



CARTA

Infectológica

CONTENIDO

CARTA INFECTOLÓGICA



- **Enfermedad invasiva por *S. pneumoniae*.** Dra. Valeria Carlotti
23
- **Panel viral para diagnosticar virosis respiratorias. ¿Cuándo es útil y necesario?**
Dra. Graciela Pérez Sartori
25
- **Vacunas para la prevención del HPV**
Dres. Susana Cabrera, Eduardo Savio
27
- **Historia Clínica Comentada Hepatitis por *Rickettsia***
Dras. Susana Cabrera, Marcela Zurmendi
30
- **Tenofovir en el tratamiento de la hepatitis crónica B**
Dres. Susana Cabrera, Eduardo Savio
32
- **Eventos en Infectología**
34



Editorial | Prof. Dr. Eduardo Savio Larriera

En los últimos cuatro meses aumentó la frecuencia de **infecciones respiratorias**, con el consiguiente incremento en la demanda asistencial ambulatoria y en internaciones. Abordamos en este número dos artículos en relación a estas patologías, analizando aspectos de la **enfermedad por neumococo** en uno y en otro —escrito por la Dra. Graciela Pérez Sartori como pasante en un centro en Chile— el uso de **herramientas de diagnóstico para las infecciones respiratorias** virales. Se informa sobre las dos vacunas internacionalmente disponibles para la **prevención del papiloma virus humano (HPV)**, tema de alto interés en la Salud Pública en todos los países. Se incluye finalmente información sobre los fármacos disponibles para el tratamiento de la **hepatitis crónica B**, con especial referencia a tenofovir, y el análisis de un **caso clínico** de interés poco frecuente, pero que justamente importa para incorporar su etiología frente accesos similares que puedan ocurrir en la práctica asistencial.

En esta edición saludamos a la nueva **Comisión Directiva de la Sociedad Uruguaya de Infectología (SUDI)** presidida por el **Dr. Jorge Facal** desde 2006 y con la **Dra. Mary Rodríguez** a cargo de la Secretaría.

Nos es grato comunicar que a partir del 24 de agosto de 2007, la **API** cuenta con una nueva Junta Directiva para el período 2007–2009, con sede en República Dominicana, siendo su presidente el **Dr. Jesús Feris**.

En el mismo acto de proclamación de la referida Junta Directiva, se eligió por unanimidad de los asambleístas la ciudad de *Sao Jordao dos Campos* (Sao Paulo, Brasil) como sede del **XIV Congreso Panamericano de Infectología** a efectuarse en abril de 2009 bajo la presidencia del **Dr. Sergio Cimerman**, y a **Punta del Este** como sede del **XV Congreso Panamericano** a efectuarse en **marzo de 2011** bajo nuestra presidencia.

Será la primera vez que un congreso de infectología con estas características llegue a Uruguay por decisión de colegas de todas las Américas y del área ibérico-portuguesa.

EQUIPO DOCENTE

Dr. Eduardo Savio Larriera | Profesor Director.
Dra. Alicia Cardozo | Profesora Agregada. **Dra. Olga Hernández** | Profesora Agregada. **Dra. Mariela Vacarezza** | Profesora Adjunta.
Dra. Susana Cabrera | Docente Calificada. **Dra. Graciela Pérez** | Asistente. **Dra. Marcela Zurmendi** | Asistente. **Dr. Julio Medina** | Ex Asistente. Sra. Valeria Tejera | Secretaría Administrativa





Enfermedad invasiva por *Streptococcus pneumoniae*

Dra. Valeria Carlotti

Residente de Infectología, Hosp.
Rawson, Córdoba, RA. Pasante de la
Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

INTRODUCCIÓN

S. pneumoniae puede causar infección del oído medio, los senos faciales, la tráquea, los bronquios y los pulmones por diseminación directa de microorganismos desde el sitio de colonización nasofaríngeo, así como es capaz de condicionar infección del sistema nervioso central, válvulas cardíacas, huesos, articulaciones y la cavidad peritoneal por diseminación hemática. Rara vez la infección peritoneal puede producirse a partir de la extensión de las trompas de Falopio. La bacteriemia puede presentarse sin una fuente o foco aparente, en cuyo caso se denomina *bacteriemia primaria*.

La enfermedad invasiva por neumococo se define por la **presencia de *S. pneumoniae* en un sitio normalmente estéril** (ej. sangre o líquido cefalorraquídeo).

La incidencia de esta enfermedad ha declinado desde la introducción de la **vacuna antineumocócica**. La mayoría de los neumococos resistentes a los antibióticos pertenecen a 7 serotipos determinados, la vacuna (PCV 7) contiene 5 de estos serotipos. El riesgo de enfermedad invasiva estaría relacionado con el serotipo, los 1, 5 y 7 los cuales son 60 veces más invasivos que el resto.

FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD INVASIVA

La incidencia aumenta en los extremos de la vida, así como en pacientes con determinadas condiciones médicas:

- Edad : < 2 años o > 65 años.
- Enfermedad pulmonar crónica.
- Enfermedad hepática crónica.
- Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico.
- Abuso de alcohol.
- Diabetes mellitus.
- Asplenia funcional o anatómica.

- Inmunosupresión (VIH, inmunodeficiencia congénita, neoplasias, defectos de células B, mieloma múltiple).
 - Receptores de trasplante de órganos sólidos o de tejido hematopoyético.
 - Pacientes con fístulas de LCR.
 - Receptores de implantes cocleares.
- Se recomienda la vacunación en este grupo de personas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Incluyen aquellas que corresponden al sitio primario de infección y a las de la bacteriemia. La mayor complicación asociada con la enfermedad invasiva por neumococo es la meningitis, la cual tiene una mortalidad del 20–30% aún con el tratamiento adecuado.

En la era preantibiótica (antes de 1940) la endocarditis y otras complicaciones supurativas como artritis, ileítis y pericarditis, eran más frecuentes. Un *review* de peritonitis por neumococo identificó 56 casos en niños entre 1925 y 1970, de los cuales sólo 6 sucedieron entre 1955 y 1970.

En el caso de la endocarditis, luego del advenimiento de la penicilina, la incidencia cayó a menos de 3% de todos los casos de endocarditis de válvula nativa.

Las infecciones abdominales como peritonitis, apendicitis e ileítis terminal, son más raras pero se pueden presentar, sobre todo en pacientes con síndrome nefrótico. Actualmente, rara vez se reportan casos de pericarditis purulenta, artritis séptica, osteomielitis y abscesos epidural y cerebral. Aún menos frecuentes son la tenosinovitis, corioamnionitis y los abscesos del psoas, hepáticos, pancreáticos y renales.

