

VII

SIMPOSIO SURCOLOMBIANO DE ENFERMEDADES TROPICALES E INMUNODEFICIENCIAS



Diseño: Oficina de Mercadeo

Centro de Convenciones
"José Eustasio Rivera"
Salón Aguila Andina
7 de Octubre de 2011

Inscripciones

En el Hospital Universitario de Neiva en las siguientes
Oficinas: Pediatría 3 piso - Oficina de Postgrados 4 piso

Tel: 8715907 Ext: 229-266

Celular: 3112909552 / 3004097766

Actualización en el manejo del dengue

Doris M Salgado G
Universidad Surcolombiana
domasal59@yahoo.com

El dengue es la más importante infección viral de transmisión vectorial a humanos y considerada desde 1998 fundamental, como enfermedad tropical después de malaria; dejando en riesgo de enfermedad alrededor de 2,5 billones de personas en más de 100 países, se estima que ocurren 50 millones de infecciones anualmente, incluyendo 500,000 casos de dengue grave y al menos 5% de los individuos con estas complicaciones mueren, a pesar de ser una enfermedad que con adecuado tratamiento puede tener una fatalidad menor al 1%⁽¹⁻³⁾.

La gran mayoría de los casos, cerca del 95% ocurre en menores de 15 años, y cerca del 5% de todos los casos ocurre en menores de 2 años.

Su principal vector es el *Aedes aegypti*, con un hábitat extenso en Asia, África, América Central, Sur América y el pacífico⁽³⁾.

Considerando el dengue como una enfermedad sistémica y dinámica la organización mundial de la salud realizó un estudio Multicentrico prospectivo "DENCO" (dengue control), con la participación de varios países y propuso una clasificación revisada a partir del año 2009 para facilitar a los clínicos la rápida identificación y oportuno tratamiento a los pacientes más comprometidos y cuya vida peligr.

La clasificación de la OMS, vigente desde 1997 hasta 2009, ampliamente conocida por todos los clínicos que nos enfrentamos a diario a esta enfermedad; la cual varía desde la Fiebre Dengue (FD), pasando por la Fiebre Dengue Hemorrágico (FDH) y el Síndrome de Shock Dengue (SSD)⁽⁴⁾.

En la clasificación revisada se dividen los casos en dos grupos: a) dengue (con o sin signos de alarma), y b) dengue severo⁽⁵⁾.

La mayor importancia de esta propuesta de la OMS radica en la semaforización

Para el manejo, que partiendo de la clasificación orienta claramente la intervención tanto para la atención directa del paciente como en su ubicación de acuerdo a la a la severidad de la presentación de la enfermedad así:

- Corresponde al manejo de dengue sin signos de alarma e ira a su casa con recomendaciones precisas y vigilancia de signos de alarma.
- Dengue con signos de alarma que recibirá su atención hospitalaria con líquidos y monitoreo clínico y de laboratorio.
- Dengue grave que debe recibir manejo en hospitales de mayor complejidad y ojala que cuenten con Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricas.

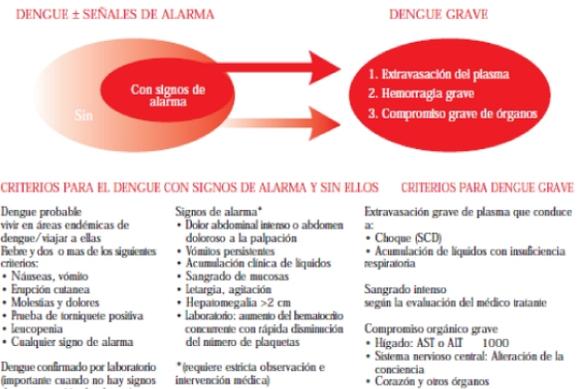
Se recalca además la importancia de los signos de alarma haciendo énfasis en aspectos que no eran considerados antes, como la posibilidad o no del cuidado de los enfermos por sus familias, la distancia a recorrer para sus controles y la existencia de condiciones o enfermedades que puedan agravar la evolución de la enfermedad.

El objetivo del nuevo manejo claro es disminuir la mortalidad por dengue y se espera que la adecuada orientación del paciente permita la intervención con líquidos de manera oportuna en el choque que es la causa fundamental de muerte, pero también hace énfasis en no perder de vista la organopatía que puede llevar al paciente también a cuadros fatales sobretodo si no es manejado en los sitios donde se pueda ofrecer una atención de mayor complejidad.

