



CARTA

Infectológica

CONTENIDO

Carta Infectológica



- **Inmunización en adultos mayores**
Dra. Graciela Pérez, Dr. Julio Medina
3
- **Fiebre de origen desconocido en el VIH**
Dras. Mercedes Andújar, Susana Cabrera,
Dr. Eduardo Savio
6
- **Fiebre amarilla y su prevención**
Dra. Matilde Correa
11
- **Detección y tratamiento de la sífilis materna. Prevención de la sífilis congénita**
Dra. Virginia Antelo, Dr. Gabriel González
19
- **Procalcitonina. Marcador específico de infección bacteriana**
Dra. Daniela Paciel, Dres. Julio Pontet,
Julio Medina
25
- **Eventos / Noticias de la Cátedra**
29



Editorial | Prof. Dr. Eduardo Savio Larriera

En el momento en que usted recibe esta **Carta Infectológica**, el mundo lleva 6 meses de expansión de la primera pandemia de influenza de este siglo, originada por el virus A H1N1. Se trata de un evento sanitario de importancia en salud pública internacional, del cual a diario se van aprendiendo lecciones y efectuando ajustes en el manejo clínico-terapéutico, en el diagnóstico de laboratorio y en la vigilancia epidemiológica. Hay mucha información disponible en internet a medida que más se conoce el fenómeno, por lo que no lo abordamos hoy específicamente.

Iniciamos la **Carta** con un artículo sobre inmunizaciones en los adultos mayores, quienes tienen un riesgo aumentado de adquirir algunas enfermedades infecciosas inmunoprevenibles. Luego se aborda un problema muy frecuente en la práctica infectológica: la fiebre de origen desconocido en infectados por VIH, planteando etiologías y líneas de exámenes complementarios, haciendo referencia además a una casuística de nuestra Cátedra en la que se identificó etiología infecciosa para la fiebre en 93,2% de los casos, neoplásica en 2,3% y otras etiologías diferentes en 4,5%. La fiebre amarilla se está extendiendo por el cono sur

y hay focos activos en determinadas áreas de Brasil, Paraguay y Argentina. En el artículo se recuerdan las principales características de esta enfermedad y se resumen las indicaciones de vacunación para viajeros a esas áreas geográficas. También en este número se trata un muy antiguo problema en salud, pero siempre vigente: la sífilis materna y su transmisión; aquí se señalan conductas para la prevención de la sífilis congénita. Por último, abordamos el valor de la procalcitonina como biomarcador de orientación a la etiología bacteriana de algunas infecciones y su potencial rol para determinar el inicio y duración de una antibioticoterapia.

Como *Noticias de la Cátedra* reseñamos los temas desarrollados en la **8ª Jornada de Antimicrobianos** efectuada el 31 de julio de 2009. Dentro de los *Eventos en Infectología* que queremos señalar dos, de especial interés: el **1º Congreso Uruguayo de Infectología** a efectuarse los días 2 y 3 de octubre de 2009 en el Sheraton Hotel, y el **XV Congreso Panamericano de Infectología** —que se hará en el Hotel Conrad de Punta de Este del 7 al 11 de abril de 2011—, en cuya preparación se está trabajando muy activamente a nivel nacional e internacional.



Equipo Docente de la Cátedra

Dr. Eduardo Savio Larriera, Profesor Director | Profesor Adjunto **Dr. Julio Medina** | Docente Calificada Honoraria **Dra. Susana Cabrera** | Asistente **Dra. Zaida Arteta** | Asistente **Dra. Isabel Fernández** | Asistente **Dra. Daniela Paciel**.
Sra. Valeria Tejera, Secretaría Administrativa



Inmunizaciones en los adultos mayores

Dra. Graciela Pérez¹, Dr. Julio Medina²

1. Ex Asistente, Cátedra de Enfermedades Infecciosas.

Profesora Adjunta de Medicina Interna, Clínica Médica 2.

2. Profesor Adjunto, Cátedra de Enfermedades Infecciosas



La declinación habitual del sistema inmune con la edad aumenta el riesgo de varias enfermedades infecciosas, muchas de las cuales pueden ser prevenidas con la vacunación; sin embargo, la cobertura de los adultos no es la adecuada. ¿En qué se está fallando?

En el Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología 2008⁽¹⁾ se plantea que para que un adulto se vacune se necesita un médico que lo indique, un adulto que lo acepte y un sistema de salud que lo provea. Pero lamentablemente las inmunizaciones para los pacientes adultos no tienen peso suficiente en la formación de pre-graduados y los médicos de adultos las subestiman y no las jerarquizan. No suele aparecer con claridad la historia de inmunizaciones en las historias clínicas de policlínica o de pacientes internados.

Un aumento en las tasas de vacunación promovería un envejecimiento saludable al prevenir la carga de enfermedades infecciosas prevenibles.

Este no es un problema exclusivo de nuestro medio: en un trabajo realizado por Skull et al. y publicado en *Vaccine* 2007⁽²⁾, se analizaron las oportunidades perdidas de vacunación con vacuna influenza y antineumocócica 23 valente entre 4772 pacientes de 65 años o más, internados en hospitales de Australia. De los pacientes no vacunados con vacuna antigripal en el último año, 1110 de 1115 pacientes (99,6%) habían visitado a un

doctor previamente o el mismo hospital en el último año. Para los no vacunados con la 23PPV en los últimos 5 años, 1809 de 1813 (99,8%) habían visitado un doctor o el mismo hospital en el último año y 71% había tenido una internación previa en el mismo hospital en los últimos 5 años. Es decir que habiendo tenido la oportunidad de ser aconsejados y vacunados, no habían recibido las vacunas recomendadas.

En un trabajo realizado por P. Álvarez et al., presentado en el Congreso de la Asociación Panamericana de Infectología 2009, se encontró que de 52 casos de neumonía neumocócica grave ingresados a UCI, 37 (71%) tenían indicación de vacuna antineumocócica. A pesar de que 23 pacientes habían tenido contacto con el sistema de salud, sólo dos estaban vacunados; esto muestra con claridad que frecuentemente se pierde la oportunidad de vacunar al adulto cuando éste tiene contacto con el sistema de salud.

VACUNAS RECOMENDADAS EN LOS ADULTOS MAYORES

En este grupo de edades (mayores de 65 años) están recomendadas las vacunas antigripal, antineumocócica 23 valente (23 PPV), difteria y tétanos y recientemente se incorporó la sugerencia de vacuna para herpes zoster.

Vacuna antineumocócica 23 valente (23 ppv)

El polisacárido de la cápsula de *S. pneumoniae* es fundamental en la patogenia y virulencia de este microorganismo. Hay 91 serotipos capaces de ser antigénicos y los anticuerpos específicos son protectores para cada serotipo.

Las vacunas disponibles se basan en los polisacáridos capsulares; pueden estar compuestas sólo por polisacáridos

(polisacárida 23 valente, PPV23) o conjugada con toxoide diftérico (heptavalente, PCV 7).

La vacuna PPV23 posee los 23 serotipos que más frecuentemente (85 a 90%) causan enfermedad grave en los adultos y da reacción cruzada a un 8% más. Previene la infección invasiva (sepsis, meningitis) en el 75% de los mayores 65 años, 65–84% de los diabéticos, ICC, asplenia y EPOC. Disminuye tasa de neumonía bacteriémica en 50–70% pero es poco efectiva para prevenir la neumonía.

Las indicaciones de esta vacuna del Ministerio de Salud Pública y *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) son las siguientes^(3,4,5):

- Asplenia congénita y adquirida, disfunción esplénica.
- Inmunodeprimidos, incluido tratamiento con corticoides a altas dosis.
- Drepanocitosis.
- Implantes cocleares.
- Enfermedades crónicas: cardíacas, respiratorias (incluida asma), renales, diabetes, etc.
- Filtraciones del líquido céfalo-raquídeo por malformaciones congénitas, fractura de cráneo o procedimientos neuroquirúrgicos.
- Adultos de 65 o más años de edad.
- Pacientes institucionalizados.
- Antecedentes de haber padecido una enfermedad neumocócica invasiva.
- Fumadores (recomendación nueva dado que es factor de riesgo independiente para infección invasiva).

La recomendación del *Center for Disease Control* (CDC) de 1997 excluía al asma en la categoría de enfermedades pulmonares porque no había datos de aumento de riesgo de enfermedad neumocócica en este grupo de pacientes. Pero en la reunión del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de ju-



nio 2008 se revisó la nueva información que sugiere que el asma es un factor de riesgo independiente para enfermedad neumocócica en los adultos.

En octubre de 2008 se incluyeron el asma y el tabaquismo como factores de riesgo para enfermedad neumocócica en adultos y se incluyeron en la pauta de vacunación de 2009⁽⁶⁾. Esto mismo fue incluido en la pauta de vacunación del Ministerio de Salud Pública. Se debe destacar que la vacuna polisacárida PPV23, como evoca respuesta inmunitaria T independiente, no es útil para los menores de 2 años por su baja inmunogenicidad en este grupo. En este grupo (menores de 2 años) está indicada la vacuna heptavalente conjugada.

Preguntas frecuentes

1. *¿Es necesario vacunar a un paciente que ya ha presentado neumonía neumocócica confirmada por laboratorio?*

Respuesta: Hay más de 90 serotipos de *S. pneumoniae* y 23 están en la vacuna. La infección con un serotipo no da inmunidad contra los otros, entonces debe recibir la vacuna PPV23 aunque haya tenido uno o más episodios

2. *¿Deben ser vacunados todos los pacientes que residen en instituciones de larga estadía?*

Respuesta: Sí. Ordenar vacunar a todos puede simplificar el proceso. No se debe detener la vacunación por ausencia de documentación previa de vacunación. Si el estado vacunal es incierto, vacunar de todos modos.

3. *¿Se requiere booster (dar una nueva dosis)?*

Respuesta: Sólo en los siguientes casos:

- Menores de 65 años con las siguientes patologías requieren *booster* una sola vez a los 5 años: asplenia, VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer, IRC, síndrome nefrótico, trasplante MO o de órgano sólido, los que reciben quimioterapia incluyendo corticoides crónicos.
- Pacientes de 65 años o más si recibieron su primera dosis antes de los 65 años y ya pasaron 5 años desde la misma.

Vacuna influenza estacional y pandémica

La influenza estacional se caracteriza por tener una alta transmisibilidad (60% de

los contactos), alta difusión (afecta 10-20% de la población en brotes invernales) con un aumento de mortalidad por enfermedades cardiovasculares y respiratorias durante brotes estacionales. Se presenta más frecuentemente en niños pero tiene mayor riesgo de hospitalización, complicación y muerte en las edades extremas y en comorbilidades.

Vacuna estacional

Disponible en Uruguay, se administra por vía intramuscular y es una vacuna trivalente inactivada (contiene 2 cepas A y una B). Su composición es recomendada por OMS en febrero para el hemisferio norte y en setiembre para el sur, según sean las cepas circulantes.

La inmunidad que proporciona raramente excede al año y el grado de inmunidad depende de la compatibilidad con la cepa circulante, la edad y el estado inmunitario. Previene la gripe en 70-90% de adultos menores de 65 años y en 58% de los mayores de 65 años. Previene la internación por neumonía e influenza en 30 a 70% de los adultos mayores no residentes en geriátricos. Previene la muerte en 50 a 78%

La vacunación antigripal se recomienda a⁽⁵⁾:

- Niños de 6 a 59 meses de edad (6 meses a 4 años y 11 meses inclusive).
- Personas de 65 y más años de edad.
- Personas de cualquier edad con enfermedades crónicas: cardiovascular, respiratoria (incluyendo niños con asma), diabetes u otra afección metabólica crónica, disfunción renal, hemoglobinopatías, inmunosupresión u otras afecciones crónicas.
- Personal de la salud.
- Personal de avícolas y criaderos de aves de corral.
- Convivientes con niños menores de 6 meses (especialmente prematuros), con personas mayores de 65 años o con personas con enfermedades de alto riesgo.
- Mujeres embarazadas en período de campaña de gripe.
- Niños o adolescentes que han recibido terapia con ácido acetilsalicílico y pueden desarrollar el síndrome de Reye luego de la infección por el virus de la influenza.
- Toda persona con indicación médica.
- La vacunación está **contraindicada** en las personas con alergia compro-

bada al huevo o con enfermedad infecciosa en curso.

Vacuna pandémica

El 11 de junio de 2009 la OMS declaró la pandemia (fase 6) del virus A (H1N1), que actualmente se considera de severidad moderada. Se encomendó a cerca de 20 laboratorios en el mundo —dentro de los que se encuentran Baxter, Novartis, GlaxoSmithKline, Sanofi–Pasteur, etc.—, la creación y fabricación de la vacuna.

La mayoría de esas vacunas van a ser producidas usando el método clásico de cultivo en huevo, mientras que algunos están utilizando tecnología de cultivo celular. Se anticipa que la producción de vacuna pandémica lamentablemente no va a satisfacer las necesidades mundiales, dependerá también si se necesitarán una o dos dosis para alcanzar la protección⁽⁷⁾.