El neumococo puede causar infecciones supurativas en casi cualquier tejido y esta infección localizada puede ocu-

rrir antes o después de la bacteriemia. En este último caso puede que no se reconozca la bacteriemia inicial, por lo cual estas raras infecciones focales son a veces mal interpretadas como de origen espontáneo.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos de laboratorio en general son inespecíficos. La leucocitosis aumentada y la anemia son frecuentes. El diagnóstico definitivo requiere del aislamiento del germen en sangre o en un tejido normalmente estéril.

Es de utilidad recurrir a la determinación del antígeno neumocócico en orina, test rápido que detecta la presencia de polisacárido C de la pared, común a todos los serotipos de neumococo. Se puede utilizar para el diagnóstico de enfermedad invasiva.

Este test se encuentra en estudio en muestras de sangre.

TRATAMIENTO

S. pneumoniae era asumido como un germen sensible a la penicilina hasta que en 1970 se detectaron infecciones producidas por neumococo resistente a la penicilina en Sudáfrica. Desde entonces el neumococo ha desarrollado resistencia a distintas clases de antibióticos, incluidos:

- Betalactámicos.
- Macrólidos y lincosaminas.
- Tetraciclina.
- Trimetoprima-sulfametoxazol.
- Glicopéptidos.
- Fluoroquinolonas.

El tratamiento se debe realizar de acuerdo a la sensibilidad del germen en el medio en el cual el paciente desarrolla la infección y al resultado del antibiograma, pero como para esto es necesario



esperar un determinado tiempo se recomienda comenzar empíricamente con alguno de los siguientes antibióticos:

Ceftriaxona 2 g cada 12 h.

Cefuroxima 1.5 g cada 8 h.

Vancomicina 1 g cada 12 h (ajustar a la función renal).

El tratamiento se ajustará posteriormente al resultado de la sensibilidad del germen aislado.

Aún no se han hecho estudios controlados para optimizar la duración del tratamiento, por lo cual deben considerarse ciertos factores:

- Localización de la infección.
- Estado inmunológico del paciente.
- La presencia o ausencia de complicaciones significativas.
- La respuesta del paciente al tratamiento.

En general la bacteriemia no complicada debe tratarse 10–14 días con los antibióticos apropiados. Se recomienda el inicio de la terapia en forma endovenosa, dependiendo de la sensibilidad se puede completar el tratamiento vía oral.

PRONÓSTICO

Fuera de la forma meningea los factores de mal pronóstico son el coma, fallo respiratorio, shock, insuficiencia hepática, o leucopenia, que se correlacionan fuertemente con la mortalidad en niños. Otros factores de riesgo asociados al aumento de la mortalidad son:

- Edad mayor de 65 años.
- Enfermedad severa.
- Enfermedad de base asociada con inmunodepresión (en especial el VIH).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV y col.** Incidencia de la enfermedad invasiva por neumococo luego de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 641.
2. **Shah SS, Ratner AJ.** Enfermedad invasiva por neumococo. *Clin Infect Dis* 2006; 42:e1.
3. —. Cambios epidemiológicos de la enfermedad invasiva por neumococo en adultos luego de la vacuna antineumocócica conjugada pediátrica. *JAMA* 2005; 294: 2043.
4. —. Limitando el esparcimiento de neumococos resistentes: evidencias biológicas y epidemiológicas para la efectividad de tratamientos alternativos. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 588.
5. —. Prevención de la enfermedad por neumococo: recomendaciones de ACIP. *MMWR Morb Mort Weekly Rep* 1997; 46.



Panel viral para diagnosticar virosis respiratorias. ¿Cuándo es útil y necesario?

Dra. Graciela Pérez Sartori

Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.
Pasante Universidad Católica de Chile. Junio 2007.

El diagnóstico habitual y cotidiano de las virosis respiratorias suele hacerse sólo con las manifestaciones clínicas; pero el diagnóstico preciso etiológico no es posible exclusivamente con la clínica. Si bien existen elementos sugestivos de determinados agentes, no son patognomónicos. En algunos casos el diagnóstico etiológico es necesario para instaurar tratamiento, evitar tratamientos innecesarios e indicar medidas de aislamiento en pacientes internados para evitar la transmisión intrahospitalaria.

Motiva este artículo el enfatizar la necesidad de alcanzar —cuando sea posible— diagnósticos etiológicos precisos en lo que a virosis respiratorias se refiere, lo que permitirá adoptar conductas terapéuticas en algunos casos, además de planificar medidas de aislamiento y prevenir la dispersión de los agentes

MORBILIDAD Y AUMENTO DE LA MORTALIDAD

Las infecciones respiratorias virales causadas por virus respiratorio sincicial, adenovirus, influenza A y B, parainfluenza 1, 2 y 3 se presentan anualmente en forma estacional y en el caso de la Influenza también puede presentarse en forma pandémica. Resultan en un aumento del ausentismo escolar y laboral, importante morbilidad y también incremento en la mortalidad de los grupos de riesgo (pacientes mayores de 65 años y con comorbilidad). Las infecciones respiratorias virales son causa de hospitalización de individuos adultos^{1,2}, asociado a uso frecuentemente innecesario de antibióticos y posible transmisión intrahospitalaria de dichas infecciones si no son diagnosticadas y por ende no se realiza aislamiento del paciente.

En el caso de la influenza se ha demostrado un aumento de la mortalidad

de las personas mayores de 65 años coincidiendo con los períodos en que circulan los virus influenza. Las causas de mortalidad en pacientes con influenza son neumonía viral o bacteriana o descompensación de patología cardiovascular o respiratoria crónica.

Diversos estudios han mostrado un exceso de mortalidad por neumonía y por todas las causas coincidiendo con los períodos estacionales en los que circula la gripe.^{3,4}

HOSPITALIZACIÓN

Las infecciones respiratorias virales son causa de internación, ya sea por el cuadro clínico causado por ellas como por la sobreinfección bacteriana que pueden determinar o descompensación de patología cardiovascular o respiratoria crónica. En un estudio realizado por el Dr. Rabagliati y col. durante la estación de influenza 2004 en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, evidenciaron 86 casos de adultos hospitalizados por esta causa: 73,5% correspondió a influenza (48,2% influenza A y 25,3% influenza B) y 26,5% virus no influenza (15,7 parainfluenza 2, 8,4% virus respiratorio sincicial y 1,2% parainfluenza 3 y 1,2% adenovirus).¹ Al comparar la distribución de los virus con respecto a su circulación en la ciudad (centros centinelas en atención ambulatoria) se pudo apreciar la presencia de los diferentes tipos de virus a lo largo del período tanto en los pacientes hospitalizados como en los ambulatorios, es decir que entre los pacientes adultos hospitalizados se refleja el comportamiento de los virus respiratorios prevalentes en la comunidad.

