *mec* (A-D). En *S. aureus* sólo se han encontrado las clases A y B. La C se encuentra en *S. haemolyticus* y la D en *S. hominis*. La clase original, clase A, contiene dos genes intactos *mecI* y *mecR1*, así como el gen *mecA*. El gen *mecI* codifica una proteína represora de la transcripción: MecI. El gen *mecR1* codifica una proteína de transducción de señal: MecR1. Las proteínas MecI y MecR1 regulan la transcripción inducible de *meca* (20) Cuadro 2.

Cuadro 2. Características de los diferentes tipos de casete cromosomal *SCCmec.*

	Peso molecular kb	Clase *mec*	*mecA*	*mecR1*	*mec*I	Tipo *ccr*	Lugar y año de aislamiento
Tipo I	34	B	+*	Δ ‡	- †	1	Reino Unido, 1961 en cepas MRSA
Tipo II	52	A	+	+	+	2	Japón, 1982 en cepas MRSA
Tipo III	66	A	+	+	+	3	Nueva Zelanda, 1985 en cepas MRSA
Tipo IV	20–24	B	+	Δ	-	2	EUA, 2002 en una clona pediátrica y en cepa CA-MRSA
Tipo V	28	C	+	Δ	-	C	Australia, 2004 en cepa CA-MRSA

* presencia del gen; † ausencia del gen; ‡: deleción en el extremo 3' del gen

Bustos-Martínez, JA., Hamdan-Partida A, Gutiérrez-Cárdenas, M.

Si analizamos los mecanismos de resistencia a otros antimicrobianos encontramos que en el caso de la vancomicina la resistencia se debe a la adquisición del gen *van*, el cual se transfiere a través de un plásmido.

La rifampina inhibe la transcripción bacteriana interfiriendo con la actividad normal de la ARN-polimerasa (21, 22). Esta mutación altera de forma suficiente la estructura de la subunidad β de modo que pierde especificidad para la molécula de la rifampina. Como resultado, la ARN-polimerasa deja de tener afinidad por la rifampina, y ya no queda afectada por el efecto inhibidor del antibiótico.

La resistencia espontánea a las fluoroquinolonas (como la ciprofloxacina o la norfloxacina) es también una mutación frecuente en algunas bacterias. La diana primaria del antibiótico es el enzima ADN-girasa, que está formado por dos proteínas codificadas por los genes *gyr*A y *gyr*B (23).

También la resistencia a la estreptomicina puede proceder de mutaciones bacterianas espontáneas. En este caso, la estreptomicina bloquea la síntesis de proteína de la bacteria aparentemente uniéndose con el segmento del ARNr 16S del ribosoma e interfiriendo con la actividad del ribosoma (24, 25). La resistencia al antibiótico puede surgir por mutaciones en el gen ARNr 16S, que reduce la afinidad de la estreptomicina para la molécula 16S (26). La reducción de unas actividades de transporte específicas de oligopéptidos lleva también a una resistencia espontánea frente a diversos antibióticos, incluyendo la estreptomicina (27).

En otros ejemplos, la resistencia a la eritromicina puede también originarse debido a la pérdida de un segmento de once pares de bases del gen ARNr 23S (28), o por una mutación que altera la conformación del ARNr 23S—lo que reduce la afinidad del ribosoma hacia el antibiótico (29, 30). La resistencia al cloranfenicol se obtuvo por deleción de una región de 12 pares de bases

en el dominio II del gen de la peptidiltransferasa (31). La resistencia a las cefalosporinas se ha vinculado con una gran alteración de la cinética del transporte en membranas que es semejante a las estirpes deficientes en porinas (32). La resistencia a la actinonina en el *Staphylococcus aureus* resulta de mutaciones que eliminan la expresión del gen *fmt* (33).

Un aumento en la resistencia al meropenem y a la cefepima va también asociado a la pérdida de OmpF y de otra porina, OmpC (34).

La adquisición espontánea de resistencia a los antibióticos es designada con frecuencia como una «ganancia» de resistencia, pero es más apropiado identificarlo como una pérdida de sensibilidad.

Los mecanismos de acción de los antimicrobianos se resume como sigue: (35)

- Betalactámicos y glucopéptidos: inhiben la síntesis de la pared celular.
- Aminoglicósidos, macrólidos, lincosamidas, tetraciclinas: inhiben la síntesis proteica al alterar la función de los ribosomas.
- Fluoroquinolonas: inhiben la síntesis del ADN
- Trimetoprima/sulfametoxazol (TMP-SMZ): actúan en el citoplasma e interfieren, entre otras con la síntesis del ácido tetrahidrofólico.
- Polimixinas: Interfieren con la membrana citoplasmática