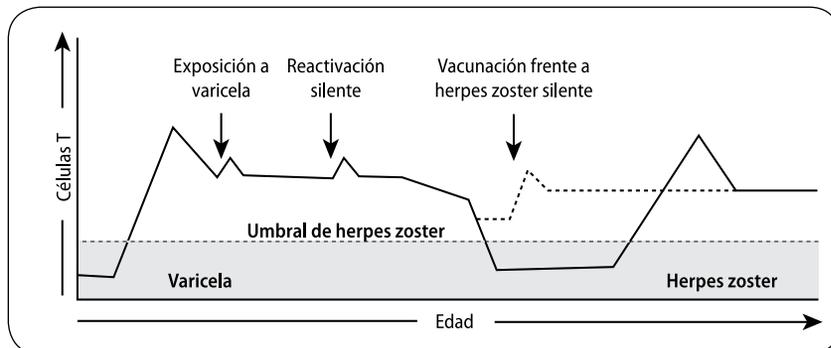
El 7 de julio de 2009 el SAGE (*Strategic Advisory Group of Experts*) de la OMS se reunió en Génova para discutir las recomendaciones de la vacuna pandémica según la capacidad de producción actual y la situación de la pandemia⁽⁸⁾. Los expertos identificaron tres objetivos diferentes que los países deberían adoptar como parte de su estrategia de vacunación: proteger la integridad del sistema de salud y de la infraestructura crítica del sistema de salud, reducir la morbimortalidad y reducir la transmisión del virus pandémico dentro de las comunidades.

Dado que se considera imposible de detener la diseminación de la pandemia, **la vacuna es necesaria en todos los países** y es necesaria la **equidad**. Las recomendaciones fueron las siguientes:

- Priorizar al personal de salud.
- Como no va a haber disponibilidad inmediata para inmunizar a toda la población, se deberá ir siguiendo un camino escalonado. Determinar también las prioridades según cada país, pero teniendo en cuenta a los siguientes grupos: embarazadas, mayores de 6 meses con comorbilidad, adultos sanos de 15 a 49 años, niños sanos, adultos sanos de 50 a 64 años y adultos sanos mayores de 65 años.
- En vistas a la anticipada escasez de vacunas y la necesidad potencial de proteger contra las cepas con *drifts* (mutaciones menores), SAGE recomienda promover la producción y uso de vacunas formuladas con adyuvantes y las vivas atenuadas.

Figura 1.

Modificada de Arvin A. Aging, immunity and the varicella-zoster virus. N Engl J Med. 2005;352:2266-7.



Estas recomendaciones fueron avalladas por la directora general de la OMS, Dra. Margaret Chan, el 11 de julio de 2009, pero pueden modificarse a medida que surja nueva evidencia.

Vacuna herpes zoster

El herpes zoster es una afección de la piel, dolorosa, que ocurre más frecuentemente en los adultos mayores o en las personas inmunodeprimidas. Es causada por la reactivación del virus de la varicela, años después de haber presentado esta enfermedad. Luego de curada la varicela el virus queda en forma latente en el organismo y una de cada tres personas desarrolla algún episodio de herpes zoster en el curso de sus vidas.

Si bien no es una enfermedad grave, puede dar complicaciones como dolor (llamado neuralgia postherpética) que persiste meses o incluso años. Este dolor puede ser muy intenso, constante y en algunos casos limita el sueño y las actividades de la vida diaria, impactando negativamente en la calidad de vida. Otra complicación frecuente es el compromiso ocular.

Se vio que cuando las personas que tuvieron varicela se ven expuestas a este virus, por estar en contacto con niños enfermos, se potencia la inmunidad específica ya adquirida; la inmunidad frente al VVZ se reactiva periódicamente por exposición al virus salvaje o por reactivación silenciosa del virus salvaje, pero cae indefectiblemente con la edad. Los

linfocitos T de memoria son los capaces de mantener al virus en fase de latencia. Cuando cae la inmunidad celular específica se reactiva el VVZ.

La vacuna frente al herpes zoster es la primer vacuna que no se administra para reventar una infección sino para reducir la probabilidad de reactivación de una infección producida anteriormente cuyo agente se ha mantenido latente⁽¹⁰⁾. Es una vacuna a virus vivo atenuado y posee la misma cepa atenuada que la vacuna de varicela, pero su potencia es al menos 14 veces superior que la de la vacuna de varicela.

Reduce riesgo de desarrollar herpes zoster en 51,3%, reduce riesgo de neuralgia postherpética en 66,5% (para 30 días de dolor) y reduce riesgo de neuralgia post herpética en 72,9% (para 182 días de dolor)^(9,10).

La vacuna aún no obtuvo la licencia en Uruguay.

Las indicaciones de ACIP (*Advisory Comité on Immunization Practices*) de junio de 2008 son las siguientes:

- Recomendar a mayores de 60 años.
- No es necesario realizar serología previa para varicela.
- Se puede administrar junto a otras vacunas inactivadas (influenza, antineumocócica, Td).
- Puede administrarse hasta 15 a 30 días antes de iniciar terapia inmunosupresora.
- NO puede administrarse en neoplasias, terapia inmunosupresora,

corticoides, VIH, trasplantados, dado que se trata de una vacuna a virus vivo atenuado.

Bibliografía

- 1) Skull S., Andrews R, Byrnes B, et al. Missed opportunities to vaccinate a cohort of hospitalised elderly with pneumococcal and influenza vaccines. *Vaccine* 25(2007)5146-5154
- 2) Análisis de las recomendaciones de vacunación antineumococcica en pacientes con NAC grave que ingresan a UCI. P. Alvarez, H. Bagnulo, H. Dibarbure, et al Congreso Asociación Panamericana de Infectología 2009
- 3) Comisión de vacunas 2008. SADI. Vacuna Antineumocócica de polisacáridos. En: Actualización de recomendaciones sobre vacunas. <http://www.sadi.org.ar/recomendaciones.html> Pag: 99-105 Consultado 21 de Julio 2009.
- 4) www.immunize.org/acip. Consultado 21 de Julio 2009.
- 5) Ministerio de Salud Pública. Vacunación antigripal y antineumocócica 2009. www.msp.gub.uy/ucepidemiologia_2859_1.html Consultado 21 de Julio 2009.
- 6) CDC. Recommended Adult immunization Schedule. United Status 2009. *MMWR* Jan 9, 2009/ vol57/N 53
- 7) Production and availability of pandemic influenza A (H1N1) vaccines
- 8) Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 2 WHO recommendations on pandemic (H1N1) 2009 vaccines
- 9) Prevention of Herpes Zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Recommendations and Reports* CDC June 6, 2008/vol.57/RR-5





Fiebre de origen desconocido en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Dra. Mercedes Andujar¹, Dra. Susana Cabrera², Dr. Eduardo Savio³

1. Infectóloga. 2. Doc. Calificada, Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Prof. Adj. Clínica Médica "B".

3. Profesor Director, Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina.

La **fiebre** es un signo común en los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Aparece desde el inicio de la infección como un elemento más del síndrome retroviral agudo (40%–70%). Durante la evolución pueden aparecer elevaciones triviales de la temperatura, como resultado de la persistencia de la actividad viral o como manifestación de una enfermedad intercurrente propia de esta etapa. Suele acompañar frecuentemente la fase tardía de la enfermedad, en general debida a una enfermedad infecciosa oportunista o más raramente por una enfermedad neoplásica. Durante esta fase también puede presentarse fiebre junto con diarrea y adelgazamiento mayor a 10%, sin enfermedad oportunista demostrable, constituyendo así el síndrome de desgaste (*Wasting syndrome*, WS).

Cuando la fiebre se presenta en forma prolongada, sin un origen claro, se produce un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico, constituyendo la entidad conocida como **fiebre de origen desconocido** (FOD). En 1991, Durack y Street propusieron una nueva clasificación de FOD que la divide en cuatro categorías, resaltando la importancia que tiene el terreno donde se desarrolla el cuadro clínico de fiebre: FOD clásica, FOD asociada a neutropenia, FOD nosocomial y FOD en pacientes infectados por VIH.

Los criterios definitorios propuestos por estos autores para FOD-VIH son: a) infección confirmada por VIH, b) temperatura mayor o igual a 38,3°C en diversas ocasiones, c) duración de más de 3 semanas en pacientes hospitalizados y de 4 semanas o más en pacientes externos, y d) ausencia de diagnóstico tras 3 días de estudios adecuados, incluidos en ellos 2 días de incubación de cultivos microbiológicos.⁽¹⁾

Muchas veces la fiebre en pacientes

con el VIH se presenta de forma prolongada pero con un foco parenquimatoso evidente tanto por la clínica como por exámenes paraclínicos, sin embargo la confirmación del diagnóstico etiológico puede ser dificultosa, determinando la indicación de tratamientos empíricos. Por estas razones parece más apropiada la denominación de esta entidad como de fiebre prolongada de diagnóstico difícil (FPDD).

La prevalencia de FOD-VIH era alta antes de la aparición del tratamiento antirretroviral (TARV), debido a que los pacientes presentaban numerosas infecciones oportunistas, las que a menudo se presentan como FOD. El uso generalizado de TARV ha modificado esta situación: ha descendido significativamente la aparición de enfermedades oportunistas y paralelamente la prevalencia de FOD-VIH. La frecuencia de FOD en pacientes VIH ha sido reportada en 0,6% de aquellos que reciben TARV y 3% en aquellos que no la reciben, con un pronóstico mejor en los primeros respecto a los últimos.⁽²⁾ Otras características distintivas de la FOD-VIH es que el diagnóstico etiológico se realiza en una elevada proporción, 80%; en un 80% la causa es infecciosa^(3,4) y pueden tener más de una causa asociada, sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad.

ESTUDIOS ETIOLÓGICOS DE FOD-VIH

Existen relativamente pocos estudios publicados sobre el tema. Su comparación no es fácil debido a los diferentes criterios usados para definir el cuadro y a las diferentes poblaciones estudiadas. La mayoría de los autores utilizan indistintamente la terminología FOD y FPDD. En su mayoría son de carácter retrospectivo, describen las diferentes etiologías

encontradas y valoran la utilidad de los diferentes procedimientos diagnósticos. En casi todas las series publicadas se obtiene diagnóstico en un porcentaje igual o superior al 80%, predominando netamente las causas infecciosas, que originan más del 80% de los casos, y se observan dos o más etiologías en más de 10% de los casos.⁽⁵⁻⁸⁾

Las neoplasias, fundamentalmente los linfomas, se observan en un porcentaje mucho menor.^(5,9) En el cuadro 1 se muestran las etiologías más frecuentes de FOD en VIH.

Cuadro 1.

Etiologías más frecuentes de FOD-VIH

INFECCIONES

Micobacterias: *Mycobacterium tuberculosis*, no tuberculosis.

Bacterias inespecíficas: sinusitis, endocarditis, salmonellas, *Bartonella henselae*

Micosis: *Pneumocystis jirovecii*; *Cryptococcus neoformans*; *Histoplasma capsulatum*; *Candida sp.*

Protozoarios: *Toxoplasma gondii*; *Cryptosporidium*; *Isospora belli*

Virales: *Citomegalovirus*, *Herpes zoster*, *Herpes simple*

NEOPLASIAS

Linfoma no-Hodgkin; linfoma primario del sistema nervioso central; sarcoma de Kaposi; otras

Los estudios demuestran variantes regionales en la etiología de la FOD-VIH. Estas variaciones limitan la extrapolación de la metodología diagnóstica y resultados a nuestro medio. Así las series europeas muestran casos de leishmaniasis visceral⁽¹⁰⁻¹²⁾, mientras que en algunas regiones de América, como en Argentina,

la histoplasmosis entra de lleno en las consideraciones diagnósticas y la leishmaniasis no figura entre ellas.⁽⁸⁾

La etiología infecciosa más común suele ser, en casi todas las series, la micobacteriosis, fundamentalmente la tuberculosis (TB).^(6-8,11,12) La TB puede desarrollarse con cualquier nivel de CD4, pero es en pacientes severamente inmunodeprimidos donde se suele manifestar como formas extra-pulmonares y diseminadas que dificultan el diagnóstico.

En la tabla 1 se muestran las etiologías más frecuentes en algunas series, observándose las variaciones regionales mencionadas.

VALORACIÓN DE LA FOD-VIH

La complejidad que presenta el estudio de FOD-VIH y la potencial gravedad de sus etiologías, la mayoría de ellas con tratamiento eficaz, aconsejan realizar protocolos que permitan un manejo rápido y eficiente de esta entidad.