Los pacientes ingresados con infecciones respiratorias virales eran añosos (edad media 68 años) y presentaban comorbilidades (hipertensión arterial, cardiopatías,

inmunosupresión, EPOC, asma, diabetes mellitus).

En el estudio de Rabagliati et al un 32,8% de los pacientes con influenza y un 32% de los pacientes con otras infecciones virales requirió ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Cabe destacar que si bien la mayoría fueron de adquisición extrahospitalaria, un 11,5% de los pacientes del grupo influenza y un 22,7% de los pacientes con otros virus respiratorios adquirió la infección respiratoria viral durante su estadía hospitalaria.

DIAGNÓSTICO

La importancia de diagnosticar con certeza que se está frente a una infección viral y cual es el agente radica en que:

- Permite tratar casos demostrados de influenza (el tratamiento antiviral específico es efectivo para la influenza pero no para los síndromes influenza *like* causados por otros virus).
- Evitar el uso innecesario de antibióticos y entender la evolución de los paciente que persisten febriles a pesar de los antibióticos.
- Implementar medidas de control de transmisión hospitalaria o en domicilio.

El cuadro clínico de influenza en los adultos jóvenes es muy típico y fácil de reconocer en época de epidemia. Los pacientes se presentan con fiebre elevada, congestión nasal, tos, mialgias y astenia. Pero en los adultos mayores el diagnóstico de influenza es más difícil. Es poco frecuente de encontrar la odinofagia y la congestión nasal, que son tan orientadores a la etiología viral. Lo más frecuente es la fiebre, tos y obstrucción bronquial y descompensación de patología cardíaca o respiratoria, por lo que el diagnóstico de influenza en el adulto mayor normalmente se confunde con

neumonía, síndrome febril en estudio, insuficiencia cardiaca o en el mejor de los casos como infección viral.⁸

Una vez que se plantea virosis respiratoria el diagnóstico preciso etiológico no es posible exclusivamente con la clínica. Si bien existen elementos del cuadro clínico que son sugestivos de determinados agentes, no hay elementos patognomónicos, por lo que no es posible hacer un diagnóstico etiológico en forma incuestionable sólo basándose en la clínica. El conocimiento epidemiológico del virus que está circulando en un momento dado ayuda al diagnóstico, sin embargo varios agentes virales pueden circular en forma simultánea.¹ La aplicación de exámenes de laboratorio como los tests rápidos, detección de antígenos virales con inmunofluorescencia directa y cultivos virales permiten confirmar el diagnóstico etiológico.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO, METODOS DE LABORATORIO

Las técnicas diagnósticas son: el panel respiratorio, los test rápidos y el cultivo viral.

Panel respiratorio

Esta es la técnica que se sugiere utilizar para el diagnóstico etiológico de los pacientes que lo requieran.

Consiste en la detección rápida de antígenos por inmunofluorescencia directa. Las muestras útiles para realizar este método diagnóstico son aspirado nasofaríngeo que se envía en frasco estéril seco o exudado nasofaríngeo. Este último debe enviarse en medio de transporte. También puede hacerse panel respiratorio con muestra obtenida de lavado broncoalveolar. Las muestras para la detección de antígenos virales deben ser tomadas en la fase aguda de la enfermedad y para mejores resultados no más allá de los 5 primeros días.

El panel respiratorio es una técnica de inmunofluorescencia directa (IFD) que permite la detección cualitativa de 7 virus respiratorios comunes: virus respiratorio sincicial, virus influenza A, virus influenza B, virus parainfluenza 1-2- 3 y adenovirus. Está basada en la tinción de los antígenos virales usando anticuerpos

monoclonales específicos contra cada agente en estudio (7 reactivos), los que están marcados con fluoresceína. Estos reaccionan en forma específica si en la muestra está presente el antígeno viral. Al ser observar la muestra bajo el microscopio de fluorescencia, los antígenos virales detectados por los anticuerpos monoclonales emiten un color verde característico.

Tests rápidos

Pueden ser útiles para el diagnóstico. La sensibilidad y especificidad dependen del *kit* comercial. Se realizan al lado del paciente, no es necesario enviarlos al laboratorio.

Cultivo viral

La sensibilidad del cultivo viral para influenza es del 94-100% y para parainfluenza 100%. Esta técnica se suele usar con fines epidemiológicos pero no para diagnóstico de cada caso en particular dado que no todos los laboratorios cuentan con el equipamiento necesario para realizarlos y además los costos son elevados.

INDICACIONES DE DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y DE TRATAMIENTO

A qué pacientes estudiar

No es una práctica necesaria estudiar a todos los pacientes con cuadro presumiblemente viral fuera del contexto de la vigilancia epidemiológica de virus respiratorios, si no que es importante en pacientes que se beneficiarían del tratamiento, pacientes complejos en los cuales otros diagnósticos son probables, en pacientes hospitalizados por lo previamente expuesto y para evitar la transmisión intrahospitalaria. En definitiva, se aconseja estudiar a:

1. Todo paciente que se hospitaliza con presunto cuadro viral.
2. Todo paciente inmunosuprimido.
3. Pacientes con enfermedades crónicas descompensadas y presunto cuadro viral.
4. Pacientes con cuadro febril agudo sin diagnóstico en época de epidemia.

5. Paciente con cuadros muy sintomáticos que se beneficiarían del tratamiento.

A quienes tratar *si* se diagnostica influenza, se aconseja realizar tratamiento con antivirales, preferentemente oseltamivir, en las siguientes situaciones:

1. A pacientes mayores de 65 años.
2. Pacientes con enfermedades crónicas.
3. Pacientes inmunosuprimidos.
4. Pacientes que se hospitalizan.
5. Pacientes cursando complicaciones derivadas de influenza.

Recordar que si el paciente requiere internación deben instaurarse medidas de aislamiento por gotitas y/o de contacto dependiendo del virus. Puede realizarse aislamiento de cohorte (en la misma sala pacientes con el mismo agente).

BIBLIOGRAFÍA

1. **Rabagliati R, Serri Michel, Pret C, et al.** Perfil clínico-epidemiológico de las infecciones por virus respiratorios en adultos hospitalizados durante la estación de influenza 2004. *Rev Chil Infect* 2006; 23 (2): 111-117.
2. **Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB.** Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000 Jan 26; 283(4):499-505.
3. **Imaz S, Eimann M, Poyard E et al.** Exceso de mortalidad asociada a influenza en Argentina 1992-2002.
4. **Reichert TA.** The seasonality of human mortality: the role of influenza. Program and abstracts from Options for the Control of Influenza IV; September 23-28, 2000; Hersonissos, Crete, Greece. Abstract W21-5.
5. **Monto et al.** Clinical signs and symptoms predicting influenza. *Arch Int Med* 2000.
6. **Zambon et al.** Diagnosis of influenza in the community... *Arch Int Med* 2001.
7. **The MIST study group.** Randomised trial... *Lancet* 1998.
8. **Labarca J, Rabagliati R.** Manejo de la Influenza 2005: Cuánto ha cambiado lo que creíamos conocer.
9. **Labarca J, Dougnac A, Pérez C.** Precauciones estándar y precauciones específicas. Manual de antibioticoterapia y control de infecciones para uso hospitalario. 2006. Ed. Salud UC. Facultad de Medicina. pág. 74-81.