Cuadro 3. Mecanismos de resistencia identificados en *S. aureus*

Antimicrobiano	*Blanco celular*	*Genes de resistencia*	*Mecanismo de resistencia*
Amino glucósido	RNAr 30S	*aacA-aphD, aadA, aadD, aadD, aphA, aphC, spc, strA.*	Modificación por acetiltransferasas, adeniltransferasas o alteración ribosomal de las fosfotransferasas.
Cloranfenicol	rRNA50s	*cat*	Modificación por acetiltransferasa
Fluoroquinolonas	DNA girasa	*gyrA / gyrB* *norA* *griA*	Mutaciones en los genes de la DNA girasa, Bombas de expulsión, Mutaciones en el gen de la DNA topoisomerasa IV
Fosfomicina	Síntesis del ácido N-acetil murámico	*fosB*	Modificación por una glutatione-S-transferasa
Ácido fusídico	Factor de elongación G	*fusA/fusB*	Alteración en el factor de elongación G/disminución de la permeabilidad
Glicopéptidos	Complejos D-Ala-D-Ala		Secuestro por la pared celular
Macrólidos, lincosamidas	RNAr 50s	*ermA, ermB, ermC, msrA*	Mutilación del RNAr, Bombas de expulsión
Mupirocina	Isoleucil-RNAt-sintetasa	*mupA*	Producción de una isoleucil-RNAt-sintetasa modificada
Rifampicina	Subunidad β de la RNA polimerasa	*rif*	Alteraciones en la RNA polimerasa
Sulfunamidas	Síntesis de ácido tetrahidrofólico	*sulA*	Sobreproducción de ácido p-aminobenzoico

Tetraciclinas	RNAr 30s	tetA(K)/ tetA(L) tetA(M)	Bombas de expulsión Protección ribosomal
Trimetoprim	Síntesis del ácido tetrahidrofólico	*drfA*	Bypass por una dehidrofolato reductasa

Velázquez-Meza ME

Factores de Virulencia

Casi todas las cepas de *S. aureus* producen un grupo de enzimas y citotoxinas. Dentro de estas hay cuatro hemolisinas (alfa, beta, gamma y delta), nucleasas, proteasas, lipasas, hialuronidasa y colagenasa.

Algunas cepas producen proteínas adicionales como la toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1), las enterotoxinas estafilocócicas (SE), las toxinas exfoliativas (ETA y ETB) y la leucocidina (36).

Los factores de virulencia de *S. aureus*nutrientes para el microorganismo y sirven también para evadir la respuesta inmune del huésped. En base a esto los factores se han clasificado en tres categorías:

1) los involucrados en la adherencia a la célula huésped o matriz extracelular, como las proteínas de unión a fibrinógeno, fibronectina, colágeno y coagulasa;

2) aquellos que están involucrados en la evasión de las defensas del huésped, como las enterotoxinas estafilocócicas; la TSST-1, la leucocidina de Panton-Valentine (PVL), proteína A, lipasas, y polisacáridos capsulares;

3) los involucrados en la invasión de la célula huésped y penetración de los tejidos, como la toxina α, hemolisinas β, γ y δ (37, 38). Cuadro 4.

Las enterotoxinas estafilocócicas, forman parte del grupo de toxinas conocidas como superantígenos toxina pirogénicos (PTSAgs), SEA a SEE, de SEG a J, SEK, SEL, SEP, SEM y SEO (39).

Cuadro 4. Principales factores de virulencia de *S. aureus*

Estructurales	Enzimas	Toxinas
Peptidoglucano	Catalasa	Toxina α (Hemolisina α)
Proteína A	Hialuronidasa	Hemolisina β
Factores de adhesión	Lipasas	Hemolisina γ
Ácidos teicoicos	Coagulasa	Hemolisina δ
Polisacáridos capsulares	Nucleasas	Leucocidina de Pantone-Valentine (PVL)
	Proteasas	Enterotoxinas estafilocócicas (SE)
	Estafilocinasa	Toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1)
	Colagenasa	Toxinas exfoliativas (ETA y ETB)

Bustos-Martínez, JA., Hamdan-Partida A, Gutiérrez-Cárdenas, M.

La toxina 1 del síndrome del shock tóxico de *S. aureus* suprime la quimiotaxis de neutrófilos, induce la función supresora de los linfocitos T y bloquea el sistema reticuloendotelial.

La leucocidina de Panton-Valentine (PVL) ocurre en menos del 5% de las cepas de *S. aureus*. La leucocidina es citotóxica para los monocitos, macrófagos y leucocitos polimorfonucleares del humano. forma poros en la membrana plasmática de los leucocitos, lo cual provoca un aumento en la permeabilidad y eventualmente produce la lisis de la célula (40).

La toxina α o hemolisina α, es considerada como el prototipo de las citotoxinas formadoras de poros, los monocitos, linfocitos, eritrocitos, plaquetas y células endoteliales capaces de lisar las cálulas eucariontes.

El efecto final en el hospedero es el edema pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria. La toxina α es dermonecrótica y neurotóxica y puede ser letal para ciertos animales (41, 42).

La hemolisina β tiene actividad de fosfolipasa *c*, la cual es específica para la esfingomielina y liso-fosfatidilcolina.

La hemolisina γ afecta a neutrófilos, macrófagos y a una gran variedad de eritrocitos de mamíferos. La hemolisina δ es capaz de causar daño en la membrana de un gran número de células de mamíferos. El 97% de las cepas de *S. aureus* produce hemolisina δ capaz de hidrolizar eritrocitos, ademas tiene actividad dermonecrótica.

Otros genes como los de la PVL, se localizan en bacteriofagos lisogénicos.
Actualmente en nuestro centro se reporta una resistencia a la penicilina de más del 90% en cepas de *S. aureus* aisladas de hospitales y de la comunidad.

En los Estados Unidos son responsables del 60% de las bacteriemias nosocomiales (43) y en el Reino Unido, la incidencia de tales bacteriemias creció de 5.3/1000 a 33.2/1000 admisiones hospitalarias entre 1985 y 1996. (44).