Es fundamental conocer el estado inmunitario del paciente (recuento de CD4), ya que la fiebre obedece a diferentes causas durante la evolución natural de la infección por el VIH y puede presentarse como FOD en cualquiera de sus etapas. Cuando el paciente presenta más de 500 CD4 células/ml, este deberá ser evaluado de forma similar a la FOD clásica; entre 500 y 200 células/ml existe riesgo aumentado de infecciones,

especialmente por *Mycobacterium tuberculosis*; y cuando el recuento de CD4 es menor a 200 células/ml, micobacteriosis tuberculosa y no tuberculosa, otras infecciones oportunistas y más raramente neoplasias oportunistas, podrían presentarse como FOD.

Debe considerarse si el paciente está recibiendo TARV. El éxito de las diferentes modalidades terapéuticas sobre el control de la inmunodeficiencia de los pacientes puede producir un cambio en la frecuencia relativa de las causas de fiebre.

Los elementos epidemiológicos son relevantes para decidir la metodología de estudio en un paciente determinado. La necesidad de conocer la prevalencia regional de ciertas infecciones es imperativa en el estudio de FOD-VIH.

De los antecedentes importan la drogadicción, hábitos sexuales, estado socio-económico, reclusión previa y exposiciones ambientales.

La FOD puede ir acompañada o no de síntomas constitucionales y debe investigarse también la existencia de otros síntomas que orienten a algún aparato, sistema u órgano sobre la que basar el diagnóstico diferencial y que puedan dirigir en parte la metodología de estudio.

El mismo objetivo tiene la exploración física exhaustiva, prestando especial atención a la búsqueda de lesiones en piel y mucosas, visceromegalias o presencia de adenopatías, alteraciones en el

aparato respiratorio y en el sistema neurológico y fondo de ojo.

Dentro de los procedimientos diagnósticos, los que componen el primer escalón son considerados el estudio básico de FOD-VIH, en general se solicitan simultáneamente al comenzar la investigación, dependiendo de la presencia o no de hallazgos clínicos o complementarios previos que orienten a un foco probable, responsable de la fiebre. En el cuadro 2 se enumeran los estudios complementarios básicos e iniciales en los pacientes con el VIH con FOD. En la tabla 2 se detallan aquellos dirigidos con orientación de foco.

Cuadro 2.

Exámenes complementarios básicos para estudio de FOD-VIH.

Hemograma
VES
Glicemia; Azoemia y Creatinina;
Ionograma
Funcional y enzimograma hepático
Examen de orina, urocultivo
Radiología de senos faciales;
Radiología de tórax
Hemocultivos para bacterias inespecíficas
VDRL

Tabla 2.

Exámenes complementarios de FOD-VIH con orientación de foco.

Foco probable	Exámenes
Respiratorio	Alto: Rx senos paranasales; TC Bajo: FBC con LBA; TC
Neurológico	Difuso o focal: TC, RM, estudio y cultivo de LCR
Digestivo	Alto: FGC Bajo: coprocultivo y coproparasitario; endoscopias
Ganglios	PAAF, biopsia
Piel y mucosas	Muestras para estudios microbiológicos; biopsia

Aclaraciones. Rx: radiología; TAC: tomografía axial computada; FBC: fibrobroncoscopia; LBA: lavado broncoalveolar; RNM: resonancia nuclear magnética; LCR: líquido cefalorraquídeo; FGC: fibrogastroscopia; PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

Tabla 1.

Variaciones regionales en la etiología de la FOD-VIH

	BRASIL(6)	ARGENTINA(7)	ESPAÑA(5)	EEUU(4)
Infecciones	TB: 44% PCP: 15% MAC: 12% Criptococosis Salmonelosis Sinusitis Histoplasmosis Sífilis Toxoplasmosis Isosporiasis	TB: 44% Histoplasmosis 24% Criptococosis. 5% PCP CMV Angiomatosis bacilar hepática Bacterias inespecíficas	MBC: 70% TB: 46% CMV Leshmaniasis PCP Toxoplasmosis Bacterias inespecíficas Otras micosis	MAC: 31% PCP: 13% CMV: 11% Histoplasmosis Viral no CMV TB Bacterias inespecíficas Otras micosis parásitos
Neoplasias	LNH: 7%	LNH: 3% SK: 3%	LNH: 4%	LNH: 7% SK: 1%
Otras			2%	4%

Aclaraciones: TB: tuberculosis; PCP: pneumonia a *Pneumocystis jirovecii*; MAC: Complejo *Mycobacterium-avium*; CMV: citomegalovirus; LNH: linfoma no Hodgkin; SK: sarcoma de Kaposi.

Sí los estudios iniciales son negativos y no existe foco detectable, se recomienda iniciar la siguiente etapa de estudios con procedimientos que deben seleccionarse de acuerdo a la orientación inicial de foco, si existiera, y el estado de gravedad de cada paciente. Debe resaltarse la importancia de la evaluación clínica diaria y detallada, ya que pueden existir variaciones día a día que podrían orientar y re-dirigir nuestra investigación. En esta segunda etapa podrán realizarse: hemocultivos para micobacterias y hongos; tomografía computadorizada (TC) de cráneo, tórax y/o abdomen, resonancia magnética (RM); estudio citoquímico y microbiológico (PCR, antígenos y cultivo) de líquido cefalorraquídeo (LCR); ecocardiograma (si no se realizó antes); fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar (FBC/LBA) y estudio de la muestra para bacterias, hongos, micobacterias, *Pneumocystis jirovecii*; biopsia hepática; aspirado y/o biopsia de médula ósea; biopsia de ganglio profundo.

En cuanto al rendimiento de los diferentes métodos diagnósticos, debe reconocerse la importancia de los estudios microbiológicos e histopatológicos.

Entre los estudios dirigidos por foco se destaca la punción aspiración/biopsia de ganglio linfático. En una serie de Argentina⁽¹⁰⁾ el estudio de ganglios linfáticos permitió el diagnóstico de entidades como tuberculosis, histoplasmosis, criptococosis y linfoma no Hodgkin. En las series españolas se destaca su importancia para el diagnóstico de leishmaniasis visceral.⁽¹⁰⁾ En Uruguay existe experiencia con la PAAF de ganglio linfático, mostrando excelente rendimiento diagnóstico para TB cuando se aplica la técnica en adenomegalias superficiales.⁽¹³⁾ La utilidad de la aspiración y biopsia de médula ósea (cultivo y/o estudio histopatológico) ha sido reportada en diferentes series^(8,10,14,15) y oscila entre 23 y 51%. Los diagnósticos principales que se pueden alcanzar son tuberculosis, micobacteriosis no tuberculosas, histoplasmosis, leishmaniasis visceral y linfoma.

La punción biopsia hepática (PBH) ha demostrado rendimiento entre 11% a 80% en diferentes estudios^(10,16) siendo especialmente eficaz para enfermedad por micobacterias. Se recomienda su uso para cuando otros métodos han fracasado, no existen contraindicaciones que impidan su realización y ante la eviden-

cia de alteración hepática no justificada por otras causas. Algunos autores han demostrado elevada rentabilidad en el diagnóstico de TB cuando existe hepatomegalia y aumento de fosfatasa alcalina (FA).^(5,15-18)

FOD-VIH EN URUGUAY

Existen escasos datos de esta entidad en nuestro medio. En un análisis de los ingresos en la Cátedra de Enfermedades Infecciosas en un período de 1 año (1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2005), la FOD-VIH representó el 8.4% de los ingresos (n=50 pacientes).⁽¹⁹⁾ En la tabla 3 se describen algunas características de la población.

Tabla 3.

Características de la población con FOD-VIH (n=50). Cátedra de Enfermedades Infecciosas. 2005.

Sexo Masculino/Femenino (n, %)	35/15 (70/30)
Edad (años) Media ± DE	36 ± 9
SIDA previo Sí/No (n, %)	21/29 (42/58)
CD4 (células/ml) en el año previo Media ± DE (n = 21)	158 ± 126
TARV Sí/No (n, %)	9/41 (18/82)

Aclaraciones. DE: desvío estándar

La población se caracterizó por una severa inmunodepresión (CD4 < 200 células/ml) y a pesar que para algunos (18%) era el debut de su enfermedad, 42% tenía diagnóstico de SIDA previo al ingreso, 41% de los pacientes no recibía TARV. Estos hallazgos caracterizan a una población con baja adherencia a los controles y con consultas tardías.

Se destaca en la presentación clínica que en el 98% de los casos hubo elementos clínicos de orientación de foco, predominando el respiratorio; el 36% tenía manifestaciones clínicas orientadas de más de un foco. Tabla 4.

Se obtuvo el diagnóstico etiológico en 80% de los casos y en un 10% se encontró más de una causa de FOD-VIH. La etiología predominante (93%) fue infecciosa.

Tabla 4.

Presentación clínica en pacientes con FOD-VIH. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. 2005.

Días de fiebre Media ± DE	40 ± 22
Orientación de foco Sí/No (%)	49/1 (98/2)
Foco único/múltiple n (%)	32/18 (64/36)
Foco (n, %)	
- Respiratorio	28 (56)
- Ganglios y/o visceromegalias	13 (26)
- Digestivo	11 (22)
- Neurológico	8 (16)

La enfermedad por micobacterias, fundamentalmente *Mycobacterium tuberculosis*, se identificó en el 50% de los pacientes con FOD-VIH en que se accedió al diagnóstico y representó el 48,8% de las causas infecciosas, seguida de PCP (17%) y criptococosis (9,8%). De 36 pacientes con diagnóstico único, en 75% de los mismos se obtuvo un diagnóstico definitivo. En los 4 pacientes con más de un foco, luego de los estudios realizados se obtuvo dos etiologías.

Las diferentes etiologías individuales se describen en la tabla 5.

Tabla 5.

Causas de FOD-VIH. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. 2005.

Etiologías de FOD	N (%)
Infecciosas	41 (93,2)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	20 (48,8)
Micobacterias no tuberculosis	1 (2,4)
PCP	7 (17)
Criptococosis (menígea, pulmonar)	4 (9,8)
Sinusitis	2 (4,9)
Salmonelosis	1 (2,4)
Candidiasis (esofágica, IU)	2 (4,9)
Neurotoxoplasmosis	2 (4,9)
Diarrea por oportunistas	2 (4,9)
Neoplasias	1 (2,3%)
Linfoma de Hodgkin	1
Otras	2 (4,5%)
WS	2

Aclaración: WS: Wasting syndrome

Tabla 6.

Rendimiento de los procedimientos diagnósticos etiológicos en FOD-VIH. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. 2005.

Procedimiento	N (%)	Diagnóstico Positivo
Secreciones respiratorias		
- Expectorcación	20 (40%)	3 (15%)
- FBC/LBA	30 (60%)	11 (37%)
Hemocultivos	25 (50%)	6 (24%)
Urocultivo	8 (16%)	1 (12,5)
Punción lumbar	11 (22%)	2 (18%)
Toracocentesis	4 (8%)	0
Ganglio		
- PAAF	7 (14%)	7 (100%)
- Ganglio	8 (16%)	5 (62.5%)
Mielocultivo	3 (6%)	0
PBH	3 (6%)	1 (33%)
Materias fecales		
- coprocultivo	10 (20%)	1 (10%)
- coproparasitario	10 (20%)	3 (30%)

La media de estudios realizados específicamente orientados a la búsqueda de la confirmación etiológica por paciente fue de 4.4 ± 2.3 . El rendimiento de éstos se describe en la tabla 6.

Los estudios imagenológicos resultaron útiles ya que demostraron anomalías que guiaron para la realización de tests diagnósticos específicos. Tabla 7.

Tabla 7.

Estudios imagenológicos realizados en el estudio FOD-VIH. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. 2005.