Vacunas para prevención del HPV

Dra. Susana Cabrera¹ y Dr. Eduardo Savio²

Cátedra de Enfermedades Infecciosas

1. Docente Calificada de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

2. Profesor Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.



Existen más de 40 tipos de HPV (papilomavirus humano) que infectan al hombre, con más de 15 con un reconocido rol oncogénico en cánceres ano-genitales. La presencia del HPV es condición necesaria para el desarrollo de cáncer cervical, al que se le ha asociado en casi el 100% de estos cánceres. Los tipos 16 y 18 explican aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales; 50–60% de las lesiones de alto grado (CIN 2 y 3); 80–90% del cáncer anal; proporciones variables de hasta 40% de los cánceres de vulva, pene, uretral, cabeza y cuello. El 90% de las verrugas genitales y la papilomatosis laríngea se deben a los tipos 6 y 11.¹

La infección por HPV es la más frecuente de las infecciones de transmisión sexual, estimándose que el 80% de las mujeres a los 50 años han presentado una infección por HPV.

Se observan grandes disparidades

en la carga de infección-enfermedad por HPV en diferentes regiones del mundo. La mayor prevalencia e incidencia de infecciones por HPV oncogénicos se observa en países de escasos recursos y en los sectores más carenciados de la sociedad, lo que sumado a las dificultades en la implementación de sistemas de tamizaje (*screening*) eficaces, determinan una mayor carga de la enfermedad en regiones pobres del mundo.²

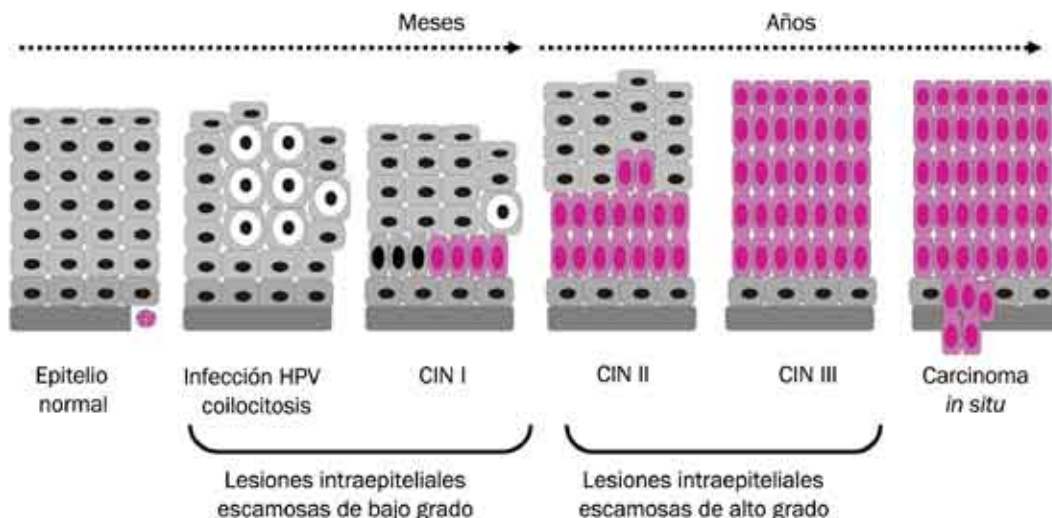
La infección por HPV carcinogénicos pueden determinar lesiones intraepiteliales de bajo o alto grado. Estas últimas pueden progresar a cáncer cervical si no son tratadas. La mayoría de las infecciones por HPV son transitorias y se resuelven espontáneamente en un plazo de 1 a 2 años, aunque pueden producir lesiones de bajo grado también reversibles. Las infecciones persistentes son las que tienen mayor riesgo de determinar lesiones de alto grado y cáncer cervical. Entre la adquisición de la infección y el desarrollo de cáncer cervical transcurren

aproximadamente 20 años, aunque hay casos de progresión más rápida.

Hasta el momento la estrategia más exitosa de screening y prevención de cáncer cervical se ha basado en la citología cervical exfoliativa o Papanicolaou. El propósito de esta estrategia es la detección temprana y tratamiento de lesiones pre-cancerosas y cáncer cervical, por lo tanto se trata de una estrategia de prevención secundaria. Desde su introducción en 1949 ha permitido una reducción en la incidencia y mortalidad por cáncer cervical de un 75%. Sin embargo presenta varias limitaciones:

- 1) Sensibilidad que no supera el 60%, lo que ha llevado a proponer complementarla con la búsqueda de DNA-HPV mediante técnicas de PCR que encarecen significativamente la técnica.
- 2) Necesidad de su reiteración periódica.
- 3) Dificultad de obtener el cumplimiento de las mujeres a las visitas

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD.



regladas, más aún en poblaciones de bajos recursos.

Al momento se han desarrollado dos vacunas profilácticas contra el HPV: una cuadrivalente: HPV6/11/16/18 (Gardasil®, Merck) y una bivalente, la HPV16/18 (Cervarix®, GlaxoSmithKline). La primera ha sido aprobada para su uso por las agencias reguladoras de medicamentos en EEUU y Europa. La segunda fue aprobada por las autoridades sanitarias de Australia, Emiratos Árabes y Filipinas, esperándose su aprobación por EMEA en setiembre 2007.

El extenso tiempo de latencia entre la infección y el desarrollo de cáncer cervical, la baja incidencia de cáncer cervical en países desarrollados, la disponibilidad de métodos de tamizaje (*screening*) para detectar lesiones de alto riesgo y de tratamientos eficaces, han determinado que se propongan como *end-points* adecuados para valorar la eficacia de las vacunas la prevención de lesiones de alto riesgo CIN2/3, considerando que éstas son lesiones precursoras del cáncer cervical.

1. EFICACIA CONTRA LESIONES CIN2/3 Y ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS) ASOCIADOS A HPV16/18. Cuadrivalente

Recientemente se publicaron los datos de un análisis combinado de cuatro estudios aleatorizados (randomizados) doble ciego de vacuna cuadrivalente *versus* placebo. Se incluyeron 10.291 mujeres en el brazo de la vacuna y 10.292 en el brazo control, de edades comprendidas entre 16 y 26 años.