En Colombia en el año 2010 El ministerio de la protección social adapto la guía de diagnóstico y manejo clínico del dengue de la OMS⁽⁶⁾ cuya meta es las realización de su amplia difusión y el obligatorio cumplimiento de la misma en todo el territorio, razón por la cual se invita a todos aquellos que lean este comentario a relacionarse con ella.

Referencias bibliográficas

- Dengue: a continuing global threat. Guzman m, Halstead s, Artsob h, Buchy P, Farrar J. Nature reviews microbiology evaluating diagnostic. December 2010.
- The epidemiology of dengue in the Americas Over The last Three decades a Worrysome reality. San Martin J LBrathwaite O, Zambrano B. Am J Trop Med Hyg 2010. 128-135 Am. J. Trop. Med. Hyg, 82(1), 2010, pp. 128-135
- Dengue hemorrhagic fever and shock síndromes. Suchitra Ranjit, MBBS, MD; Niranjana Kissoon. Pediatr Crit Care Med 2011 Vol. 12, No. 1. 1-10.
- Clinicians' diagnostic practice of dengue infections. Chris Fook Sheng Nga, Lucy Chai See Lumb, Noor Azina Ismail, Lian Huat Tan, Christina Phoay Lay Tan. Journal of Clinical Virology 40 (2007) 202-206.
- World Health Organization issues new dengue guidelines. Available at <http://apps.who.int/tdr/svc/publications/tdrnews/issue-85/tdr-briefly>. Accessed July 1, 2010.
- Ministerio de la protección social, Republica de Colombia dirección general de salud publica. Guía de atención clínica integral del paciente con dengue. Instituto Nacional de Salud. Bogotá. Disponible en <http://es.scribd.com/doc/26974773/Guia-Atencion-Clinica-Dengue-2010-1>.



Gráfica 1. Diagrama de clasificación del dengue⁽⁵⁾

Linfocitos B humanos y rotavirus: Una compleja relación

Carlos F. Narváez MD., Ph.D.
Grupo de Parasitología y Medicina Tropical,
Facultad de Salud, Programa de Medicina, Universidad
Surcolombiana, Neiva, Colombia.

Los rotavirus (RV) son la principal causa de diarrea severa en niños menores de 5 años. Antes de la introducción de las vacunas, este virus era el responsable de la muerte anual de 567.000 niños especialmente en países en vías de desarrollo. Aunque actualmente hay dos vacunas disponibles para el uso en humanos, la eficiencia de ellas en países en vías de desarrollo alcanza sólo un 50%. Es por tanto necesario mejorar las vacunas contra RV. Conocer los factores inmunes correlacionados con protección se convierte en una necesidad. Los linfocitos B (LB) juegan un papel crítico en la respuesta inmune frente al virus. En esta presentación se hizo énfasis en aspectos relevantes que resultan de la interacción de LB con el RV. En primera instancia se analizó el efecto del RV sobre LB intestinales humanos (sitio donde el RV preferentemente se replica) y LB de sangre periférica, determinándose su impacto en la respuesta inmune. El RV infectó más eficientemente LB intestinales que LB circulantes. La infección se restringió especialmente a LB antígeno experimentados como LB de memoria y células secretoras de anticuerpos (CSA). La infección con RV disminuyó significativamente el número de CSA y el nivel de citocinas producidas por los LB circulantes pero no LB intestinales estimulados policlonalmente, efecto que fue mediado por un incremento en la replicación viral y la muerte celular (Narváez CF, J. Virol., 2010). El RV activó a los LB, hecho que fue claramente dependiente de las células dendríticas plasmocitoides y este mecanismo actuó como un potenciador la respuesta mucosa de anticuerpos *in vivo*. (Deal EM., Narváez CF et al., submitted 2011).

En segunda instancia y como un esfuerzo para encontrar mejores correlatos de protección contra la infección por RV (principal obstáculo para el mejoramiento de las vacunas actualmente licenciadas), se analizó por citometría de flujo (ICF), ensayo fenotípico) y análisis de dilución límite (ADL, ensayo funcional) la frecuencia e inmunobiología de las diferentes subpoblaciones de LB humanos circulantes totales y RVespecíficos. Una más alta y significativa frecuencia de LBm totales y RV-específicos fueron detectados por CF. Usando este método, los LB de memoria (LBm) IgM fueron fuertemente enriquecidos en células RV-específicas. Contrario a esto, cuando el ADL hecho en células mononucleares de sangre periférica fue usado, el isotipo predominantemente expresado por los LBm totales y RV-específicos fue la IgG (Rojas OL., Narváez CF., Virol., 2008). Como posibles explicaciones tenemos: 1). Que las subpoblaciones de LBm tengan diferente eficiencia clonal. 2). Que los LBm IgM hagan conmutación de isotipo a IgG. Para responder estas preguntas se realizó CF y ADL sobre LBm IgM (CD27+IgM+) y LBm conmutada (CD27+IgG/IgA+) altamente purificados por FACS. Los LBm IgM tuvieron una eficiencia clonal dos veces menor a la de los LBm conmutada e hicieron conmutación de isotipo hacia IgG *in vitro*. Experimentos donde LBm IgM humanos purificados fueron transferidos adoptivamente a ratones inmunodeficientes infectados con RV, demostraron que estas células hacen conmutación de isotipo a IgG *in vivo* y además disminuyeron el nivel de antigenemia (Narváez CF., In preparation 2011). Estos hallazgos apoyan la idea de que los LBm IgM pueden jugar un papel relevante en la respuesta inmune al RV por lo que esta población que debe ser tenida en cuenta para el desarrollo y evaluación de futuras vacunas anti-RV.