Imágenes (n, %)	Patológica (n, %)
Rx tórax (50, 100%)	45 (90%)
TC craneo (9,17%)	2 (18%)
TC Tórax (25, 50%)	21 (84%)
TC Abdomen (15, 30%)	10 (67%)
Rx senos faciales (1; 1.8%)	1 (100%)
Ecografía abd. (8,16%)	5 (62,5%)

El 78% de los pacientes recibió uno o más tratamientos empíricos. El principal tratamiento empírico indicado fue el antituberculoso (56,4%), con un porcentaje de confirmación posterior de 68,2%. En los 11 pacientes (22%) que no recibieron

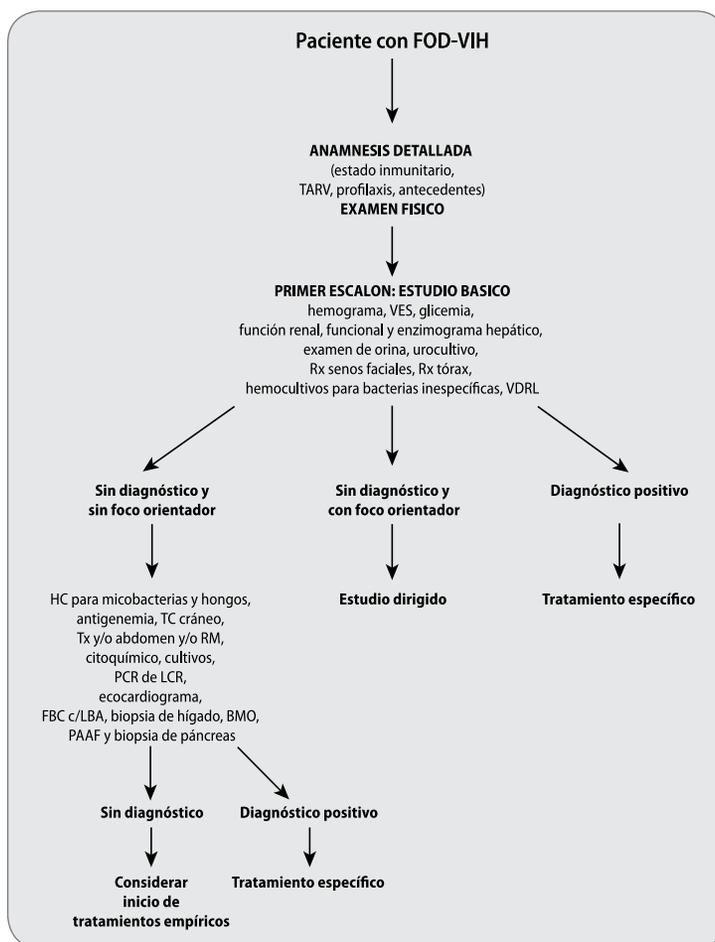
tratamiento empírico, en 9 no se obtuvo diagnóstico y 2 pacientes presentaron un síndrome de desgaste. Todos los pacientes que presentaron elementos clínicos y paraclínicos (Rx, gasometría) de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, recibieron tratamiento empírico y se observó en ellos respuesta clínica al mismo.

Finalmente, la mortalidad fue baja, 2 pacientes (4%), ambos sin obtenerse diagnóstico etiológico.

CONCLUSIONES

El abordaje del paciente que presenta FOD-VIH es una tarea compleja, que requiere de una metodología ordenada de estudio, con una estrategia delineada de acuerdo a la sospecha diagnóstica, la mayoría de las veces orientada por la presencia de un foco clínico y según la disponibilidad de los diferentes exámenes complementarios. Pensamos que

Algoritmo.



protocolizar o crear un algoritmo de estudio podría resultar beneficioso para llegar al diagnóstico etiológico en estos pacientes.

De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestra serie, se plantea el algoritmo propuesto para nuestro medio.

Bibliografía

- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin: re-examined and redefined. *Infect Dis* 1991; 11: 35-51.
- Lozano F, Torre-Cisneros J, Santos J, et al. Fever of unknown origin in HIV- infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 137-139.
- Genné D, Chave JP, Glauser MP. Fièvre d'origine indéterminée dans un collectif de patients HIV positifs. *Schweiz Med Wschr* 1992; 122: 1797-1802.
- Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin: a study of 70 patients in the United States and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 341-345.
- Knobel H, Supevia A, Salvado JM, et al. Fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: estudio de 100 casos. *Rev Clin Esp* 1995; 196: 349-353.
- Lambertucci J, Rayes A, Nunes F, et al. Fever of undetermined origin in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Brazil: report on 55 cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1999; 41: 27-32.
- Mathurin A, Lupo S, Alonso H. Fiebre de origen desconocido en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana. *Medicina* 2000; 60: 623-630.
- Barbado F, Peña Sanchez J. Fiebre de origen desconocido en la infección por el HIV. Nuevas facetas de un viejo problema. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 615-616.
- Miralles P, Moreno S, Perez-Tascon M, et al. Fever of uncertain origin in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 872- 875.
- Riera M, Altés J, Homar F, et al. Fiebre de origen desconocido en pacientes con infección por el HIV. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 581- 585.
- Lozano F, Torres-Cisneros J, Bacuñana A, et al. Prospective evaluation of fever of unknown origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 705-711.
- Barba R, Gomez-Rodrigo J, Marco J, Rondon P, et al. Fiebre origen desconocido en pacientes VIH positivos. *An Med Int (Madrid)* 2001; 4: 181-186.
- Cabrera S, Medina J, Ortega V, Pérez G, Viola M, Musto M, Zeballos J, Savio E. Validation of Fine Needle Aspiration Cytology for Tuberculous Lymphadenitis in HIV Infected Patients. XVII International AIDS Conference. 3-8 Agosto, 2008. México. WEPE0145
- Prego V, Glatt AE, Roy V, et al. Comparative yield of blood culture for fungi and mycobacteria, liver biopsy, and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 333- 336.
- Benito N, Nuñez A, Gorgolas M, Esteban J, Calabuig T, Rivas MC, et al. Bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of unknown origin in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1577-1580.
- Capell MS, Schwartz MS, Biempica L. Clinical utility of liver biopsy in patients with antibodies to the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1990; 88: 123-130.
- Cavicch M, Platoux G, Carnot F, et al. Value of liver biopsy for the rapid diagnosis of infection in human immunodeficiency virus-infected patients who have unexplained fever and elevated serum level of alkaline phosphatase or gamma-glutamyl transferase. *Clin Infect Dis* 1995; 26: 606-610.
- García-Ordoñez MA, Colmenero JD, Jimenez-Onate F, et al. Diagnostic usefulness of percutaneous liver biopsy in HIV- infected patients with fever of unknown origin. *J Infect Dis* 1999; 38: 94-98.
- Andujar M. Estudio descriptivo de la fiebre prolongada de difícil diagnóstico en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. Monografía de Posgrado de Enfermedades Infecciosas. No publicado.



Fiebre amarilla y su prevención por vacunación

Dra. María Matilde Correa Badía

Médico Internista. Post grado de Enfermedades Infecciosas

La fiebre amarilla es una enfermedad provocada por un virus del género *Flavivirus*, el mismo pertenece a la familia *Flaviviridae* (*flavus* en latín, amarillo), de la cual es la especie tipo. Otros virus de importancia para la salud pública de este género son el virus del dengue, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas y el virus de la encefalitis japonesa. El agente viral es transmitido al huésped por un mosquito. El virus causante de la fiebre amarilla es un ARN virus, monocatenario, de 40 nm de diámetro, esférico. El virión está envuelto por una envoltura lipídica. Comparte antígenos de grupo, entre otros, con el virus del dengue (característica importante, dado que se plantea cierto grado de inmunidad cruzada y hasta de protección para no adquirir la infección). Es inestable en el ambiente, sensible al calor, a los desinfectantes habituales, al pH ácido y a las radiaciones UV. Finalmente, se describen dos tipos de enfermedad, la fiebre amarilla selvática y la urbana.

FIEBRE AMARILLA SELVÁTICA

Es una enfermedad zoonótica. Sus principales huéspedes son los monos. El hombre es un huésped accidental. Se transmite de un huésped a otro por la picadura de un mosquito infectado. El principal vector de esta enfermedad en las Américas es el mosquito *Haemagogus*.

En África, el *Aedes africanus* transmite la infección de mono a mono y se plantea que sería el responsable de transmitir la enfermedad al hombre. El *Aedes simpsoni* vincula el ciclo selvático con el urbano y con o sin el *Aedes aegypti* transmite la infección de persona a persona.

En América se trata de una enfermedad ocupacional, vinculada a trabajos realizados en la selva, la mayoría de los casos se desarrollan en hombres jóvenes.

FIEBRE AMARILLA URBANA

Se plantea que haya surgido a partir del ciclo selvático. El único huésped conocido es el hombre y la transmisión es por el mosquito *Aedes aegypti*, se trata del mismo vector que transmite el virus del dengue. Es un mosquito de hábitos domiciliarios y peridomiciliarios. El mosquito adquiere la infección al picar a un hombre infectado durante el período virémico. Transmite la infección después de 10–12 días de incubación extrínseca, al picar a otro ser humano. La incubación extrínseca es la que transcurre en el vector biológico, mientras que la incubación intrínseca ocurre en el lapso entre que el agente penetra en el organismo y aparece sintomatología.

En 1960 se logró erradicar el mosquito del 80% del área infestada (12 millones de metros cuadrados). En la actualidad, muchos países se han reinfestado.

En febrero de 1997 reapareció el mosquito en Uruguay; se han encontrado ovitrampas positivas para el mosquito en el litoral y norte del país.

Ambos ciclos son independientes y autosuficientes, pero la infección se puede transferir de un ciclo a otro cuando existen las condiciones favorables.

Clínica

La incubación dura de 3 a 6 días. La presentación y gravedad son muy variables. Entre el 5 y 50% de las infecciones es inaparente. La clínica va desde un cuadro similar a una gripe hasta una fiebre hemorrágica con mortalidad de 50%, cifra que aumenta aún más en niños y ancianos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó en 1985 en cuatro formas clínicas a la enfermedad.

1. La más **leve**: se presenta como fiebre de corta evolución (horas) y cefalea transitoria. Se trata de un cuadro clínico inespecífico.

2. **Clínicamente leve**: es un cuadro de fiebre y cefalea más intensa. El enfermo presenta náuseas, epistaxis, signo de Faget (el pulso se acelera al principio y a medida que aumenta la temperatura tiende a disminuir), albuminuria ligera, dolor epigástrico, dorsalgia, malestar general, vértigos, vómitos y fotofobia.
3. **Moderadamente grave**: al cuadro anterior se agrega postración y escalofríos. Se objetiva fiebre bifásica: primera fase de 3–4 días, con un breve período de apirexia, y una segunda fase donde la fiebre se eleva y se acompaña de insuficiencia hepática y renal. Aparecen hemorragias (melenas, epistaxis, hemorragia uterina). El “vómito negro” es una descripción clásica: se trata de una hematemesis de sangre negra y coagulada. A medida que aumenta la enfermedad disminuye el pulso con respecto a la temperatura. El paciente está hipotenso con falla hepática e ictericia (de ahí el nombre de la enfermedad), aunque no siempre está presente.
4. **Maligna**: en los casos fulminantes el paciente muere entre el sexto y octavo día, bien luego de 1–2 días de coma, bien de forma repentina luego de un “vómito negro”. Cuando la enfermedad dura más de 10 días el paciente tiende a recuperarse. En las poblaciones autóctonas de las áreas endémicas, la letalidad es inferior a 5%.

Otro hallazgo clásico de la enfermedad es la *leucopenia*.

Las formas leves mejoran en 3–4 días.

En pobladores de zonas endémicas la infección se presenta de forma asintomática o como cuadros de leves a

moderados. En viajeros no inmunizados produce cuadros severos con una mortalidad entre el 20 y el 60%.

En los 4 primeros días de la enfermedad el diagnóstico se realiza por medio del aislamiento del virus. El aislamiento del virus se realiza en cultivos celulares, en ratones o en monos Rhesus. Es el método más rápido y fidedigno.

Cuando la viremia ha decaído el diagnóstico se realiza por medio de pruebas serológicas: entre ellas las pruebas de neutralización y ELISA (enzimoinmunoanálisis), son las más sensibles.

- o El hallazgo de IgM por ELISA se considera evidencia de probable infección reciente.
- o El hallazgo de IgM e IgG por IFI (inmunofluorescencia indirecta) tiene un 95% de sensibilidad cuando el suero se obtiene 7-10 días después del comienzo.
- o También se confirma la enfermedad en un paciente con un título de anticuerpos en suero 4 veces aumentado (comparación de muestras de la fase aguda y de la convalecencia).

En caso de infecciones neurológicas se puede estudiar el líquido cefalorraquídeo.

Con fines epidemiológicos se realiza también el aislamiento del virus de necropsias. Debido al riesgo de sangrado no se debe realizar biopsia de hígado en un paciente con fiebre amarilla.

Se puede realizar también PCR (reacción de polimerasa en cadena) para detección del genoma viral.

No existe tratamiento específico de la enfermedad. El tratamiento es sintomático, de sostén. Se debe realizar aporte de fluidos, prevenir la aparición de acidosis láctica, hemorragias, falla renal e hipoglicemia. Para evitar la transmisión antroponótica de la enfermedad se debe aislar al paciente con mosquitero.

Historia

De acuerdo a registros históricos y estudios moleculares taxonómicos de cepas del virus, la enfermedad es de origen africano. El virus fue introducido por los buques de tráfico de esclavos al Nuevo Mundo infestados con *Aedes aegypti*. El primer reconocimiento de la enfermedad en un brote en el Nuevo Mundo fue en 1648. En los dos siglos siguientes hubo brotes en ciudades portuarias del Nuevo Mundo y Europa. En Uruguay se registra

la primera aparición de la enfermedad en 1857. En cuatro meses de duración, la epidemia causó cerca de mil víctimas. En 1873, Uruguay sufrió su última epidemia de fiebre amarilla. Los últimos casos de fiebre amarilla urbana en las Américas se registraron en Brasil en 1942.