Los objetivos fueron: eficacia en la prevención de CIN2/3, AIS y cáncer cervical, asociados a HPV16/18. Se enrolaron mujeres independientemente de la presencia de DNA-HPV en muestras cervicales, del estado serológico o de lesiones en la citología basal. Por lo tanto, se evaluó eficacia en mujeres susceptibles no expuestas y en población general, con exposición o lesiones previas (intención de tratar, ITT).

El seguimiento fue de 3 años \pm 0.66. En población susceptible la eficacia en prevención de lesiones CIN2/3 y AIS por HPV16/18 fue de **99%** (95%IC 93-100). La eficacia según el tipo de lesión fue: para CIN2, **100%** (95%IC 93-100); CIN3,

98% (95%IC 89-100); AIS, 100% (95%IC 31-100).

La eficacia en prevención de lesiones de alto grado por tipo de HPV fue: HPV16, **99%** (95%IC 92-100); HPV18, **100%** (95%IC 78-100).

En el análisis de ITT, es decir incluyendo a todas las mujeres enroladas independientemente del estatus basal, la eficacia para prevenir lesiones de alto grado asociadas a HPV16/18 fue de **44%** (95%IC 31-55).³⁻⁷

En resumen: varios estudios adecuadamente diseñados y con seguimiento suficientemente prolongado, demuestran una **eficacia mayor al 95%** en la prevención de lesiones de alto riesgo por HPV16 y 18 en población susceptible.

Bivalente

Se publicaron los resultados de eficacia e inmunogenicidad de un estudio fase II con la vacuna bivalente. El estudio aleatorizado doble ciego incluyó 560 mujeres en el brazo de la vacuna y 553 en el placebo, de 15 a 25 años de edad. Se excluyeron mujeres con DNA-HPV por cualquiera de los virus oncogénicos y con anomalías citológicas basales.

Los objetivos fueron: prevención de infección incidente y persistente por HPV16/18; prevención de lesiones CIN2/3 y AIS relacionados a los HPV16/18. El seguimiento fue de 4.5 años.

La prevención global de infecciones por HPV16/18 fue de **94.7%** (95%IC 83.5-98.9); por HPV16, **97.7%** (95%IC 86.6-99.9); por HPV18, **88.9%** (95%IC 53.3-99.9).

La prevención de cualquier tipo de lesión por HPV16/18, **95.7%** (95%IC 83.5-99.5).

La prevención de lesiones de alto riesgo por HPV16/18, **100%** (95%IC -7.7%-100).

Se demostró protección cruzada contra la infección incidente por otros tipos; HPV45, **94.2%** (95%IC 63.3-99.9); HPV31, **54.5%** (95%IC 11.5-77.7).

Recientemente se han reportado los resultados de un análisis intermedio de un estudio fase III con la vacuna bivalente, con 14.8 ± 4.9 meses de seguimiento. Se enrolaron 9319 mujeres vacunadas y en el brazo control 9325 vacunadas con vacuna para hepatitis A, entre 15 y 25 años de edad. Siguiendo las recomendaciones de la FDA, se incluyeron mujeres independientemente del estatus basal

de infección por HPV, exposición previa o lesiones en la citología.

Los resultados de prevención de infección persistente a los 12 meses por HPV16/18 muestran una eficacia de **76.9%** (95%IC 47.7-90.2); prevención de infección persistente por HPV16, **79.9%** (95%IC 48.3-93.8); por HPV18, **66.2%** (95%IC -32.6-94). Eficacia en la prevención de lesiones de alto riesgo por HPV16/18, **100%** (95%IC 74.2-100); lesiones de alto riesgo por HPV16, **100%** (95%IC 64.5-100); lesiones de alto riesgo por HPV18, **100%** (95%IC -49.5-100).

En resumen: estudios tempranos han mostrado la **eficacia de la vacuna bivalente en la prevención de infección incidente y persistente por HPV16/18 y protección cruzada contra la infección por otros virus oncogénicos, HPV45/31**. Los resultados de un análisis intermedio de un estudio fase III han confirmado la **prevención de la infección persistente y la prevención de lesiones de alto riesgo por HPV16**.⁸⁻¹⁰

2. INMUNOGENICIDAD

Los datos de inmunogenicidad disponibles muestran la generación de anticuerpos contra HPV16/18 a títulos muy elevados mayor al **95%** a los 5 años. Estos títulos parecen ser mayores cuanto más precoz es la inmunización.^{9,11,12}

3. SEGURIDAD

Ambas vacunas parecen ser seguras a corto y mediano plazo. La tasa de eventos reportada es similar en el grupo receptor de la vacuna anti-HPV y en el grupo placebo. El efecto adverso más común es el dolor y eritema en el sitio de infección. Los efectos adversos sistémicos reportados son cefalea, fiebre y vómitos, también en frecuencia similar entre ambos brazos de randomización. En mujeres que se embarazaron durante el período de vacunación la tasa de malformaciones congénitas y abortos espontáneos fueron similares a la de población general, sin embargo los datos aún son insuficientes para recomendar la vacunación durante el embarazo.

4. VACUNACIÓN EN HOMBRES

Sí bien existe un estudio de seguridad e Inmunogenicidad con la vacuna cuadri-

valente en niños entre 9 y 15 años, aún no se han reportado los datos de eficacia. Sin embargo, modelos matemáticos predicen que sí la cobertura de una campaña de vacunación es elevada, poco beneficio añadiría la vacunación en hombres en la prevención de lesiones cervicales por HPV en mujeres. Sí la cobertura de la vacunación es baja, ampliar la vacunación a hombres podría ser una estrategia costo-efectiva en la prevención del cáncer cervical, sobre todo en países de escasos recursos.

Deben destacarse una serie de **fortalezas en las vacunas anti-HPV:**

- Existe suficiente evidencia de eficacia protectora, mayor al 95%, de la vacuna para la prevención de lesiones de alto grado CIN2/3 asociadas al HPV16/18, precursoras del cáncer cervical.
- La vacunación estimula la formación de títulos elevados de anticuerpos y dicha inmunogenicidad es cercana al 100% por al menos 5 años.
- Datos preliminares muestran protección cruzada contra otros tipos de HPV oncogénicos.
- Existen suficientes datos de seguridad a mediano plazo.

De todas formas, **la vacunación aisladamente no resuelve todo en lo que hace a infección por HPV** y potencial evolutivo de la misma, siendo importante recordar que,:

- La vacunación no exime de la realización sistemática de *screening* con Pap aún en mujeres vacunadas.
- La eficacia protectora es máxima en pacientes no expuestas, DNA-HPV y serología negativas, por lo tanto a la luz de los datos actuales, es recomendable la vacunación en mujeres previo al inicio de las relaciones sexuales.