Micología: actualización sobre la histoplasmosis y la criptococosis

Elizabeth Castañeda, Ph.D.
Investigadora Emérita del Instituto Nacional
de Salud, Bogotá, Colombia

Histoplasmosis

La histoplasmosis es una de las micosis endémicas más frecuentes en Colombia, así como en muchos países de América. Sin embargo, dado que no es una enfermedad de notificación obligatoria, su incidencia real y su verdadero impacto en la salud pública, no son conocidos con precisión. La micosis es adquirida por la inhalación de las conidias producidas por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* y por consiguiente, la infección primaria ocurre en el pulmón. No obstante, la entidad es polimorfa, difícil de reconocer y de diagnosticar está caracterizada por variadas manifestaciones que van desde afección subclínica a enfermedad diseminada, suele presentarse tanto en hospederos inmunocompetentes como inmunosuprimidos.

Como la enfermedad no es de notificación obligatoria en Colombia, con el fin de conocer la situación de la histoplasmosis en Colombia y con base en las pautas establecidas por el comité Europeo de Micología Médica y con la autorización correspondiente, se diseñó una encuesta en 1996. En ella se recogen datos demográficos, factores de riesgo, métodos empleados para el diagnóstico clínico y de laboratorio, hallazgos clínicos y tratamiento inicial. www.cib.org.co; www.ins.gov.co

De 1992 a diciembre de 2008 se habían recibido 434 encuestas provenientes de 20 de los departamentos colombianos. La mayoría (96,1%) correspondían a adultos, 77% eran hombres con edad promedio de 38,4 años. Solo 3,9% eran niños y adolescentes.

El factor de riesgo más frecuente fue la infección por el VIH, presente en 70,5% de los pacientes el 7% tenían otra inmunosupresión. Además, en 12,2% de los pacientes se identificaron factores de riesgo ocupacionales tales como visita a cuevas habitadas por murciélagos, exposición a excrementos de aves, remoción de tierras y trabajo en demoliciones, es así como 23 pacientes estuvieron relacionados con brotes de histoplasmosis.

Las manifestaciones predominantes fueron fiebre (76,1%), tos (54,8%) y síntomas constitucionales (56,8%). A los rayos X, las anomalías fueron principalmente infiltrados (65,9%) y nódulos (17,1%).

El diagnóstico de histoplasmosis se estableció por observación microscópica de levaduras compatibles con *Histoplasma* en 49,6% casos, por cultivo del hongo en 58% o por búsqueda de anticuerpos circulantes en suero o

LCR en 14,6%. El tratamiento se informó sólo en 52,5% casos, un solo antifúngico (anfotericina B desoxicolato, itraconazol, fluconazol, ketoconazol o posaconazol) fue suministrado a 73,2% y 26,7 recibieron terapia combinada (anfotericina B más una azol).

Se demostró que la histoplasmosis es frecuente en Colombia especialmente en grupos de riesgo como son los pacientes infectados con el VIH. El análisis de éste número relevante de pacientes permitió establecer comparaciones válidas sobre aspectos de la histoplasmosis en nuestro país.