Epidemiología

En la actualidad la fiebre amarilla se ve en el África subsahariana y en América del Sur y Central. Se estima que se producen 200.000 casos de fiebre amarilla en el mundo al año, la gran mayoría de estos casos se producen en África. Un pequeño porcentaje es identificado dado que se producen en zonas alejadas y mal comunicadas.

La incidencia es 10 veces menor en América que en África. Se plantea que puede deberse a que el mosquito no entra en contacto con humanos y a la inmunidad contra el virus de la población local.

En África 33 países, con una población de 508 millones en el año 2005, se encuentran en la zona de riesgo. La misma se extiende desde los 15° de latitud norte y los 10° de latitud sur. En este continente se presentaron extensas epidemias de fiebre amarilla en los últimos 30 años del siglo XX. Existen ambos ciclos el urbano y el selvático. El riesgo de contraer la enfermedad para un viajero no vacunado durante la temporada de mayor contagio de la enfermedad, de julio a octubre, en África occidental es de 100/100.000 para 2 semanas de estadía.

En América el virus es endémico en algunas áreas tropicales de: Bolivia, Brasil, Venezuela, Ecuador, Perú, Guyana, Surinam, Guayana Francesa, Panamá y Trinidad y Tobago. La mayor actividad del virus selvático se encuentra en las cuencas de los ríos Amazonas, Magdalena y Orinoco. El riesgo de contraer la enfermedad para un viajero no vacunado es de 5/100.000 para 2 semanas de estadía.

En la actualidad la infección existe de forma enzoótica en las selvas. Desde finales de 2007 se registraron muertes de monos y brotes en humanos en el sur de Brasil, en el noreste de Argentina y en Paraguay.

En Argentina el brote fue en la provincia de Misiones, con 8 casos autóctonos y un fallecido. A enero de 2009 hay registrados 2 casos en la Provincia de Misiones, ambos mortales.

En Brasil, en Río Grande del Sur, hasta abril de 2009 se habían notificado 18 casos confirmados de fiebre amarilla selvática, 7 de los cuales fallecieron. En el estado de San Pablo, a mayo de 2009, había 26 casos confirmados, 9 de los cuales fallecieron.

En Paraguay de acuerdo a datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), a febrero de 2008 se habían registrado 7 casos en el Departamento de San Pedro; en el Departamento Central 9 casos, 3 de ellos fallecidos, se registraron en un área urbana del municipio de San Lorenzo, barrio Laurely, a 15 kilómetros de Asunción. Se confirmó que se trataba de un brote de transmisión urbana. Se realizó una vacunación focal en respuesta al brote: se incluyó a los mayores de 9 meses, a las embarazadas de más de 4 meses de gestación y a los mayores de 60 años. Se vacunó también a la población comprendida entre uno y 59 años del área metropolitana de Asunción, medida respaldada por la OPS. Se realizó también vacunación preventiva en otras áreas consideradas de riesgo. A mayo de 2008 se había administrado más de 2 millones de vacunas, gracias a la ayuda internacional. La experiencia paraguaya deja en evidencia el riesgo de reurbanización de la enfermedad en las Américas. Hacía más de 60 años que no se registraba un brote urbano. Gracias a las medidas implementadas se contuvo la transmisión urbana.

Reservorio del virus

En las zonas urbanas el mosquito *Aedes aegypti* es vector y reservorio. El ser humano es el huésped primario y amplifica el ciclo urbano. En el ciclo selvático en África el reservorio del virus es el mosquito, dado que transmite el virus de manera transovárica y mantiene la infección de por vida. El mono es un amplificador transitorio del virus. En América no hay evidencias de que *Haemagogus spp* sirva de reservorio. El mono aullador (*Alouatta*) tiene un papel muy importante en la epizootiología del ciclo selvático del virus. Una forma de vigilancia de actividad del virus en la selva es la ausencia de su aullido. Otros tipos de monos también son reservorios del virus.

Vacuna

La vacuna contra la fiebre amarilla fue descubierta en 1937 por Max Theiler y

Hugh Smith de la Fundación Rockefeller. Ese mismo año se empleó en Brasil. En 1951, Max Theiler ganó el premio Nobel de Medicina por su descubrimiento. Se viene utilizando desde hace más de 60 años.

En 1911, el General William Crawford Gorgas lanzó la primera campaña de vacunación para la eliminación de la fiebre amarilla. En 1915, la Comisión Rockefeller propone la erradicación de la enfermedad de todo el mundo. Cuando se fundó la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 1902, uno de los principales problemas de la región era la fiebre amarilla. La vacuna contra esta enfermedad fue una de las primeras que se administró.

Desde 1989 la OMS ha recomendado la vacunación de los niños de los 33 países africanos en el cinturón endémico-epidémico de la enfermedad, a través del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). Se han logrado tasas de vacunación menores del 50% en la mayoría de los países, cifras bajas para prevenir la enfermedad endémica, pues para ello debe lograrse una prevalencia de la inmunización cercana al 90%.

En América Latina se vacuna a las personas que penetran o viven en zonas enzoóticas para la fiebre amarilla selvática. Actualmente se viene aumentando la cobertura de vacunación de la población residente en las áreas afectadas y de los viajeros hacia dichas áreas.

Al implementar campañas de vacunación, el hecho de que los países afectados por la fiebre amarilla tienen áreas endémicas y áreas libres de la enfermedad genera interrogantes.

La falta de estrategias de vacunación ha promovido un resurgimiento de la enfermedad desde los últimos años del siglo XX.

La fiebre amarilla es una enfermedad prevenible por medio de la vacunación. No tendría que haber casos de enfermedad en ningún habitante de las zonas afectadas ni en ningún viajero que vaya a estas zonas.

Hay 7 fabricantes de la vacuna en el mundo; sólo 3 de éstos (Francia, Brasil y Senegal) producen cantidades suficientes de vacuna para ser utilizadas por el PAI o para vacunación masiva de emergencia.

Se producen 100 millones de dosis de vacuna al año y se han vacunado 400 millones de personas.

Se describen a continuación las vacunas disponibles en Latinoamérica, ambas también disponibles en Uruguay.

El *agente inmunizante* es una suspensión liofilizada de virus vivos atenuados de la cepa 17 D, sub cepas 17DD y 17D-204 (dependiendo de la vacuna utilizada). La vacuna liofilizada y reconstituida sólo permanece viable una hora.

La cepa 17D difiere de su progenitor del tipo salvaje en 31 mutaciones de aminoácidos, un cambio de aproximadamente 0,8%.

La vacuna es altamente inmunogénica, con una seroconversión del 95,7% luego de administrada y una efectividad mayor al 98%.

La vacuna *Stamaril*® (Sanofi-Pasteur), está disponible para la vacunación en el marco de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, donde se vacuna al personal que concurre a Misiones Operativas de Paz.

Se trata de una suspensión liofilizada en medio estabilizante de virus vivo atenuado cepa 17D, cultivada en embriones de pollo (1000 DL 50, dosis letal ratón) tiene como mínimo diluyente especial 0,50 mL.

La dosis consta de 1 ampolla liofilizada, 1 jeringa con 0,5 mL de diluyente. 1 dosis: 0,50 mL.

Con conservación entre + 2°C a +8°C la duración es de un año.

La vacuna contra la fiebre amarilla del Instituto FioCruz de Brasil está disponible en Uruguay a nivel del Ministerio de Salud Pública.

Se trata de una suspensión liofilizada de virus vivo atenuado cepa 17D, sub cepa 17DD, cultivada en huevos embrionados de gallina (1000 DL 50, dosis letal ratón). La presentación es en un frasco con 5 dosis y una ampolla con 2,5 mL de diluyente.

Con conservación entre los + 2°C a +8°C, la duración es de dos años.

El diluyente, en ambas vacunas, debe estar almacenado a temperatura ambiente. Antes de usarlo para reconstituir la vacuna debe estar a la misma temperatura de la vacuna. Con cualquiera de las dos vacunas, una única dosis subcutánea (s.c.) o intramuscular (i.m.) de 0,5 mL brinda protección desde los 10 días de aplicada. De 7 a 10 días después de administrada la vacuna aparecen anticuerpos. La inmunidad otorgada por la vacuna podría persistir durante más de 30 años.

El *Reglamento Sanitario Internacional* exige la vacunación o la revacunación cada 10 años, para los viajeros que provienen de zonas endémicas. El *Certificado Internacional de Vacunación contra la Fiebre Amarilla* es válido por 10 años, a partir de los 10 días de administrada la vacuna.

Indicaciones

Está indicada a partir de los 9 meses de edad (la dosis es igual para niños y adultos) para:

- o Viajeros que ingresan o salen de zonas endémicas o epidémicas.
- o Residentes de zonas endémicas o epidémicas.
- o Personal de laboratorio que trabaja con el virus.

Se debe vacunar también a los contactos no inmunizados previamente, de un enfermo de fiebre amarilla.

En caso de epidemia:

- Por **fiebre amarilla urbana** se debe inmunizar en masa, comenzando por la población más expuesta y las que viven en zonas infestadas de *Aedes aegypti*. Se deben realizar además medidas tendientes a la erradicación del vector, como el uso de insecticidas y larvicidas. Es imprescindible eliminar además todos los sitios donde se reproduce el mosquito.
- Por **fiebre amarilla selvática** se debe inmunizar a todas las personas que viven en zonas selváticas o cerca de ellas, o que penetren en la selva. Hay que evitar que las personas no vacunadas se dirijan a zonas de la selva donde se encontró la infección; esta medida también es válida para las personas durante la primera semana de haber recibido la vacuna, ya que todavía no se encuentran inmunizadas.

Contraindicaciones

- **Embarazadas.**
El riesgo durante el embarazo no está bien definido. Por tratarse de una vacuna a virus vivo tiene las mismas recomendaciones que todas las vacunas de este grupo:
 - o **No estar embarazada.**
Se ha aislado IgM en el cordón, sin que haya habido evidencias de defecto al nacimiento.
En embarazadas que han si-

do vacunadas se ha visto que la respuesta inmune es menor; se puede realizar un estudio serológico para evaluar si la respuesta inmune fue adecuada. Se aconsejará a la paciente posponer el viaje. Si esto no fuera posible se debe evaluar la situación costo-beneficio. Si es imprescindible la vacunación se debe realizar luego del primer trimestre de gestación. Se debe monitorizar al recién nacido de una mujer vacunada, buscando evidencias de infección congénita.

- o No embarazarse en los tres próximos meses.

- **Mujeres en lactancia.** Se desconoce si el virus pasa a la leche materna; hay autores que afirman que sí. Si es imprescindible que una madre en lactancia viaje a una zona endémica se la debe vacunar.
- **Huéspedes inmunocomprometidos.**
 - o Leucemia.
 - o Linfoma.
 - o Enfermedad maligna.
 - o En tratamiento crónico con corticosteroides.
 - o En radioterapia.
 - o Drogas alquilantes.
 - o En tratamiento con antimetabolitos.

Pulsos cortos de corticoides (por menos de 2 semanas), corticoides administrados por vía intranasal, infiltraciones articulares con corticoides o dosis bajas de prednisona vía oral (20 mg/día), no son contraindicaciones para recibir la vacuna.

- **VIH con severo estado de inmunodepresión.** Se pueden vacunar con un recuento de CD4 mayor a 200/mm³. Si es imprescindible que viajen, deben ser monitorizados estrechamente para evaluar la aparición de efectos adversos. Los familiares de una persona VIH positiva pueden recibir la vacuna. Se ha visto que la respuesta inmune es menor en adultos asintomáticos con VIH (77% de anticuerpos) y en lactantes infectados por VIH (17%). Se puede realizar un estudio serológico para evaluar la respuesta inmune antes de viajar a la zona endémica. Con CD4 menores a 200 mm³ está contraindicada por el riesgo de encefalitis.

- **Patología tímica.** Tímectomía.
- **Menores de 4 meses,** se ha visto mayor riesgo de encefalitis post vacunal. Entre los 4 y 9 meses sólo bajo situaciones de alto riesgo.
- En caso de **alergia** al huevo, a las proteínas de pollo, a la gelatina (se utiliza como estabilizante de la vacuna), a la eritromicina y a la kanamicina. Si es imprescindible que la persona sea vacunada se debe realizar una prueba intradérmica de la vacuna, bajo estricta supervisión médica (las instrucciones se encuentran en el envoltorio de la vacuna).

Uso simultáneo con otras vacunas

- Se puede administrar con cualquier otra vacuna, incluidas:
 - o Vacuna triple viral.
 - o Vacuna antivaricela.
- Vacuna de la poliomielitis oral (OPV).
- VHA.
- VHB.
- Polisacárido meningocócico.
- La tifoidea oral o intramuscular.
- Vacunas del cólera oral.

De no ser dadas a la vez, deben separarse por un mes de intervalo.

En pacientes con uso de quimioprofilaxis antipalúdica, no afecta la respuesta inmunitaria. Las gammaglobulinas no alteran la respuesta de la vacuna.

Reacciones adversas

La mayoría de los autores coinciden en que la vacuna es bien tolerada.