Clonas de *S. aureus*

Los procedimientos de tipificación pueden jugar un papel importante en el diagnóstico y el manejo de las infecciones estafilocócicas La epidemiología global requiere una colección de cepas de gran tamaño representativa de todos los SAMR que circulan en diferentes áreas geográficas y en diferentes periodos (45). Así que en un estudio realizado con 3000 cepas de *S. aureus* que incluyó a aislamientos de Europa, América Latina, USA, Japón, Taiwán, China y los primeros aislamientos del SAMR recuperados en Dinamarca e Inglaterra (46, 47, 48) demostró la existencia de cinco clonas a saber: Clona Ibérica, (49-52), Clona Brasileña, (53-55) Clona Húngara, (56-58) Clona Nueva York/Japón, (59-62) y Clona Pediátrica. (61, 64). Cuadro 5.

En el año 2001 se publicaron los primeros trabajos moleculares para la determinación de las clonas del SAMR en América Latina y se encontró que la Clona Brasileña multirresistente estuvo presente en 79% de los 494 SAMR estudiados (54). En este mismo estudio se observó la presencia de la clona M, presente solamente en los aislamientos de México (45); la Clona de Brasil, predominante en Argentina, Chile y Uruguay, no se identificó en nuestro país (45). Un estudio llevado a cabo durante un periodo de siete años, demostró la presencia de la clona del SAMR (Nueva York/Japón) circulando en aislamientos mexicanos, así como el

desplazamiento durante cinco años de la clona M actual (41).

Cuadro 5. Distribución de las principales clonas de *S. aureus* meticilino resistentes

Clona	País o ciudad	Año de descripción
Clona Ibérica	España, Portugal, Italia, Reino Unido, Alemania, Bélgica, Francia, República Checa y EUA	1989
Clona Brasileña	Brasil, Portugal, Argentina, Uruguay, Chile y República Checa	1992
Clona Pediátrica	Portugal, Polonia, EUA y Argentina	1992
Clona Húngara	Hungría, Taiwán y China	1997
Clona Nueva York/Japón	Nueva York, Nueva Jersey, Pensilvania, Connecticut, EUA; Tokio, Japón, y México	1998

Velázquez-Meza ME

El futuro

Ante este oscuro panorama de multirresistencia en rápido desarrollo y no habiéndose producido la aparición de grupos nuevos de antibióticos en más de treinta años, más allá del desarrollo de técnicas generales de control de infecciones, la investigación farmacológica se ha encaminado hacia la obtención de nuevos agentes y el mejoramiento de grupos de antibacterianos existentes. En este sentido, las fluoroquinolonas han sido el grupo más investigado (3).

En los últimos años ha aparecido un nuevo grupo de estas drogas denominadas por su espectro "fluoroquinolonas respiratorias". Sus ventajas y desventajas se esquematizan en la siguiente tabla.

Bibliografía

1. Dixon B: Power unseen: how microbes rule the world. New York: WH Freeman, 1994; 98-101
2. Hoel D, Williams DN: Antibiotics: Past, present, and future. Postgrad. Med. 1997; 101: 114.
3. Greca A, La resistencia bacteriana y los nuevos antibioticos. VI Jornadas Internacionales de Medicina Interna - X Jornadas de Medicina Interna del Litoral Argentino Enfermedades Regionales. 2000.
4. Pineda-Solas V. USO correcto de los antibióticos en pediatría. Servicio de Pediatría, Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell. 2007
5. Carter, A.P., Clemmons, W. M. Brodersen, D.E. Morgan-Warren, R.J. Wimberly, B.T. y Ramakrishnan. V. Functional insights from the structure of the 30S ribosomal subunit and its interaction with antibiotics. Nature 2000. 407:340–348.
6. Chevalier, J., Pagès, J.-M. y Malléa. M. In vivo modification of porin activity conferring antibiotic resistance to Enterobacter aerogenes. Biochemical and Biophysical Research Communications 1999. 266:248–251.
7. Dillon, L.S. Evolution: concepts and consequences, C.V. Mosby, St. Louis, MO. 1978.
8. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK et al.: Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals.A three year analysis. Clin. Infect. Dis. 1999; 29: 239-244.
9. Crowe M, Ispahani P, Humphreys H et al.: Bacteriaemia in the adult intensive care unit of a teaching hospital in Nottingham,

UK, 1985-1996. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1998; 17: 377-384.