Referencias recomendadas

- Ordoñez A, Tobón A, Arango M, Tabares A, De Bedout C, Gómez B, Castañeda E, Restrepo A. Brotes de histoplasmosis registrados en el área andina colombiana. *Biomédica* 1997; 17:105-11.
- Arango M, Castañeda E, Agudelo CI, De Bedout C, Agudelo CA, Tobón A, Linares M, Valencia Y, Restrepo A and the Colombian Histoplasmosis Study Group Histoplasmosis: Results of the Colombian National Survey, 1992-2008. *Biomédica*, 2011; 31(3):
- Tobón AM, Medina A, Orozco L, Restrepo C, Molina D, de Bedout C, Restrepo A. Histoplasmosis diseminada progresiva en una cohorte de pacientes coinfectados con el VIH. *Acta Med Colomb* 2011; 36: 63-7.
- Tobón AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, De Bedout C, Zuluaga A et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Trop Hyg* 2005; 73: 576-82.
- Scheel CM, Samayoa B, Herrera A, et al. Development and evaluation of an Enzyme-Linked Immunosorbent assay to detect *Histoplasma capsulatum* antigenuria in immunocompromised patients. *Clinical Vacc Immunol* 2009; 16: 852-8.
- Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL et al. A Multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2011;53(5):448-54.

Criptococosis

La criptococosis, micosis que afecta al hombre y a los animales, es ocasionada por dos especies, dos variedades y varios híbridos (serotipos AD, AB y BD) de una levadura encapsulada, reconocida hoy como el complejo de especies patógenas del género *Cryptococcus*: *C. neoformans* var. *grubii*, serotipo A, *C. neoformans* serotipo D, *C. gattii* (serotipos B y C), el complejo agrupa levaduras basidiomicetáceas. El teleomorfo o fase sexuada, clasifica la levadura en el filo Basidiomycota, orden Filobasidiales, familia Filobasidiaceae, género Filobasidiella.

Las blastoconidias, estructuras de reproducción del anamorfo del hongo, son consideradas como los propágulos infectantes y están ampliamente distribuidas en el ambiente, el consenso señala que los individuos las adquieren por inhalación. Probablemente las basidiosporas, estructuras de reproducción sexual del teleomorfo del hongo género *Filobasidiella*, pueden considerarse como propágulos infectantes, basados en los modelos en ratón.

La historia natural de la criptococosis no está todavía bien elucidada pero numerosos estudios publicados señalan que existen diferencias entre las especies y variedades de acuerdo con el tipo de hospedero y el daño orgánico resultante.

El hábitat de *C. neoformans*, definido desde 1955, lo constituyen los suelos enriquecidos con excrementos de aves, principalmente de palomas (*Columba livia*); el hábitat de *C. gattii*, fue establecido en 1990, cuando investigadores australianos señalaron como fuente natural los detritos de algunas especies de *Eucalyptus* en floración. A partir de esa fecha, *C. gattii* ha sido aislado de la naturaleza en asociación con detritos, flores y oquedades de numerosos árboles, entre ellos los eucaliptos, acacias, ficus y almendros. Posteriormente se describió que esta asociación con material vegetal es común para las dos especies, teniendo en cuenta que la actividad de la lacasa le permitiría al complejo *C. neoformans* desarrollarse en la madera en descomposición.

La identificación en el laboratorio se realiza con base en la determinación de características fenotípicas, muchas de ellas constituyen los factores de virulencia más ampliamente descritos y estudiados del complejo. Entre ellas están: la cápsula polisacárida, el crecimiento a 37°C, la ureasa, la lacasa o fenol oxidasa y la fosfolipasa B. Para el diagnóstico también se emplea, con mucho éxito, la determinación del antígeno circulante tanto en suero como en LCR, desde hace varios años se ha cuestionado el valor de la prueba para el tamizaje de los pacientes infectados con el VIH y recientemente ha sido recomendada como una de las pruebas a realizar en esos pacientes, especialmente en aquellos con un nivel de células CD4+ ≤ de 100/mL. La determinación es costo-efectiva e impacta en la reducción de la mortalidad.

Encuesta nacional. Con el fin de obtener información sobre aspectos clínicos y epidemiológicos de esta micosis en Colombia, se ha llevado a cabo, a partir de 1997, una encuesta nacional. En 13 años de la encuesta (1.400 registros) en la que han participado clínicos y bacteriólogos de 76 centros situados en 25 departamentos y Bogotá D.C., los datos señalan que la criptococosis en Colombia se presenta principalmente en población masculina (80%), el 77% de ellos entre 21-50 años. El factor de riesgo más importante es la infección por el VIH (80%). La forma clínica predominante es la neurocriptococosis en 96,4%. El agente etiológico es *C. neoformans* var. *grubii* serotipo A en 96%, *C. gattii* serotipo B en 3%, *C. gattii* serotipo C en 0,5% y *C. neoformans* var. *neoformans* serotipo D en 0,5%.