- Se requiere una vigilancia a largo plazo en la incidencia de cánceres cervicales por otros tipos de HPV, aunque de confirmarse inmunidad cruzada esto podría impactar favorablemente en una reducción de lesiones de alto grado y cáncer cervical debida a otros HPV oncogénicos
- Se requieren estudios de inmunogenicidad a largo plazo para valorar la necesidad de aplicar vacunación *booster*.
- Se requiere vigilancia de la aparición de efectos adversos a largo plazo. Hay información sobre prevalencia de HPV en múltiples regiones del mundo. De todas formas, y a los efectos de contar con un elemento más de juicio para definir en un país la introducción de la vacuna, puede ser de interés el estudio de subtipos virales en muestras de lesiones cancerosas, ya que lo que importa es conocer en determinada región los subtipos específicamente oncogénicos para esa área geográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. **American Cancer Society.** Guideline for Human Papillomavirus (HPV). Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and its Precursors. <http://caonline.amcancersoc.org>
2. **De Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, et al.** Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453-59.
3. **Villa L, Pérez G, Kjaer S, et al.** Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk on cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-68.
4. **Garland SM, Hernández-Avila M, Wheeler CM, et al.** Quadrivalent vaccine against human papi-

- llovirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-43.
5. **The FUTURE II Study Group.** Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
6. **Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al.** Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18-27.
7. **Villa L, Costa RLR, Petta CA, et al.** Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-78.
8. **Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al.** Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.
9. **Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al.** Sustained efficacy up to 4.5 years a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.
10. **Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al.** Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection of human papillomavirus types 16 and 18 in young women: and interim analysis of a phase III double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-70.
11. **Bock SL, Nolan T, Sattler C, et al.** Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006; 118: 2135-45.
12. **Villa L, Costa RLR, Petta CA et al.** High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459-66.



Hepatitis por *Rickettsia*

Dras. Susana Cabrera¹ y Marcela Zurmendi²

Cátedra de Enfermedades Infecciosas



1. Docente Calificada de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.
2. Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

Historia Clínica

30 años, sexo femenino; sana; vive en MVD, en zona suburbana, sin saneamiento; noción de roedores; perros. **Enfermedad actual:** comienza 6 días antes del ingreso con fiebre 39-40 °C axilar, cefalea intensa y artromialgias. Agrega astenia. **TD y TU** sin particularidades (s/p).

Examen físico: vigil, bien orientada, buen estado general, con fiebre, sin fascies tóxicas. *Presión arterial* (PA) 120 mm Hg/80 mm Hg. *Piel* sana y *mucosas* normocoloreadas. LG, CV y PP normales. *Abdomen:* sin vesceromegalias. *SNM* sin rigidez de nuca. Consulta en la emergencia; se le realizan exámenes básicos, donde se destaca leucopenia (GB 3200) y alteración de las enzimas hepáticas: TGP/TGO 200/180. Por el cuadro clínico y los resultados de los exámenes complementarios se solicita prueba serológica para virus hepatotropos: VHA, VHB, VHC, EB, CMV y VIH. Se otorga el alta, reconsultando a las 24 horas por persistir con fiebre de 39-40°C. Ingresa para estudio. Se recibe serología solicitada en la emergencia siendo todas negativas.

Planteo a su ingreso: hepatitis con leucopenia (fiebre, cefalea, astenia + enzimas hepáticas elevadas + leucopenia). Se solicitan serologías para descartar los enfermedades planteadas, se inicia relevo bacteriológico y un nuevo hemograma y funcional hepático para valorar evolución.

Agrava la leucopenia GB 2800 luego 2000, agrega plaquetopenia 120.000 que desciende a 80000 mantiene enzimas hepáticas altas y aumento de FA 520,890/ gGt 260, 470. Crasis, PEF, función renal normal. Sin desarrollo de bacterias en cultivos. Serologías para leptospirosis, dengue y hantavirus negativas. La paciente continúa con fiebre mantenida, buen estado general a pesar de no tener un tratamiento y con hepatitis colestásica acompañada de bicitopenia. Se reinterroga a la paciente sobre factores ambientales en busca de probables etiologías y refiere el contacto ambiental con garrapatas, desconociendo haber sido picada por una de ellas.

La serología para rickettsias por IFI muestra títulos altos de Ig M específica para *Rickettsia conorii*.

Causas de hepatitis.

	A favor	En contra
VHA	Sin saneamiento	Enzimas < 1000
VHB	Aumento TGO/TGP	Sin factores de riesgo
VHC	Aumento TGO/TGP	Sin factores de riesgo
EB	La clínica y el aumento TGO/TGP	La leucopenia
CMV	Aumento TGO/TGP	En inmunocomprometidos sin leucopenia
VIH	Síntomas primoinfección	Falta linfopenia
Leptospirosis	La clínica, noción epidemiológica, alt. enz.	Leucopenia. Función renal normal
Dengue clásico	Zona, leucopenia, alteración enz. hepáticas	Lleva más de una semana de fiebre
Hantavirus	Noción, alteración de enzimas hepáticas	Sin compromiso pulmonar ni renal

CONSIDERACIONES SOBRE AGENTE ETIOLÓGICO

Las rickettsiosis son infecciones zoonóticas transmitidas por garrapatas, pulgas y piojos (vectores) desde los animales (reservorios) al hombre (huésped accidental). Las rickettsias pertenecen a la familia *rickettsiaceae*, son cocobacilos gramnegativos, pequeños, intracelulares obligados, exigentes, que sobreviven poco fuera del vector. Existen varias especies y comparten la familia junto a *Coxiella* y *Ehrlichia*.

Las enfermedades inducidas por rickettsias pueden ubicarse en dos grupos:

- Fiebres manchadas o exantémicas: *Rickettsia rickettsii*, *conorii*.
- Fiebres tíficas transmitidas por pulgas y piojos.

La fauna mundial de garrapatas consta de más de 850 especies.

En Uruguay existen aproximadamente 19 especies de garrapatas, siendo dos de importancia sanitaria una en salud animal y otra en salud pública: *Amblyoma triste* que es la única especie hasta ahora implicada en la transmisión de rickettsiosis por *Rickettsia conorii* al hombre. Es un ectoparásito del perro.

La garrapata transmite la enfermedad luego de un período de hematofagia (> 24 horas) inyectando desde sus glándulas salivales rickettsias. La picadura es generalmente indolora. Los primeros tres casos de rickettsiosis por *Rickettsia conorii* fueron descritos en Uruguay en 1990 por Conti y colaboradores. Se la encuentra al sur del país (Colonia, San José, Canelones, Montevideo y Maldonado).

CLÍNICA

Periodo de incubación de 7-10 días. Lesión inicial o mancha/escara negra o «*tache noire*» que es una pápula redondeada con centro necrótico y halo



Figura 1.

Escara asociada a infección por *Rickettsia conorii*. Imagen tomada y modificada de: Foto/CA Ohi, Wake Forest University School of Medicine. Winston-Salem, NC.

eritematoso (no siempre está presente), linfadenopatías regionales, agregando 48 horas después fiebre elevada, cefalea, artromialgias y astenia. Puede existir un exantema fugaz en palmas y plantas de pies. Menos frecuentemente es el compromiso profundo visceral.