10. Brezzo C, Cecchini D, Biscione F, y col. Enfermedad invasora por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirida en la comunidad. Medicina (Buenos Aires) 66: 443-6, 2006.
11. Douthwaite, S. Functional interactions within 23S rRNA involving the peptidyltransferase center. Journal of Bacteriology 1992. 174:1333–1338.
12. Douthwaite, S., Prince, J.B. y Noller. H.F. Evidence for functional interaction between domains II and V of 23S ribosomal RNA from an erythromycin-resistant mutant. Proceedings of the National Academy of Science 1985. 82:8330–8334.
13. Gale, E.F., Cundliffe, E. Reynolds, P.E.. Richmond, M.H y Waring. M.J. The Molecular Basis of Antibiotic Action. John Wiley & Sons, New York. 1981.
14. Velázquez-Meza ME. Surgimiento y diseminación de *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente. Salud Pública Méx 2005; 47:381-7.
15. Schmitt CK, Meysick KC, O'Brien AD. Bacterial toxins: friends or foes? Emerg Infect Dis 1999; 5:224-34
16. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev 2000; 13:16-34.
17. Foster TJ. The *Staphylococcus aureus* "superbug". J Clin Invest 2004; 114:1693-6.
18. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol 2001; 9:486-93.
19. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerg Infect Dis 2001; 7:178-82.
20. Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chongtrakool P, Boyle-Vavra S, *et al*. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. Antimicro Agents Chemother 2002; 46:1147-52
21. Hussain, F. M., Boyle-Vavra, S., Bethel, C. D. & Daum, R. S. Pediatr. Infect. Dis. J. 2000. 19, 1163–1166
22. Dominquez MA, Pujol M. Cambios en la epidemiología de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Recomendaciones para el control de su dimeminación. J Clin Microbiol 2000; 32:281-287.
23. Velázquez-Meza ME. Surgimiento y diseminación de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente. Salud Publica Mex 2005;47:381-387.
24. Gómez, L.R. Evolution of bacterial resistance to antibiotics during the last three decades. International Microbiology 1998. 1:279–284.
25. Gregory, S.T., y A.E. Dahlberg. Erythromycin resistance mutations in ribosomal proteins L22 and L4 perturb the higher order structure of 23 S ribosomal RNA. Journal of Molecular Biology 1999. 289:827–834.
26. Hooper, D.C., y Wolfson. J.S. Quinoline Antimicrobial Agents. ASM Press, Washington, DC. 1993.
27. Hooper, D.C., Wolfson, J.S. Nigel, E. Y. y Swartz M. N. Mechanisms of action and resistance to ciprofloxacin. American Journal of Medicine 1987. 82:4A:12–20.
28. Johnson, G.B. The Living World. McGraw-Hill, New York. 2000.
29. Kashiwagi, K., M.H. Tsuhako, K. Sakata, T. Saisho, A. Igarashi, S.O.P. daCosta, y K. Igarashi. Relationship between spontaneous aminoglycoside resistance in Escherichia coli and a decrease in oligopeptide binding protein. Journal of Bacteriology 1998. 180:5484–5488.
30. Leclerc, D., P. Melancon, y L. Brakier-Gingras. Mutations in the 915 region of Escherichia coli 16S ribosomal RNA reduce the binding of streptomycin to the

ribosome. Nucleic Acid Research. 1991. 19:3973–3977.

31. Linde, H.-J., Notka, F. Metz M. Kochanowski, B . Heisig, P. y Lehn. N. In vivo increased resistance to Ciprofloxacin in Escherichia coli associated with deletion of the C-terminal part of MarR. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000. 44:1865–1868.
32. Mortlock, R.P. Microorganisms as Model Systems for Study-ing Evolution. Plenum Press, New York. 1984.
33. Patterson, C. Evolution. Cornell University Press, Ithaca, NY. 1978.
34. Springer, B., Kidan, Y.G. Prammananan, T. Ellrott, K. Böttger, E. C. y Sander, P. Mechanisms of streptomycin resistance: selection of mutations in the 16S rRNA gen conferring resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001. 45:2877–2884.
35. Snyder, L., y Champness. W. Molecular Genetics of Bacteria. ASM Press, Washington, DC. 2003.
36. Yigit, H., Anderson, G. J. Biddle, J. W. Steward, C. D. Rasheed, J. K. Valera, L.L. McGowan, J.E. y Tenover. F.C. Carbapenem resistance in a clinical isolate of Enterobacter aerogenes is associated with decreased expression of OmpF and OmpC porin analogs. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2002. 46:3187–3822.
37. Anderson AL. Is Bacterial Resistance to Antibiotics an Appropriate Example of Evolutionary Change?. Creation Research Society Quarterly, 2005. Vol. 41(4)318-326.
38. Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. The evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus:* Identification of two ancestral genetic backgrounds and the associated mec elements. Microb Drug Resist 2001;7:349-361.
39. Velazquez MME, Aires de Sousa M, Echaniz AG, Solorzano SF, Miranda NG, Silva SJ, De Lencastre H. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric hospital in Mexico city during a 7- year period (1997 to 2003): Clonal evolution and impact of infection control. J Clin Microbiol 2004;42:3877-3880.
40. Kreiswirth BJ, Kornblum RD, Arbeit W, Eisner JN, Maslow A, McGeer DE et alI. Evidence for a clonal origin of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus.* Science 1993;259:227-230.
41. De Lencastre H, Couto I, Santos I, Melo CJ, Torres PA, Tomasz A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in a Portuguese hospital: Characterization of clonal types by a combination of DNA typing methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:64-73.
42. Domínguez MA, De Lencastre H, Liñares J, Tomasz A. Spread and maintenance of a dominant methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone during an outbreak of MRSA disease in and Spanish hospital. J Clin Microbiol 1994;32:2081-2087.
43. Sanches I, Ramirez M, Troni H, Abecassis M, Padua M, Tomasz A, De Lencastre H. Evidence for the geographic spread of a methicillinresistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone between Portugal and Spain. J Clin Microbiol 1995;33:1243-1246.
44. Mato R, Santos I, Venditti M, Platt DJ, Brown A, Cheng M, De Lencastre H. Spread of the multirresistant Iberian clone of methicillinresistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) to Italy and Scotland. Microb Drug Resist 1998;4:107-112.
45. Witte W, Kresken M, Braulke C, Cuny C. Increasing incidence and widespread dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals in central Europe, with special reference to German hospital. Clin Microbiol Infect 1997;3:414-422.