- Gran parte de las reacciones adversas son leves (los porcentajes que plantean los distintos autores varían y van desde el 2 al 25% de los vacunados que podría presentar alguno de estos síntomas y signos):
 - o Reacciones locales, eritema y dolor en la zona de administración de la vacuna.
 - o Reacciones sistémicas: febrícula, mialgias, cefalea leve.

Estos síntomas comienzan después de vacunarse y pueden durar hasta 5-10 días.

- **Reacciones de hipersensibilidad** como rash, urticaria y asma, son poco frecuentes (aproximadamente 0,8-1/100.000-130.000 vacunados, en este caso las cifras también son variables de acuerdo al autor).
- **Reacciones graves del sistema**

nervioso. El *Center Diseases Control* (CDC) de los Estados Unidos plantea que este tipo de reacciones se ve en aproximadamente 0,5/100.000 dosis de vacunas administradas. Puede dar encefalitis, sobre todo en menores de 4 meses. Se han registrado desde 1952 a 2005 más de veinte casos de encefalitis post vacunal. Los síntomas comienzan entre 4-27 días luego de que la persona fue vacunada. Todos los casos, menos uno, se vieron con la primera dosis de la vacuna (no en la revacunación). Se ha visto mutación del virus en algún caso, por ello se plantea realizarle determinadas pruebas de calidad a la vacuna, que deben incluir:

- o Prueba de neurovirulencia en monos.
- o Prueba en ratones por vía intranasal, dado que la cepa que mutó era neuroinvasora y virulenta en ratones inoculados por vía nasal.
- o Anticuerpos monoclonales para el virus de campo (para detectar reversión del virus al estado virulento).

Se han registrado casos de enfermedad neurológica autoinmune:

- Síndrome de Guillain Barré.
- Encefalomielitis aguda diseminada.
- Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla. Es una reacción adversa grave que se comenzó a observar desde hace 10 años. El cuadro es similar al provocado por la enfermedad, que tiene como agente al virus salvaje. Se ve en 0,3-0,5/100.000 dosis de vacunas administradas. Esta cifra aumenta al aumentar la edad (60 años o más) asciende en este caso a 1,8/100.000 dosis de vacuna administradas. Más de la mitad de las personas que sufren este efecto adverso, fallecen. En las necropsias realizadas se aisló el antígeno viral del hígado, pulmón y otros órganos. Todos los casos se vieron en personas vacunadas por primera vez. La aparición de este efecto adverso no modifica las indicaciones de la vacuna, pero sí es

fundamental que la vacuna sea administrada sólo a las personas que van a viajar a un área geográfica de riesgo.

- El riesgo de aparición de efectos adversos está ligado a la edad:
 - o La aparición de encefalitis post vacunal en niños menores de 4-6 meses.
 - o En mayores de 60 años la frecuencia de aparición de efectos adversos es mayor, entre los 60-69 años es de 4/100.000 dosis de vacuna administrada, este valor casi se duplica en las personas de 70 años o más, 7,5/100.000 dosis de vacuna.

Se enumeran a continuación una serie de **signos de alarma** ante los cuales la persona que ha sido vacunada debe consultar:

- Fiebre elevada.
- Cambios conductuales.
- Síntomas similares a la gripe, entre el día 1 y el día 30 postvacunación.
- Elementos que sugieran una reacción alérgica.
 - o Disnea.
 - o Ronquera.
 - o Sibilancias.
 - o Urticaria.
 - o Taquicardia.
 - o Palidez.
 - o Mareos.

Otras medidas de cuidado personal para prevenir la fiebre amarilla

Uso de repelente que contenga DEET (N, N dietil-meta-toluamida) en una concentración de 50%.

- Al salir al exterior.
- Reaplicar si se transpira mucho.
- En caso de picadura de mosquito.

Uso de mangas largas y pantalones largos.

Rociar la ropa con permetrina (no directo sobre la piel).

El *A. aegypti* se alimenta durante el día por lo que deber utilizarse repelente y ropa que cubra las zonas expuestas también durante el día.

Otras medidas generales de prevención

- o Reducción del mosquito (igual que en el dengue).

- o Monitorización de monos muertos (en Sudamérica).

Para ingresar muchos países exigen la presentación del **Certificado Internacional de Vacunación contra la fiebre amarilla** a todos los viajeros (cuadro 1). También se exige a los viajeros provenientes de zonas endémicas (cuadro 2) o que ingresan a estas zonas.

Si es imprescindible para un viajero, con contraindicaciones para recibir la vacuna, ir a una zona endémica o epidémica o a un país que exige el Certificado Internacional de Vacunación contra la fiebre amarilla, puede presentar una carta de exención realizada por su médico tratante. Debe asesorarse al respecto en la embajada del país que piensa visitar. Hay países que exigen realizar una cuarentena al viajero no vacunado.

(Ver Figura 1, facsímil).

Uruguay

En Uruguay se exige estar vacunado si se viene de un área endémica.

Argentina (figura 2)

Los viajeros que se dirijan a la zona norte y zona noreste, a zonas fronterizas con Brasil y Paraguay y a las cataratas del Iguazú deben recibir la vacuna anti-amarilica. Discriminado por provincias se deberían vacunar las personas que viajen a:

- Todos los departamentos en las provincias de Misiones y Formosa.
- Al departamento de Bermejo en la Provincia del Chaco.
- Varios departamentos de la provincia de Corrientes.
- Varios departamentos de la provincia de Jujuy.
- Varios departamentos de la provincia de Salta.

Bolivia

Se exige el Certificado Internacional de vacunación contra la fiebre amarilla para entrar a todos los mayores de un año. Si no se cuenta con éste se puede ingresar al país, firmando previamente una declaración jurada en la que se deslinda al gobierno boliviano de toda responsabilidad en caso de contraer la enfermedad durante la estadía en el país.

El CDC recomienda la vacunación a todos los viajeros a la zona este de los Andes. No es necesaria la vacunación si se viaja a las ciudades de La Paz o Sucre.

Cuadro 1.

Países que exigen el **Certificado Internacional de Vacunación contra la fiebre amarilla** a todos los viajeros

- Angola
- Benin
- Bolivia
- Burkina Faso
- Burundi
- Camerún
- República Centroafricana
- Chad
- República del Congo
- República Democrática de Congo
- Guayana Francesa
- Gabón
- Ghana
- Liberia
- Mali
- Mauritania (para estadías superiores a las 2 semanas)
- Niger
- Rwanda
- República Democrática de Santo Tomé y Príncipe
- Sierra Leona
- Togo

Brasil (figura 3)

Todo Brasil, a excepción de la franja costera, es zona de riesgo de fiebre amarilla (incluida Brasilia), por lo que está recomendada la vacunación. Esta recomendación incluye al igual que en la Argentina las cataratas del Iguazú. Se recomienda desde principios de 2009 incluso en algunas zonas de los estados de Río Grande del Sur (zona centro oeste), Santa Catalina (zona oeste extrema) y San Pablo (zona norte y oeste). No es necesaria la vacunación si se viaja a:

- Río de Janeiro.
- San Pablo.
- Recife.
- Fortaleza.

Colombia

El CDC recomienda la vacunación para todos los viajeros. No es necesaria la vacunación si se viaja a las ciudades de:

- Bogotá.
- Cali.
- Medellín.

Ecuador

Se exige la vacunación si se viene de un

Cuadro 2

Países en zona endémica de fiebre amarilla

África

- Angola
- Benin
- Burkina Faso
- Burundi
- Camerún
- República Centroafricana
- Chad
- República del Congo
- Costa de Marfil
- República Democrática de Congo
- Guinea Ecuatorial
- Etiopía
- Gabón
- Gambia
- Ghana
- Guinea
- Guinea Bissau
- Kenia
- Liberia
- Mali
- Mauritania
- Niger
- Nigeria
- Rwanda
- Sierra Leona
- Senegal
- Somalia
- Sudán
- Tanzania
- Togo
- Uganda
- República Democrática de Santo Tomé y Príncipe

América Central y Sudamérica

- Argentina*
- Bolivia*
- Brasil*
- Colombia
- Ecuador*
- Guayana Francesa
- Guyana
- Panamá*
- Paraguay*
- Perú*
- Surinam
- Trinidad y Tobago
- Venezuela*

*ver aclaraciones en el texto

Figura 1.

Zonas endémicas de fiebre amarilla en las Américas, 2007
Figura extraída de la página web www.cdc.gov.travel



Figura 2.

Zonas de riesgo en Argentina, actualizado a abril de 2009
Figura extraída de la página web www.cdc.gov.travel



Figura 3.

Zonas de riesgo en Brasil, actualizado a abril
 Figura extraída de la página web www.cdc.gov/travel



área endémica a todos los mayores de un año. El CDC recomienda la vacunación si se viaja a la mitad este del país. Deben vacunarse quienes viajen a la cuenca amazónica. No es necesaria la vacunación si se viaja a:

- Quito.
- Guayaquil.
- Islas Galápagos.

Paraguay

Se exige estar vacunado para entrar. Se recomienda la vacunación de los viajeros a cualquier parte del país.

Perú

El CDC recomienda la vacunación en los viajeros que vayan a la zona este de los Andes y para aquellos que vayan a ingresar a la selva. No hay que vacunarse para visitar Macchu Pichu ni Cuzco.

Venezuela

El CDC recomienda la vacunación para todos los viajeros mayores de 9 meses, a excepción de la zona de la costa al norte, no se requiere vacunación si se viaja a Caracas o a Valencia.

Si se desea información sobre otros destinos se puede consultar en la web en la página del CDC: www.cdc.gov/travel

Es de destacar que en Sudáfrica se requiere estar vacunado si se viene de un área endémica, no habiendo recomendación de vacunarse para visitar el país, a diferencia de otros destinos africanos.

INFORMACIÓN PRÁCTICA

La vacunación contra la fiebre amarilla en nuestro país se realiza en Sanidad Marítima, en el puerto de Montevideo, es una dependencia de Sanidad de Fronteras de la División Epidemiología del Ministerio de Salud Pública.

Se está evaluando por parte de la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa la apertura de otro centro periférico de vacunación en la zona norte del país.

Para coordinar hora y día de vacunación se debe llamar al teléfono 915 47 65 en el horario de 8 a 13 horas de lunes a viernes.

- Se vacuna a:
- Niños mayores de 9 meses. Hasta los 6 años es necesario presentar un cer-

- tificado del pediatra tratante que autorice la vacunación.
- Adultos de hasta 60 años.
 - Los mayores de 60 años deben estar autorizados por su médico tratante, se debe presentar certificado médico.
- No se vacuna a:
- Mujeres embarazadas o con posibilidad de estarlo.
 - Mujeres hasta 3 meses luego del embarazo.
 - Personas con patología oncológica o inmunocompromiso severo.

Con la vacunación contra la fiebre amarilla se obtiene el *Certificado Internacional de Vacunación contra la Fiebre Amarilla*, que tiene un costo de 0.61 UR y tiene validez desde los 10 días postvacunación hasta los 10 años.

Bibliografía

1. Asociación Colombiana de Infectología Volumen 12 N° 4 – Diciembre de 2008
2. Asociación Panamericana de Infectología. Manual de vacunas de Latinoamérica. 2005. 179-182.
3. De Quadros C. Un siglo de vacunas e inmunización en las Américas. En Vacunas Prevención de enfermedades y protección de la salud. OPS. 2004. 15-21.
4. Faraldo Vallés MJ., et al. Vacunación en adultos portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Vacunas 2002;3:150-3.
5. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, Argentina, Guía Para El Equipo De Salud, Enfermedades infecciosas fiebre amarilla.
6. Ministerio de Salud de Brasil, Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela Brasília – 19994
7. Ministerio de Salud de Brasil, Fundação Nacional de Saúde. Febre Amarela Silvestre, Rio Grande do Sul, 2008 e 2009. Boletim semanal encerrado às 14h do dia 28/04/2009.
8. Ministerio de Salud de Brasil, Febre Amarela Silvestre, Estado de São Paulo, 2009. Boletim de atualização encerrado às 12h do dia 26/05/2009.
9. Ministério de Salud de Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Guia de Vigilância Epidemiológica Brasília DF 2005. 6ª edição.
10. Ministerio de Salud de Brasil, Análise molecular dos vírus de febre amarela vacinal cêpa 17DD associados a eventos pós-vacinais no Brasil.
11. Monath T., El desafío de la fiebre amarilla, En Vacunas Prevención de enfermedades y protección de la salud. OPS. 2004. 71-79.
12. OPS, Fiebre amarilla. En: El control de las enfermedades transmisibles. OPS. 17ª edición. 2001. 265-271.