Para el **diagnóstico** debemos tener en cuenta:

1. Criterios epidemiológicos.

- Área endémica.
- Meses setiembre-marzo.

Contacto con garrapatas.

2. Criterios clínicos.

- Fiebre > 39 axilar.
- Escara.
- Exantema cutáneo.

3. Hallazgos de laboratorio.

- Plaquetopenia.
- TGO/TGP > 50.
- HC positivos para *rickettsia*.
- Detección *rickettsia* en biopsia piel.

4. Criterios serológicos.

- Especificidad 100 %
- Sensibilidad 84 %
- A partir del 7 día Ig M > 1/64,
- o Ig G > 1/128, o cuadruplicación de los títulos en 2 muestras separadas por 15 días.

TRATAMIENTO

Doxiciclina 100 mg v.o. cada 12 horas 3-5 días de elección.

Tetraciclina 500 mg v.o. cada 6 horas.

Ciprofloxacina 500 mg v.o. cada 12 horas.

Medidas de prevención

Desparasitación del perro. Evitar contacto con garrapatas. Desinfectar sitios frecuentados por garrapatas.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Conti-Díaz IA.** Rickettsiosis por *Rickettsia conorii* (fiebre botonosa del mediterráneo o fiebre de Marsella). Estado actual en Uruguay. Rev. Med. Uruguay 2001; 17: 119-124.
2. **Conti-Díaz IA.** Enfermedades emergentes y re-emergentes en Uruguay. Rev. Med. Uruguay 2001; 17: 180-199.
3. **Conti-Díaz IA, Rubio I, Somma Moreira RE, Pérez Bórmida G.** Rickettsiosis cutáneo ganglionar por *Rickettsia conorii* en el Uruguay. Rev. Inst. Med. Trop. 1990; 32 (5): 313-318.
4. **L. Muñoz Medina, D. Vinuesa García, N. Chueca Porcunab y J. Hernández Queroa.** Enfermedades producidas por rickettsias. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Microbiología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. Medicine 2006; 9(54): 3516-3524.
5. **Mandell, Douglas y Bennett.** Rickettsiosis y Ehrlichiosis. Enfermedades Infecciosas: Principios y Practica. 6ª ed., Cap. 183: pp 2284-2295. Madrid 2006.
6. **Venzal JM, Castro O, Cabrera PA, de Souza CG, Guglielmo AA.** Garrapatas de importancia médica y veterinaria en Uruguay. II Encuentro Nacional de Entomología Médica y Veterinaria Entomol. Vect. 10 (4): 635-650, 2003.
7. **Dumler JS, Barbet AF, Bekker CPJ, et al.** Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. Int J Syst Evol Microbiol 2001;51:2145-65.





1. Docente Calificada de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

2. Profesor Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

Tenofovir en el tratamiento de la hepatitis crónica B

Dra. Susana Cabrera¹ y Dr. Eduardo Savio²

Cátedra de Enfermedades Infecciosas

En el curso evolutivo de una infección por virus de hepatitis B, los fármacos antivirales tiene su rol una vez establecida la hepatitis crónica, como agente terapéutico que cancela la viremia y la progresión hacia cirrosis, enfermedad hepática avanzada y carcinoma hepatocelular.

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es un análogo de nucleótido que, junto con LAM/FTC (lamivudina/emtricitabina), entecavir y telbivudina, son las más recientes herramientas en el tratamiento de la hepatitis crónica B¹, teniendo un rol muy especial en la coinfección VHB-VIH dado que inhibe la transcripción reversa de ambos virus.

Desde el punto de vista de su potencia, ocupa un lugar superior a los interferones, adefovir, emtricitabine, FTC y LAM, por el hecho de contar con una alta barrera genética que hace deban desarrollarse un mayor número de mutaciones para que aparezca el fenómeno de resistencia a ese fármaco con repercusión clínica. Los análogos nucleótidos como adefovir y tenofovir tienen como ventaja esa alta barrera genética que previene el desarrollo de resistencia, sobre todo si se los compara con los análogos de nucleósidos como lamivudina y emtricitabina. Ambas familias no comparten mutaciones de resistencia cruzada², lo cual permite considerar su indicación en forma combinada tanto en pacientes naive, como en tratamiento de salvataje de quienes ya son experimentados terapéuticamente.

La resistencia de un fármaco a VHB se define³ por el aumento en la carga viral de por lo menos 1 log₁₀ en comparación con el valor nadir durante el tratamiento. La prevalencia de resistencia no es bien conocida en los coinfectados en tratamiento con adefovir, emtricitabine ni tenofovir, así como tampoco se ha podido identificar extensamente las con-

secuencias clínicas de la emergencia de resistencia en esa subpoblación de pacientes.⁴

TDF inhibe la transcriptasa reversa de cepas salvajes de virus B y de las resistentes a LAM. Originalmente la molécula fue concebida para el tratamiento combinado en la infección por VIH, para lo que cuenta con aprobación, estando además disponible en Uruguay. Dada su indicación inicial, las experiencias y trabajos con TDF se refieren principalmente a coinfectados hasta ahora.

Se administra por vía oral en monodosis diaria de 300 mg, siendo independiente su ingesta de las comidas. Con comidas aumenta su biodisponibilidad en 15%.

En insuficiencia hepática no requiere ajuste de dosis.

Considerando su eliminación prioritariamente renal, si hay insuficiencia renal y se decide su indicación, la dosis deberá ajustarse al *clearance* de creatinina de la siguiente manera:

Clearance Creatinina (ml/min)	Dosis de TDF (mg)
30-50	300 c/48horas
10-30	300 bisemanal
< 10 o en HD	300 semanal

Desde el punto de vista de posibles efectos adversos e interacciones, TDF cuenta con potencial desarrollo de toxicidad renal con instalación de un síndrome de Fanconi-like. No debe administrarse con otros fármacos nefrotóxicos y, de hacerlo, la función renal debe ser monitorizada semanalmente. Preferentemente no debe indicarse si hay nefropatía preexistente.

Cuando se administra a coinfectados VIH, deben considerarse las interaccio-

nes que modifican la farmacocinética de los distintos antirretrovirales incluidos en el plan. Así por ejemplo, el inhibidor de proteasa lopinavir/ritonavir aumenta los niveles plasmáticos de TDF en 30%, el inhibidor de transcriptasa reversa ddI, incrementa en 44% el nivel sérico de TDF

En lo que hace a experiencias terapéuticas en coinfectados, un estudio de eficacia⁵ a 48 semanas compara pacientes en un grupo con TDF + LAM vs. uno con LAM. En el primer grupo se obtuvo un descenso de HBV DNA de -4.5 log₁₀ cop/ml, contra sólo -1.9 en el grupo LAM.