46. Deplano A, Witte W, Van Leeuwen WJ, Brun y Struelens MJ. Clonal dissemination of epidemic meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Belgium and neighboring countries. Clin Microbiol Infect 2000;6:239-245.
47. Melter O, Aires de Sousa M, Urbaskova P, Jakubo V, Zemlickova H, De Lencastre H. Update on the major clonal types of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Czech Republic. J Clin Microbiol 2003;41:4998-5005.
48. Roberts RB, De Lencastre A, Eisner W, Severina EP, Shopsin B, Kreiwith BN, Tomasz A et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 12 New York hospitals. J Infect Dis 1998;178:164-171.
49. Teixeira L, Resende CA, Ormonde LR, Rosenbaum R, Figueiredo A, De Lencastre H et al. Geographic spread of epidemic multiresistant *Staphylococcus aureus* clone in Brazil. J Clin Microbiol 1995;33:2400-2404.
50. Aires de Sousa M, Sanches I, Ferro ML, Vaz MJ, Saraiva Z, Tendeiro T et al. Intercontinental spread of a multidrug-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. J Clin Microbiol 1998;36:2590-2596.
51. Oliveira D, Sanches IS, Tamayo M, Ribeiro G, Mato R, Costa D et al. Virtually all MRSA infections in the largest Portuguese hospital are caused by two internationally spread multiresistant strains: The “Iberian” and “Brazilian” clones of MRSA. Clin Microbiol Infect 1998;4:373-384.
52. Corso A, Santos SI, Aires De Sousa M, Rossi A, De Lencastre H. Spread of a methicillin-resistant and multiresistant epidemic clone of *Staphylococcus aureus* in Argentina. Microb Drug Resist 1998;4:277-288.
53. Aires De Sousa M, Miragaia M, Santos I, Avila S, Adamson I, Casagrande S et al Three year assesment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America from 1996 to 1998. J Clin Microbiol 2001;39:2197-2205.
54. Melter O, Santos S I, Schindler J, Aires De Sousa M, Mato R, Kovarova V et. al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal types in the Czech Republic. J Clin Microbiol 1999;37:2798-2803.
55. De Lencastre H, Severina EP, Milch H, Thege MK, Tomasz A. Wide geographic distribution of a unique methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone in Hungarian Hospitals. Clin Microbiol Infect 1997;3:289-296.
56. Oliveira DC, Crisóstomo I, Santos SI, Major P, Alves CR, Aires De Sousa M, et.al. Comparison of DNA sequencing of the protein A gene polymorphic region with other molecular typing techniques for typing two epidemiologically diverse collections of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol 2001;39:574-580.
57. Aires De Sousa M, Crisóstomo I, Santos SI, Wu JS, Fuzhong J, Tomasz A, De Lencastre H. Frequent recovery of a single clonal type of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* from patients in two hospitals in Taiwan and China. J Clin Microbiol 2003;41:159-163.
58. Roberst RB, Chung M, De Lencastre H, Hargrave J, Tomasz A, Nicolau DP, John JF et al. Distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones among health care facilities in Connecticut, New Jersey and Pennsylvania. Microb Drug Resist 2000;6:245-251.
59. Aires De Sousa M, De Lencastre H, Santos SI, Kikuchi K, Totsuka K, Tomasz A. Similarity of antibiotic resistance patterns and molecular typing properties of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates widely spread in hospitals in New York City and in a hospital in