Fiebre amarilla y su prevención | Dra. Matilde Correa



13. OPS, Fiebre amarilla. En: Zoonosis y enfermedades comunes al hombre y a los animales. OPS. Tercera edición. Volumen II. 2003. 223–233.
14. OPS, Boletín epidemiológico. Vol. 27, No. 1 Julio 2008. OPS
15. Salvatella R. Rev Med Uruguay 1996; 12: 28–36.
16. Tsai T., Vaughn W., Solomon T., Flavivirus (fiebre amarilla, dengue, fiebre del dengue hemorrágico, encefalitis japonesa, encefalitis del Nilo Occidental, encefalitis de San Luis, encefalitis transmitida por garrapatas). En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica. Sexta edición. Madrid: Editorial Elsevier. 2006. pp 1926–1950.
17. Willat G., Capdevilla A., Martinez M., Boga A., evolución del *Aedes aegypti* en Uruguay 1997–2003 En entomología y vectores. 2003; 10 (4): 437–444.
18. <http://www.cdc.gov/travel/yellowbook/2008/>
19. http://www.msal.gov.ar/htm/site/servicios_front.asp
20. <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/cd/yf-fa.htm>
21. <http://portal.saude.gov.br/saude/>





Detección y tratamiento de la sífilis materna. Prevención de la sífilis congénita

Dra. Virginia Antelo¹, Dr. Gabriel González Cambeiro¹

1. Residente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas

La sífilis se mantiene como un problema de salud global, según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, en 2002 el número de casos nuevos de sífilis en el mundo fue de doce millones. En América Latina y el Caribe para el mismo año se calcularon tres millones de nuevos casos⁽¹⁾.

En 1995, durante la reunión 116^a del Comité Ejecutivo de la Organización Panamericana de la Salud se elaboró un plan de acción con el objetivo de eliminar la SC como problema de salud pública, definido dicho objetivo como la reducción de la incidencia de SC a menos de 0,5 casos por mil nacidos (incluidos mortinatos). La definición de caso de sífilis congénita que se estableció era: *Cada producto del parto (nacido vivo o mortinato) de una mujer con prueba serológica positiva para sífilis en el momento del parto que no recibió un tratamiento adecuado durante el embarazo*. Para lograr este objetivo sería necesario que más del 95% de las mujeres embarazadas infectadas fuera detectado y tratado y que se redujera a menos de 1% la prevalencia de sífilis durante el embarazo⁽²⁾.

A pesar de que hace más de medio siglo que se cuenta con recursos eficaces para la detección y el tratamiento de la sífilis, sólo un país latinoamericano (Cuba) ha logrado la meta de eliminación que se había propuesto para el año 2000⁽²⁾. La persistencia de la sífilis congénita es un indicador de la insuficiencia de los servicios de atención prenatal y de la escasa calidad de los programas de control de infecciones de transmisión sexual⁽³⁾.

En Uruguay, entre 2002 y 2007 los casos de sífilis en mujeres embarazadas se triplicaron, según las estadísticas de la Clínica Ginecológica del Pereira Rossell. Al inicio de esta década la incidencia de SM era del 1% y la de SC de 0,6%. En 2007, estas cifras aumentaron a 3% y 2,10%

Tabla 1.

Nacimientos ocurridos en el Hospital de la Mujer* de **Madres con serología luética positiva.**

Periodo 2004–2008. Montevideo, Uruguay⁽¹⁸⁾.

	Año				
	2004	2005	2006	2007	2008
nacimientos	7896	7869	8647	8191	7944
casos positivos	122	115	214	245	278
% positivos	1.5%	1.5%	2.5%	3.0%	3.5%

* Incluye nacimientos en ciudad y otras Instituciones con posterior derivación al H. de la Mujer

respectivamente. El 15% de las muertes perinatales presentan diagnóstico de SC. El 20% de los casos de SM se da en embarazadas adolescentes⁽⁴⁾.

De una revisión y auditoría de historias clínicas realizada en el Hospital Pereira Rossell durante el año 2007, con el fin de investigar los factores vinculados a la infección, se pueden resumir los siguientes aspectos: 1) 33,8% de las gestantes no tuvo control prenatal; 2) en 38 casos con VDRL reactivo antes de las 20 semanas, y a pesar de un tratamiento oportuno con penicilina benzatínica y confirmar su curación, al momento del

parto 35 de ellas se habían reinfectado; 3) 12% de embarazadas con *screening* adecuado no reactivos tuvo un VDRL positivo al momento del parto. Se estima que en el caso de las reinfecciones la falla se produjo en la falta o insuficiente búsqueda y tratamiento de contactos, así como en no haber dado información apropiada para prevenir la reinfección⁽⁴⁾. La subnotificación en todo el país (66 casos notificados al MSP en el año 2006), no permite cuantificar la magnitud del problema.

En este contexto el análisis de la información registrada en el SIP permitió identificar a la SC como un problema cre-

Tabla 2.

Nacimientos ocurridos en el H. de la Mujer* **con serología luética positiva de sangre de cordón**

(en porcentaje). Periodo 2004 – 2008**. Montevideo, Uruguay⁽¹⁸⁾.

	Año				
	2004	2005	2006	2007	2008
nacimientos	7896	7869	8647	8191	7944
casos positivos	59	39	108	175	210
% positivos	0.7%	0.5%	1.2%	2.1%	2.6%

* Incluye nacimientos en ciudad y otras Instituciones con posterior derivación al H. de la Mujer

** Desde el año 2007 se cruza información con el Dep. de Patología Clínica mejorando la información



ciente y prioritario de Salud Pública⁽⁴⁾. Esta importante subnotificación existe a pesar de la vigencia del decreto 64/004 que establece la notificación obligatoria e inmediata a Vigilancia Epidemiológica del MSP de todos los óbitos y RN con SC. (Tabla 2). La incidencia de sífilis congénita se puede reducir significativamente con un conjunto de intervenciones relativamente simples. Se ha demostrado claramente que el *screening* serológico para sífilis en la embarazada, seguido del tratamiento en las mujeres seropositivas, es una intervención factible, barata y costo-efectiva⁽⁵⁾.

ETIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La sífilis es una enfermedad sistémica causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*. Sus dos principales vías de transmisión son la sexual y la transmisión vertical de la madre al feto. La infección se clasifica en sífilis primaria (caracterizada por una úlcera o chancro en el sitio de inoculación), secundaria (manifestaciones que incluyen rash, lesiones mucocutáneas y linfadenopatías), y terciaria (con afectación cardiovascular, del SNC, etc.).

La infección latente, que se detecta por serología, se considera temprana si fue adquirida durante el año previo, tardía si la evolución es mayor, o de duración desconocida.

La mujer embarazada puede transmitir la infección al feto hasta en el 80% de los casos, determinando serias complicaciones neonatales⁽⁶⁾. El riesgo de transmisión vertical es máximo en las etapas tempranas de la infección debido a la mayor presencia de *T. pallidum* en la circulación.

La mayoría de las mujeres con sífilis menor de 1 año de duración transmitirán la infección al feto. Si bien la transmisión puede producirse tan pronto como a las 9 semanas de gestación, usualmente esta tiene lugar entre la 16ª y 28ª semana de embarazo. La apariencia microscópica de las lesiones en los tejidos fetales es similar a la del adulto. Se caracterizan por infiltrado perivascular de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, con endarteritis y extensa fibrosis. Estas lesiones reflejan en parte la madurez de la respuesta inflamatoria del feto. La afectación es multiorgánica. Se estima que aproximadamente el 25% de los casos de SM termina en óbito o aborto espontáneo, y que otro 25% sufre bajo

peso al nacer o infección severa, ambos asociados con mayor riesgo de muerte neonatal.

DIAGNÓSTICO Diagnóstico directo

La identificación del *T. pallidum* mediante examen directo de exudado de la lesión —campo oscuro y/o fluorescencia directa (DFA-TP)— es una prueba definitiva para asegurar el diagnóstico. Las ventajas de este tipo de método son la inmediatez y bajo costo, las desventajas, están relacionadas con el acceso a laboratorios de diagnóstico que cuenten con microscopios adecuados y profesionales entrenados.

Este método diagnóstico en general es positivo con anterioridad a la seroconversión y es, probablemente, el de más rendimiento en la fase primaria, secundaria, recaídas y en la SC, cuando las lesiones son ricas en treponemas. Un resultado negativo **no descarta** la posibilidad de la enfermedad, ya que pueden existir pocos treponemas en la misma, dependiendo de los días de evolución y la administración de tratamiento previo. La sensibilidad de esta prueba es del 75–80%.



Modelo OMS sobre los factores que contribuyen a la transmisión vertical de sífilis e intervenciones para la prevención de sífilis congénita

Factores que contribuyen a la transmisión vertical de sífilis



Fuente: Schmid G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. Bulletin of The WHO. 2004; 82(2): 402-409

Diagnóstico indirecto

La experiencia nos indica que en la mayoría de los casos existen dificultades o no es posible realizar el diagnóstico directo, por lo que el diagnóstico indirecto —serológico— de la enfermedad se ha convertido en el procedimiento más importante. Estos marcadores necesitan aproximadamente de unos 14 a 20 días luego de la infección para hacerse reactivos.

El diagnóstico de laboratorio en adultos se basa en el uso inicial de pruebas de screening no treponémicas. Los **test no treponémicos** detectan antígenos que se encuentran tanto en el treponema como en algunos tejidos humanos. Ejemplos de éstos son el *Venereal Disease Research Laboratory test (VDRL)* y el *rapid plasma reagin test (RPR)*. Estas pruebas son simples, rápidas, baratas y presentan una excelente sensibilidad especialmente en la infección temprana. La mayor desventaja que poseen es la presencia de falsos positivos, siendo al menos del 28% en embarazadas⁽³⁾. Los **falsos positivos** no superan, por lo general, los títulos de 1/4 y pueden ser transitorios o permanentes según persistan o no más de seis meses. Todas las pruebas no treponé-

micas pueden presentar fenómenos de prozona —**falsos negativos**— cuando las muestras son fuertemente reactivas, por lo que es conveniente titularlas siempre. También puede obtenerse un resultado negativo en las fases muy tempranas del período primario, incluso cuando la visualización de los treponemas es positiva.

Generalmente el título de anticuerpos detectado en las pruebas no treponémicas se correlaciona con la actividad de la enfermedad, por lo que se utilizan en el control evolutivo luego del tratamiento. En el 72–84% de los pacientes los títulos medidos por VDRL o RPR disminuyen a la cuarta parte a los 6 meses de un tratamiento adecuado⁽³⁾. El grado de seroconversión depende de los títulos antes del tratamiento y del estadio de la enfermedad⁽⁶⁾. La persistencia de la seropositividad a títulos bajos no indica por sí sola ni fallo del tratamiento ni reinfección.

Las pruebas no treponémicas con titulación son útiles para el diagnóstico de infección aguda y también para el seguimiento y monitoreo del tratamiento.

Si el test de *screening* es positivo se realiza una **prueba treponémica**

confirmatoria, usando antígenos de *T. pallidum*, como el *T. pallidum haemagglutination assay (TPHA)* o *T. pallidum particle agglutination assay (TPPA)* y el *fluorescent treponemal antibody absorption test (FTA-ABS)*. El *microhaemagglutination assay (MHA-TP)* no está ampliamente distribuido. Estos tests requieren equipos y técnicas costosas y están disponibles únicamente en laboratorios de referencia. No se utilizan como método de *screening* dada su baja sensibilidad en comparación con tests no treponémicos en las primeras 2 a 3 semanas de iniciada la infección, sumado a que en la mayoría de los casos los test treponémicos permanecen positivos de por vida, por lo que no se utilizan para seguimiento del tratamiento ni para el diagnóstico de reinfección⁽³⁾.

Para el diagnóstico se recomienda la combinación de los dos tipos de test.

Diagnóstico de SC

Programas efectivos de control prenatal son la piedra angular para la prevención y el diagnóstico de SC. Los programas de *screening* son costo-efectivos en poblaciones con una prevalencia menor a 5/100.000 de sífilis. El diagnóstico de sífilis congénita está basado tanto en la eva-





luación clínica como en los exámenes complementarios; y no es sencillo, ya que más de la mitad de los recién nacidos son asintomáticos y los signos y síntomas son inespecíficos. El hallazgo más característico de sífilis congénita temprana es la prematurez, el bajo peso al nacer, hepatomegalia con o sin esplenomegalia, rash cutáneo y alteraciones óseas en la radiografía.

El serodiagnóstico en niños menores a 15 meses es confuso debido al pasaje pasivo transplacentario de IgG materna al feto, por lo que no está recomendado en niños nacidos de madres seropositivas.

Los anticuerpos reagínicos y treponémicos transferidos al neonato, de clase IgG, deben volverse no detectables en el plazo de meses (vida media de 2-3 semanas).

El incremento o mantenimiento del título de los anticuerpos reagínicos a lo largo de los primeros 6 meses de vida indican infección congénita y no deberá esperarse más para tratar al niño si no se hizo ya previamente.

Niños nacidos de madres con sífilis no tratadas deben recibir tratamiento independientemente del valor de los test ⁽⁷⁾.