Un estudio de no inferioridad⁶ a 48 semanas en una rama con TDF y otra con ADV, objetiva un descenso de HBV DNA de -4.44 log₁₀ cop/ml versus -3.21 en el grupo ADV.

La mayor parte de observaciones terapéuticas con tenofovir se han dado en pequeños grupos de pacientes, a pesar de lo cual los datos deben ser tenidos en consideración. Bani-Sadr en un seguimiento de 96 semanas de terapia combinada TDF+LAM en coinfectados VIH -VHB cepa salvaje, encuentran dos casos de pérdida del HBsAg con mejoría de ALT.⁷

Es de destacar un estudio retrospectivo multicéntrico⁸ con 118 pacientes a 36 semanas empleando TDF, obteniéndose descenso de HBV DNA promedialmente en -3.95 log₁₀ cop/ml. En ese grupo, de los 74 pacientes HBeAg(+), 23% alcanzaron HBV DNA < 2.3 copias/ml, 7% negativización de HBeAg y 2.8% seroconversión a anti-HBe.

Benhamou⁹ evaluó retrospectivamente una cohorte de 65 pacientes coinfectados por VIH y VHB, tratados con TDF 300 mg/día con un tiempo medio de seguimiento de 12 meses, encontrando para TDF eficacia en el tratamiento de VHB cepa salvaje, en los presumiblemente mutantes pre-core y en las cepas

resistentes a LAM en los casos que el fármaco fue usado en el contexto de la terapia antiretroviral de esos coinfectados.

BIBLIOGRAFIA

1. **Soriano V, J. Sheldon J, Ramos B, Núñez M.** Confronting chronic hepatitis B virus infection in HIV: new diagnostic tools and more weapons. *AIDS* 2006; 20: 451–453.
2. **Núñez M, Soriano V.** Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 374–382.
3. **Locvarnini S, Hatzakis A, Heathcote J et al.** Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004; 679–693.
4. **Zoulim F.** Assessment of treatment efficacy in HBV infection and disease. *Journal of Hepatology* 2006; 44: S95–S99.
5. **Dore G, Cooper D, Pozniak A, et al.** *J Infect Dis* 2004; 189: 1185–1192.
6. **Peters M, Andersen J, Lynch P, et al.** Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006; 44: 1110–1116.
7. **Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, Molina JM.** Ninety-six week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfectd with HIV and wild type hepatitis B virus. *Clin Inf Dis* 2004; 39: 1062 – 1064.
8. **Benhamou Y et al.** *Hepatology* 2003; 38 : 712A
9. **Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P et al.** Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006; 43: 548–555.



EN URUGUAY

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
<http://www.rau.edu.uy/universidad>

FACULTAD DE MEDICINA
<http://www.fmed.edu.uy>

BIBLIOTECA NACIONAL DE
MEDICINA DEL URUGUAY
<http://www.biname.edu.uy>

Depto. Clínico de Medicina
del Hospital de Clínicas
<http://www.dcmecina.edu.uy>

CÁTEDRA DE MEDICINA TRANSFUSIONAL
<http://www.hemoterapia.edu.uy>

CLÍNICA PEDIÁTRICA A
<http://www.pediatra.fmed.edu.uy>

CÁTEDRA DE TRAUMATOLOGÍA
Y ORTOPEDIA DE ADULTOS
<http://www.clitoe.fmed.edu.uy>

CLÍNICA GINECOTOCOLÓGICA B
www.gineb.fmed.edu.uy

CLÍNICA GINECOTOCOLÓGICA C
<http://www.sitiomedico.com.uy/ginec/>

SOCIEDADES CIENTÍFICAS DEL URUGUAY
ASOCIACIÓN URUGUAYA DE
RADIOPROTECCIÓN
<http://www.reduruguay.com/Asociaciones/aur>

SOCIEDAD DE CIRUGÍA DEL URUGUAY
<http://www.cirurgia-uy.com>

SOCIEDAD URUGUAYA DE
MEDICINA INTENSIVA
<http://www.mednet.org.uy/sumi>

SOCIEDAD URUGUAYA DE MICROBIOLOGÍA
<http://iibce.edu.uy/sumuy/>

SOCIEDAD DE CIRUJANOS DE
TÓRAX DEL URUGUAY
<http://www.mednet.org.uy/sctu/index.html>

SOCIEDAD URUGUAYA DE UROLOGÍA
<http://www.chasque.apc.org/fosorio>

SOCIEDAD URUGUAYA DE PEDIATRÍA
<http://www.sup.hc.edu.uy>

SOCIEDAD DE ORTOPEDIA Y
TRAUMATOLOGÍA DEL URUGUAY
<http://www.chasque.apc.org/sotu>

SOCIEDAD DE PSIQUIATRÍA DEL URUGUAY
<http://www.chasque.apc.org/spu>

SOCIEDAD DE ANESTESIOLOGÍA
DEL URUGUAY
<http://www.sau-uruguay.org>

SOCIEDAD URUGUAYA DE
INFORMÁTICA EN LA SALUD
<http://www.suis.org.uy>

SOCIEDAD URUGUAYA DE TRASPLANTES
<http://chasque.chasque.apc.org/sut/>

SOCIEDAD DE ECOLOGÍA MÉDICA Y SOCIAL
www.chasque.apc.org/damaso/ecosur/indexes.htm

NUESTRO SITIO WEB

Cátedra de Enfermedades Infecciosas

<http://www.infectologia.edu.uy>

Información actualizada para
todos los profesionales de la salud.

Eventos Científicos en Infectología



IV Encuentro en Virus de la Inmunodeficiencia Humana del Cono Sur

Comité Organizador Regional:
Afani Alejandro, Benetucci Jorge,
Casetti Isabel, Savio Eduardo.
Auspicia: Asociación Panamericana
de Infectología. Región Cono Sur
Punta del Este. Octubre 19-21, 2007

4ª Reunión Científica de la API Región Cono Sur. "Avances en terapia antirretroviral, Truvada"

Panelistas: Biol. Carolina Gutiérrez Mon-
tero Hospital Ramon y Cajal, Madrid.
Dra. Susana Cabrera. Cátedra de Enfer-
medades Infecciosas. Montevideo
Hotel Pedro Figari.
Viernes 4 de octubre 2007 Hora 19.30

13th International Congress on Infectious Diseases

Organiza: International Society for
Infectious Diseases.
Malaysian Society of
Infectious Diseases and Chemotherapy
Kuala Lumpur. Malasia.
Junio 19-22, 2008

XIV Congreso Panamericano de Infectología

Sao Jordao dos Campos, Brasil.
Abril 25-28, 2009
Informes: www.api2009.com.br