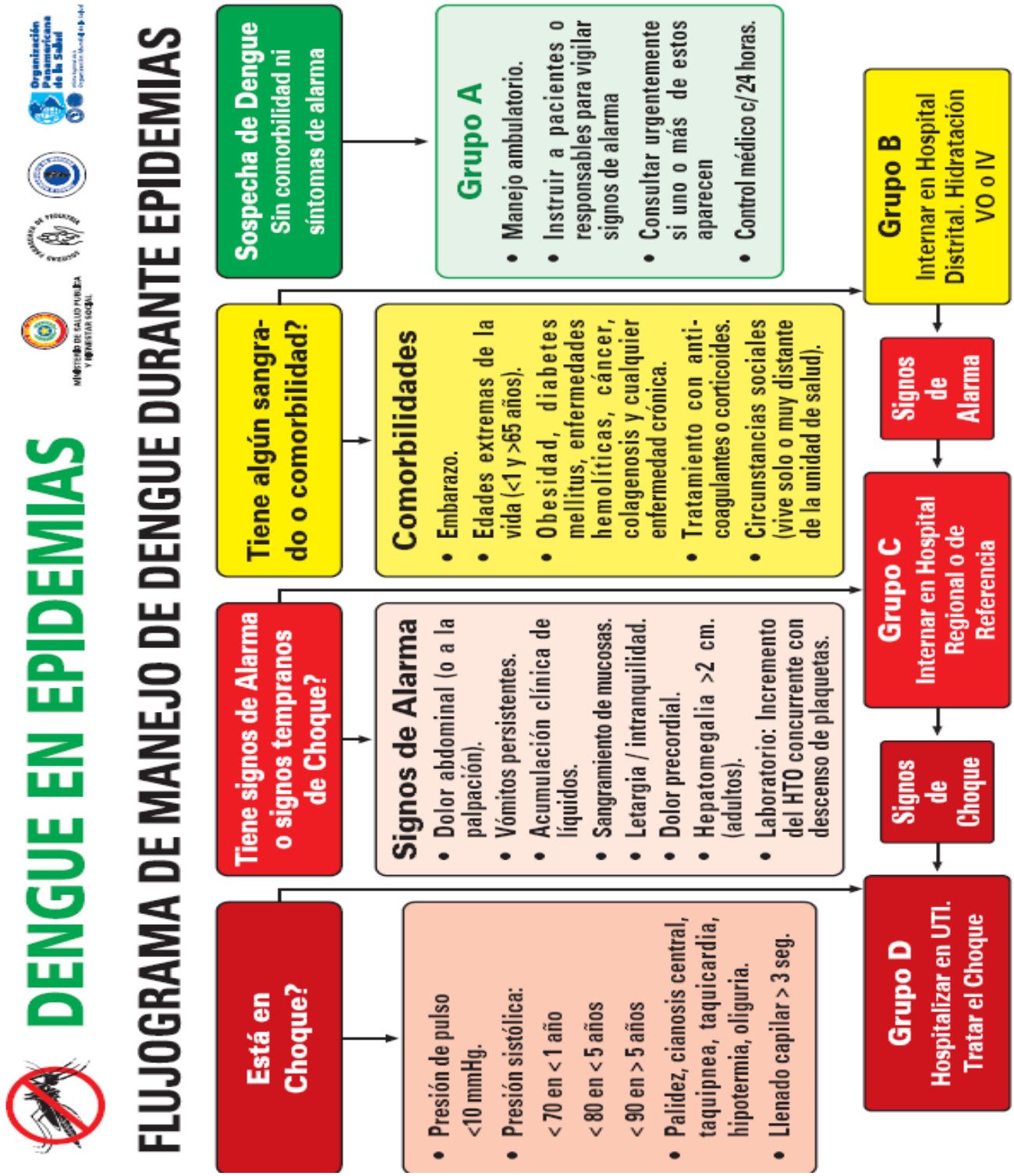
Tokyo, Japan. Microb Drug Resist 2000;6:253-258.

60. Sá-Leão R, Santos SI, Dias D, Peres I, Barros RM, De Lencastre H. Detection of an archaic clone of *Staphylococcus aureus* with low-level resistance to methicillin in a pediatric hospital in Portugal and internacional simples: Relics of a formerly widely disseminated strains? J Clin Microbiol 1999 37:1913-1920.
61. Leski T, Oliveira D, Trzcinski K, Sanches I, Aires de Sousa M, Hryniewicz W, De Lencastre H. Clonal distribution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Poland. J Clin Microbiol 1998;36:3532-3539.
62. Gomes A R, Sanches I, Aires De Sousa M, Castaneda E, De Lencastre H. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombian hospitals: Dominance of a single unique multidrugresistant clone. Microb Drug Resist 2001;7:23-32.
63. Crisóstomo MI, Westh H, Tomasz A, Chung M, Oliveira DC, De Lencastre H. The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus:* Similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin susceptible and resistant isolates and contemporary epidemic clones. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:9865-9870.
64. De Lencastre H, Chung M, Westh H. Archaic strains of methicillinresistant *Staphylococcus aureus* molecular and micribiological properties of isolates from the 1960s in Dinmark. Microb Drug Resist 2000;6:1-10.
65. Bustos-Martínez, JA., Hamdan-Partida A, Gutiérrez-Cárdenas, M. *Staphylococcus aureus:* la reemergencia de un patógeno en la comunidad. Rev Biomed 2006; 17:287-305.
66. Velázquez-Meza ME. Surgimiento y diseminación de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente. Salud Publica Mex 2005;47:381-387.

Solicitud de Sobretiros:
Gabriela Sanabria
Investigación y Docencia - IMT
Avda. Venezuela casi Florida
Asunción - Paraguay
revista@imt.edu.py

Anexo

Rev. Inst. Med. Trop. 2008; 3:40-41



DENGUE EN EPIDEMIAS

MANEJO DE CASOS POR GRUPOS DE RIESGO DURANTE EPIDEMIAS

Definición de Fiebre por Dengue o Dengue clásico (FD): Fiebre más dos de los siguientes: Cefalea, Dolores osteomioarticulares (Dolor retroocular, Mialgias, Artralgia/dolor oseo), Exantema, Algún sangrado o hemorragia (prueba del torniquete, epistaxis), Leucopenia. *Más confirmación de laboratorio * o nexo epidemiológico.*

Definición operativa de Fiebre Hemorrágica por Dengue (FHD): Cuatro criterios
1. Fiebre (o haber presentado en la semana). **2.** Manifestaciones hemorrágicas (espontáneas o inducidas - prueba del lazo). **3.** Plaquetas ≤ 100.000/mm3. **4.** Extravasación de plasma o fuga capilar: *• Hematocrito ≥20% del promedio para la edad y población que se considere o descenso a ≥20% después del tratamiento con rehidratación. • Derrames serosos: ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico. • Hipoalbuminemia.*

LAS CINCO PREGUNTAS CLAVES EN LA EVALUACIÓN DE UN CASO DE DENGUE

A) Tiene dengue?
B) Tiene sangramiento o trombocitopenia <100000/mm³?
C) Tiene alguna comorbilidad?
D) Tiene signos de alarma o signos tempranos de choque?
E) Está en choque?