La encuesta epidemiológica sobre la criptococosis en Colombia está disponible en:

<http://www.ins.gov.co> ;<http://www.cib.org.co/indices/Otros/Encuestacriptococosis.doc>

Lecturas recomendadas

- Lizarazo J, Linares M, De Bedout C, Restrepo A, Agudelo CI, Castañeda E, Grupo Colombiano para el estudio de la criptococosis. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica* 2007;27:94-109.
- Heitman J, Kozel TR, Kwon Chung KJ, Perfect JR, Casadevall A Eds. *Cryptococcus* From Human Pathogen to Model Yeast. ASM Press, Washington, D.C., 2011.

¿Que hay de nuevo en neumococo?

Gloria Marcela Camacho España
Residente de Pediatría - USCO

La enfermedad neumocócica es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en el mundo en niños y personas mayores de 65 años, en especial en países subdesarrollados, donde ocasiona anualmente la muerte de más de un millón de niños. El *Streptococcus pneumoniae* es una bacteria Gram positiva de 1,2-1,8 µm de longitud, encapsulada, produce α -hemólisis en agar de sangre, catalasa negativo, con gran solubilidad en sales biliares y sensible a la optoquina.

Dentro de las enfermedades producidas por neumococo, se encuentran, las invasoras como la meningitis y la bacteremia; y las no invasoras como otitis, sinusitis y neumonía. A través del tiempo se han reconocido ciertas condiciones, como factores de riesgo para una infección por neumococo, tales como, condición médica subyacente, dedicación al cuidado de niños, raza negra, ciclo prolongado de antibióticos previo, nivel socioeconómico bajo, hacinamiento, entre otros.

En Colombia, hay 200.000 casos de neumonía al año, los cuales 50-70% son bacterianos y de estos hasta el 40% son por neumococo, el cual como en el resto del mundo es la causa más frecuente; representa 40-50% de los casos de meningitis bacteriana y 31% de los casos de otitis media aguda.

La aparición de cepas resistentes de *Streptococcus pneumoniae* a diferentes antibióticos ha supuesto un grave problema terapéutico; en el 2008, el Instituto de estándares clínicos y de la laboratorio, publicó la norma revisada de puntos de corte de susceptibilidad a la penicilina, en donde se establece punto de corte de susceptibilidad revisado ≥ 2 µg/mL para las infecciones no meníngeas y se mantiene $\geq 0,06$ µg/ml para la meningitis neumocócica.

Desde el 2000, se llevo a cabo la implementación de vacunas conjugadas (PCV7), mostrando un gran impacto en la reducción de la incidencia de enfermedad invasiva y un importante efecto de rebaño, sin embargo, se evidenció el aumento de enfermedad neumocócica invasiva por serotipos no vacunales, como el serotipo 19A principalmente.

Actualmente hay 3 vacunas conjugadas disponibles en el mercado que están precalificadas por la OMS: la vacuna 7-valente (PCV7), que protege contra los serotipos de neumococo 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F; la vacuna 13-valente (PCV13) que además de los serotipos incluidos en la PCV7 protege contra los serotipos 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A, ambas producidas por el laboratorio Wyeth/Pfizer y la vacuna 10-valente (PCV10) que además de los serotipos incluidos en la PCV7 protege contra los serotipos 1, 5 y 7F y es producida por el laboratorio Glaxo Smith Kline.

La ley 1373 del 2010, asegura vacunación gratuita para toda la población, a todo nacido a partir de noviembre de 2010 y se incluye dentro del PAI con el esquema 2+1 (2, 4 meses y refuerzo a los 12 meses).

La nueva vacuna, PCV13, aprobada en Colombia el pasado 17 de febrero por el Invima, que previene contra 13 serotipos del neumococo, se convierte en la vacuna conjugada más completa desarrollada hasta la fecha para la prevención de las enfermedades causadas por esta bacteria.

Referencias bibliograficas

- Tamar Pilishvili; Risk Factors for Invasive Pneumococcal Disease in Children in the Era of Conjugate Vaccine Use; Pediatrics June 14 de 2010.
- Sheldon L; Serotype 19A Is the Most Common Serotype Causing Invasive Pneumococcal Infections in Children; Pediatrics February 22, 2010.
- Sierra et al ; Non-typeable *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* as primary causes of acute otitis media in colombian children; BMC Infectious Diseases 2011.
- Informe regional de SIREVA II 2010, OMS.
- Melvin P. Weinstein; Rationale for Revised Penicillin Susceptibility Breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: Coping with Antimicrobial Susceptibility in an Era of Resistance; Clinical Infectious Diseases 2009.
- Peter R. Paradiso; Advances in Pneumococcal Disease Prevention: 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine for Infants and Children; Clinical Infectious Diseases 2011.