DENGUE: Diagnóstico del Choque

a) Signos de inestabilidad hemodinámica: Taquicardia, Frialdad, Llenado capilar enlentecido, Estado mental alterado.
b) Estrechamiento de la presión de pulso ≤20 mm de Hg (Diferencia de 20 mmHg o menos entre la TA máxima o sistólica y la mínima o diastólica).
c) Hipotensión: disminución de la TA sistólica de acuerdo a la edad. *No es necesario esperar la Hipotensión para diagnosticar Choque.*

Definición clínica de FHD/SCD: Fiebre hemorrágica del dengue más choque.

Escenario 1 = Grupo A

A) Tiene dengue? _____ SI
B) Tiene sangramiento? _____ NO
C) Tiene alguna comorbilidad? _____ NO
D) Tiene signos de alarma o signos temprano de choque? _NO
E) Está en choque profundo? _____ NO

Grupo A: El paciente puede ser enviado a su hogar. El nivel de atención es Primario-Ambulatorio.

LABORATORIO *(seguimiento)*

- No solicitar análisis de rutina.
- Solicitar a partir del tercer día de iniciado los síntomas (Hemograma y Plaquetas) sólo si es necesario.
  1. Edad menor de 2 años.
  2. Diagnóstico dudoso.
  3. Aparición de signos de alarma (pasa a grupo C).

TRATAMIENTO

- Manejo ambulatorio en el hogar.
- Educación a los responsables.
- Líquidos orales abundantes.
- **Lactantes:** leche materna más otros líquidos de acuerdo a su edad.
- **Niños mayores:** agua, suero oral, caldos, jugos de frutas, sopas: una taza c/2-3 horas.
- **Adolescentes y Adultos:** agua, suero oral, jugos naturales, caldos, sopas u otros líquidos c/hora durante el día, c/4 horas durante la noche (anotar la cantidad ingerida).
- **Fiebre:** Paracetamol 10-15mg/kg/dosis c/6 hs.
- Dipirona: solo en casos de fiebre refractaria, antecedente de convulsión febril.
- No usar salicilatos, AINES.
- *Control médico c/24 hs. hasta 48 hs. después de haber cedido la fiebre.*
- Explicar a los padres o responsables lo siguiente: Si el paciente bebe poco o no bebe, si hay sangrado, está irritable, deshidratado, tiene diarrea, **signo(s) de alarma** (dolor abdominal moderado o intenso, vómitos persistentes, caída brusca de la temperatura y/o trastornos de la conciencia) el mismo *"debe regresar urgentemente al centro asistencial aunque no hayan pasado las 24 horas para su control".*

Escenario 2 = Grupo B

A) Tiene dengue? _____ SI
B) Tiene sangramiento no severo o plaquetas <100000/mm³? SI
C) Tiene alguna comorbilidad? _____ SI
D) Tiene signos de alarma o signos temprano de choque? _NO
E) Está en choque profundo? _____ NO

Grupo B: El paciente debe ser internado en un Hospital Distrital, Regional o de Referencia.

LABORATORIO *(seguimiento)*

- Hemograma, plaquetas al ingreso y luego hematocrito y plaquetas cada 24 hs.

TRATAMIENTO

- Hospitalizar en sala de observación.
- Líquidos VO como en el Grupo A (supervisado).
- Si no tolera la vía oral o bebe poco líquido, hidratar por vía IV a dosis de mantenimiento, excepto si está deshidratado.
- Re-evaluar de acuerdo a evolución clínica.
- Epistaxis: considere taponamiento.

Si durante la re-evaluación se detectan signos de alarma pasa a Grupo C.

SIGNOS DE ALARMA EN DENGUE

- Dolor abdominal intenso y sostenido (o la palpación).
- Vómitos persistentes.
- Acumulación clínica de líquidos (ascitis, derrame pleural).
- Cambio de fiebre a hipotermia con sudoración profusa, postración o lipotimias.
- Sangramiento de mucosas o hemorragias espontáneas.
- Cambios del estado mental: Letargia/intranquilidad.
- Dolor precordial.
- Hepatomegalia >2cm (adultos).
- Laboratorio: Incremento del HTO concurrente con descenso de plaquetas.
- USG: pared vesicular >6 mm.

SIGNOS TEMPRANOS DE CHOQUE

- Taquicardia.
- Taquipnea.
- Hipotermia distal.
- Hipotensión postural, o disminución de la presión del pulso entre 11 y 20 mmHg.

Escenario 3 = Grupo C

A) Tiene dengue? _____ SI
B) Tiene sangramiento no severo o plaquetas <100000/mm³? _SI/NO
C) Tiene alguna comorbilidad? _____ SI/NO
D) Tiene signos de alarma o signos temprano de choque? _SI
E) Está en choque profundo? _____ NO

Grupo C: El paciente debe ser internado en un Hospital Regional o de Referencia.

LABORATORIO *(seguimiento)*

- Tipificación.
- GOT, GPT.
- Acido láctico.
- Proteínas - albúmina.
- Orina simple si es necesario.
- Urea, creatinina.
- Gasometría.
- Electrolitos.
- Proteína C reactiva.
- Crasis sanguínea.

TRATAMIENTO

- Establice al paciente, en el lugar del diagnóstico.
- Oxígeno, 2-3 litros, por cánula nasal, en pacientes con signos tempranos de choque.
- Obtener un Hematocrito al ingreso.
- Administre Líquidos IV: Lactato de Ringer o Solución Salina isotónica: pasar una carga de 10 ml/kg en 1 hora. RE-EVALUAR.

  Si el paciente se estabiliza, seguir con Solución Salina:
  - 7 ml/kg/hora (≤ 15 kg) ó 5 ml/kg/hora (> 15 kg) por 2 horas.
  - 5 ml/kg/hora (≤ 15 kg) ó 3 ml/kg/hora (> 15 kg) por 2 horas.
- Si sigue estable, pasar a Hidratación de mantenimiento.
- Obtener un 2do. Hematocrito:
  - Hto igual o en descenso: Hidratación de mantenimiento.
  - Hto en ascenso: Nueva carga de Suero Fisiológico a 10 ml/kg en 1 hora.
- Si aparecen signos de choque, volver a pasar Solución Salina a 10-20 ml/kg en 1 hora. Se pueden repetir las cargas hasta 3 veces.
- Si no hay respuesta: refiera urgentemente al nivel correspondiente con líquidos IV a 20 ml/kg/hora.
- Si no puede remitir, trate como Grupo D.
- Signos vitales cada 15 a 30 minutos hasta estabilización.
- Observar para detectar clanosis.
- Hemorragias moderadas con Hto y Hb estables se tratan con soluciones cristaloides.
- Balance hídrico y diuresis horaria.

Precaución en pacientes con enfermedad de base y adultos mayores.

Escenario 4 = Grupo D

A) Tiene dengue? _____ SI
B) Tiene sangramiento no severo o plaquetas <100000/mm³? _SI/NO
C) Tiene alguna comorbilidad? _____ SI/NO
D) Tiene signos de alarma o signos temprano de choque? _SI/NO
E) Está en choque profundo? _____ SI

Grupo D: El paciente debe ser internado o remitido a un Hospital que disponga Unidad de Cuidados Intensivos.

NIVEL DE ATENCIÓN: Terciario, UTI. *Tener en reserva Glóbulos Rojos Concentrados (GRC), Plaquetas y Plasma Fresco Congelado (PFC).*

LABORATORIO *(seguimiento)*

- Hto y Hb c/ 2-4 hs.
- Tipificación.
- Fibrinógeno.
- GOT, GPT.
- Acido láctico.
- Electrolitos.
- Ecografía tórax-abdominal.
- Orina simple si es necesario.
- Plaquetas c/12-24 hs.
- TP, TPTA.
- Hemograma.
- Urea, creatinina.
- Gasometría.
- Proteínas-albúmina.
- Proteína C reactiva.
- Ecocardiografía precoz.
- Rx de tórax seriada según indicación clínica.
- Tomar prueba de antígeno desde el día cero (inicio de fiebre) al día cuatro; y prueba de anticuerpos (IgM) desde el día cinco, en los grupos C y D.

TRATAMIENTO

- **Inicie el tratamiento en el primer lugar de atención.**
- Obtener un Hematocrito al ingreso.
- Administre Líquidos IV: Ringer Lactato o Solución Salina a 20 ml/kg/bolo (en 3 a 5 minutos), puede repetirse c/20 minutos hasta un volumen de 60 ml/kg/h o más y refiera a hospitales de referencia.
- Hospitalizar en UTI.
- Monitoreo minuto a minuto.
- Oxígeno por cánula nasal.
- Si se le ha administrado 3 bolos o más y no se ha estabilizado, medir la PVC y solicitar ecocardio.
- Si la PVC es menor de 8 considere más cristaloides, los necesarios para recuperar la presión arterial o una diuresis 0de 1cc/kg/h.
- Corregir acidosis, hipoglicemia, hipocalcemia.
- Si el paciente se estabiliza, seguir con Solución Salina:
  - 10 ml/kg/hora por 2 horas.
  - 7 ml/kg/hora (≤ 15 kg) ó 5 ml/kg/hora (> 15 kg) por 2 horas.
  - 5 ml/kg/hora (≤ 15 kg) ó 3 ml/kg/hora (> 15 kg) por 2 horas.
- Si sigue estable, pasar a Hidratación de mantenimiento.
- Si el choque persiste a pesar del tratamiento intensivo, tomar un 2do. Hematocrito:
  - Hematocrito en ascenso: Utilizar coloides como Hemacel, Albúmina, Plasma Fresco Congelado; No utilizar Dextran.
  - Hematocrito en descenso: Transfusión de sangre.
- Si persisten los signos de choque valorar:
  - ✦ *Pérdidas ocultas.* ✦ *Insuficiencia cardíaca por miocardiopatía.*
  - ✦ *Sangrado del SNC.* ✦ *Falla de bomba: considere el uso de inotrópicos.*
  - ✦ *Hemorragia grave (caída del Hto >40% y/o Hb <10 gr/dl): transfundir CGR.*
- En caso de persistencia de sangrado moderado o grave a pesar de transfusión de GRC: transfundir plaquetas.

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 200palabras, 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 Fiedrich 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 YREVISIONES 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 envíala 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.