Sólo en el 20% de los **niños infectados intraútero** los títulos de las pruebas

no treponémicas son superiores a los de la madre. Por ello, los **títulos reagínicos inferiores a los de la madre no descartan la infección congénita**. También se debe de tener presente que si la infección ocurrió en el tercer trimestre de la gestación, el VDRL puede aun ser negativo en el recién nacido ⁽⁸⁾.

Anticuerpos contra IgM son detectados en más de 80% de los recién nacidos sintomáticos, aunque un resultado negativo no debe excluir el diagnóstico ya que su respuesta aparece tardíamente.

Todas las mujeres deben someterse a *screening* serológico para sífilis en etapas tempranas del embarazo. Las guías de manejo en EUA y Europa recomiendan el *screening* prenatal en el 1^{er} y 3^{er} trimestre, y en el parto ^(9, 10).

Nuevas herramientas diagnósticas

Actualmente están disponibles varios tipos de test rápidos, con sensibilidad de 85-98% y especificidad de 92-98% comparados con ensayos treponémicos estándar.

La conveniencia, practicidad y bajo costo, hacen de estos test rápidos herramientas interesantes para el tamizaje (*screening*) *in situ* en el primer nivel de atención.

En Uruguay el Ministerio de Salud Pública está utilizando el test rápido "Hexagon Syphilis", una prueba treponémica cualitativa ⁽¹¹⁾. Se propone realizar tratamiento para todas las embarazadas con resultado positivo de un test rápido. Es preferible el sobretratamiento al riesgo de perder una infección materna ^(11, 12).

Los inmunoanálisis enzimáticos (EIAs) utilizan antígenos treponémicos recombinantes para detectar anticuerpos IgG e IgM con una sensibilidad equivalente a los tests treponémicos y no treponémicos. Tienen el potencial de reemplazar la tradicional combinación de test no teponémico y treponémico para el diagnóstico definitivo de sífilis.

El EIA IgM es más sensible que la prueba FTA-ABS 19S IgM y podría sustituirla para el diagnóstico de sífilis temprana y congénita. Estos tests no están disponibles en centros de atención primaria debido a los costos y al requerimiento de técnicas y equipos costosos. Otros nuevos test diagnósticos incluyen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la inmunotransferencia.

TRATAMIENTO

Administrado temprano en el embarazo, el tratamiento de la madre previene efectivamente la infección fetal ⁽¹³⁾. Incluso en mujeres con infección de larga evolución una única dosis de penicilina previene la transmisión vertical.

Los resultados adversos son 12 veces más frecuentes en mujeres embarazadas con sífilis que en las seronegativas ⁽¹⁴⁾. A pesar de un adecuado tratamiento, las mujeres que han tenido sífilis durante el embarazo tienen un riesgo aumentado 2.5 veces de presentar eventos desfavorables, en comparación con las mujeres no infectadas ⁽¹⁵⁾.

La evidencia es insuficiente para determinar recomendaciones específicas en cuanto al régimen óptimo de tratamiento con penicilina ⁽¹⁶⁾. En Uruguay el MSP establece la administración de dos dosis de 2:400.000 UI de penicilina G benzatínica separadas por una semana si la infección es menor a 1 año de evolución. Si se trata de una sífilis latente tardía o de duración desconocida, se indicarán tres dosis. Para considerar protegido al recién nacido debe pasar por lo menos un mes entre el tratamiento y el parto ⁽¹¹⁾.

No es aceptable perder una dosis en pacientes embarazadas que reciben tratamiento para sífilis latente tardía; si esto sucede, deberá repetirse el tratamiento completo ⁽¹⁰⁾.

No existen alternativas al tratamiento con penicilina con eficacia probada en SM. La mujer embarazada con historia de alergia a betalactámicos deberá ser desensibilizada y tratada con penicilina ⁽¹⁰⁾.

Los nuevos test rápidos ofrecen la posibilidad de un tratamiento más efectivo ya que pueden ser realizados en el lugar de la consulta, permitiendo identificar y tratar a la mujer infectada en una sola visita. Esto debería incrementar significativamente el número de mujeres tratadas.

El diagnóstico y tratamiento del recién nacido con SC es considerablemente más difícil y costoso que el de la SM.

SEGUIMIENTO

Es vital el control prenatal sistematizado y el seguimiento del tratamiento para obtener buenos resultados. Los títulos serológicos deben repetirse a las 28-32 semanas de gestación y al momento del parto, y seguir las recomendaciones para

el estadio de la enfermedad. La serología puede repetirse mensualmente en mujeres con alto riesgo de reinfección.

La respuesta clínica y serológica al tratamiento deberán ser las apropiadas a cada etapa de la enfermedad. Si la respuesta serológica no es la esperada habrá que sospechar el fracaso del tratamiento o una probable reinfección.

La inefectividad del tratamiento materno es probable si el parto ocurre antes de los 30 días, si existen signos clínicos, o si los títulos de anticuerpos maternos son mayores que los previos al tratamiento⁽¹⁰⁾.

El centro de control para la prevención de enfermedades (CDC) define una respuesta al tratamiento como: 1) disminución de 4 veces los títulos de anticuerpos no treponémicos para pacientes tratadas por sífilis primaria, y 2) estable o disminución de los títulos no treponémicos en menos o igual a 1:4 para otras pacientes⁽¹⁷⁾.

Desafortunadamente para muchas mujeres diagnosticadas en el control prenatal, el tiempo es insuficiente para asegurar la eficacia del tratamiento antes del parto.

MANEJO DE COMPAÑEROS SEXUALES

Aquellas personas expuestas sexualmente a pacientes con sífilis en cualquier estadio deben ser evaluadas clínica y serológicamente, y tratadas según el régimen recomendado.

Personas expuestas en los 90 días previos al diagnóstico en el compañero sexual de sífilis primaria, secundaria o latente temprana, serán tratadas aunque sean seronegativas. También se indicará tratamiento cuando no se disponga de test serológicos, o ante la posibilidad de seguimiento dudoso, aunque la exposición fuera anterior a los 90 días. Los compañeros sexuales de largo plazo serán evaluados clínica y serológicamente y tratados según los hallazgos⁽¹⁰⁾.

Es fundamental la búsqueda y tratamiento de los contactos en la prevención de la reinfección.

Es necesario dedicar tiempo a la educación de la embarazada y aconsejar siempre el **uso de preservativo**.

CONCLUSIÓN

La prevención de la sífilis congénita es

una intervención con una relación entre la eficacia y el costo comparable a la de la inmunización o la terapia de rehidratación oral.

La muerte fetal y la morbilidad por SC se pueden prevenir si se consigue identificar y tratar apropiadamente a las madres infectadas para la mitad del segundo trimestre. La mayoría de las mujeres embarazadas con sífilis son asintomáticas y sólo pueden identificarse mediante *screening* serológico. Las pruebas no treponémicas, como la prueba de reagin rápida en plasma (RRP), son sencillas, sensibles y baratas.

Actualmente, el *screening* prenatal descentralizado es posible gracias a la comercialización de test rápidos treponémicos como el "*Hexagon Syphilis*" siendo sencillas, con sensibilidad y especificidad ya comentadas, rápidas y aptas para la identificación y tratamiento de las mujeres embarazadas seropositivas en el lugar de la consulta.

A su vez, el diagnóstico de SC plantea problemas dado que más de la mitad de los lactantes son asintomáticos y los signos que presentan los sintomáticos son a veces sutiles e inespecíficos. Las pruebas diagnósticas más recientes como el inmunoanálisis enzimático (EIA), la reacción en cadena de la polimerasa y la inmunotransferencia, han aumentado la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico, pero la mayoría de las veces no están disponibles en los entornos donde más se necesitan. Por lo tanto, en la práctica clínica se recomienda en enfoque basado exclusivamente en el estado serológico de la madre y en los signos clínicos de sífilis del lactante.

Con los recursos sanitarios existentes y un tratamiento eficaz, de bajo costo como es la penicilina, es **inadmisible** que todavía ocurran casos de SC en Uruguay. El equipo de salud y la comunidad en su conjunto no pueden permanecer indiferentes a un problema que afecta las tasas de natalidad y la mortalidad perinatal del país, a la vez de atentar contra la calidad de vida de mujeres y niños.

Aunque existen varios factores, principalmente políticos y económicos, la aparición de casos de sífilis congénita pone de manifiesto las **deficiencias en los servicios de salud** ya que en buena parte de los casos de SC **hubo algún control durante el embarazo**.

Entre los factores que aún contribu-

yen a la persistencia de la sífilis congénita como problema de salud pública destacan la **subnotificación**, que constituye un obstáculo para cuantificar la magnitud del problema; la **escasa sensibilización** entre los gestores y administradores de políticas de salud y los proveedores de estos servicios; y la **ausencia de demanda** por parte de los usuarios.

Estos obstáculos deberán superarse mediante la capacitación y el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica, la gestión proactiva del problema sanitario ante las autoridades responsables y la educación, dirigida preferentemente hacia comunidad.

Agradecimientos

Prof. Adj. de Clínica Dermatológica Dra. Carolina Agorio. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay

Bibliografía

1. Gerbase AC, Rowley JT, Heymann DH, Berkley SF, Piot P. Global prevalence and incidence estimates of selected curable STDs. *Sex Transm Infect* 1998;74:S12-6.
2. Valderrama J, Zacarías F, Mazin R. Sífilis materna y sífilis congénita en América Latina: un problema grave de solución sencilla. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 16(3), 2004.
3. Saloojee H, Velaphi S, Goga Y, Afadapa N, Steen R, Lincetto O. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. *Bull World Health Organ* 2004;82:424-30.
4. Hortal María, Iraola Inés, Agorio Caroline et al. Sífilis congénita: un problema tan antiguo como actual. *Rev. Méd. Urug.*, jun. 2008, vol.24, no.2, p.146-147. ISSN 0303-3295.
5. World development report. Washington, DC: World Bank; 1993.
6. Rosanna W. Peeling, Htun Ye. Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. *Bulletin of the World Health Organization* 2004;82:439-446.
7. United States Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines 2002. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002; 51 (RR-6): 18-30.
8. World Health Organization. Laboratory tests for the detection of reproductive tract infections, 1999 disponible en <http://www.wpro.who.int/pdf/rit.pdf>.
9. Goh BT, van Voorst Vader PC. European guidelines for the management of syphilis. *International Journal of STD and AIDS* 2001;12 Suppl 3:14-26.
10. Centers for Disease Control and Prevention.

Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. MMWR 2006;55 (No. RR-11):22-35

11. MSP. DIGESA. Programa Nacional Prioritario de Salud de la Mujer y Género. Guías en Salud Sexual y Reproductiva, Normas de atención a la mujer embarazada. Uruguay, 2007.
12. WHO. The Global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. 2007.
13. Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. Bull World Health Organ 2004; 82: 433-8.
14. Beksinska ME, Mullick S, Kunene B, Rees H, Dephertes B. A case study of antenatal syphilis screening in South Africa: successes and challenges. Sexually Transmitted Diseases 2002; 29: 32-7.
15. Lubiganon P, Piaggio G, Villar J, Pinol A, Bakketeig L, Bergsjø P et al. The epidemiology of syphilis in pregnancy. International Journal of STD and AIDS 2002; 13: 486-94.
16. Walker GJ. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2001;3: CD001143.
17. Casas R, Rodríguez M. Sífilis y embarazo: ¿Cómo diagnosticar y tratar oportunamente? Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología 2009; 60: 49-56.
18. Comunicación personal "Sistema Informático Perinatal". 2004-2008. Montevideo, Uruguay.

Procalcitonina: marcador específico de infección bacteriana

Dra. Daniela Paciel¹, Dr. Julio Pontet², Dr. Julio Medina³

1. Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. 2. Profesor Adjunto de Medicina Intensiva.

3. Profesor Adjunto de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas

¿POR QUÉ BIOMARCADORES?

En la práctica clínica cotidiana el médico enfrenta muchas veces cuadros potencialmente infecciosos y de difícil interpretación en cuanto a su etiología, sea bacteriana o no. Por ello en años recientes han surgido marcadores biológicos como ayuda diagnóstica en infecciones, principalmente enfocados a realizar diagnósticos precoces y tratamientos dirigidos, dado que la antibioticoterapia adecuada precoz es una de las principales medidas que ha demostrado disminuir la mortalidad en estos cuadros.

Estos biomarcadores constituyen herramientas que permitirían, por lo tanto, tener una conducta activa más temprana, logrando un mayor impacto en disminuir la mortalidad y diferenciar cuadros de SIRS no infecciosos de sepsis (en el cuadro 1 se definen los términos empleados). Un ejemplo de ellos es la proteína C reactiva (PCR) utilizada tanto en adultos como en niños para decidir el inicio de antibióticos y guiar el tratamiento de determinadas infecciones de origen comunitario o nosocomial. De todas formas, si bien es un reactante de fase aguda en extremo sensible, no es específica de procesos infecciosos bacterianos, pudiendo elevarse en procesos inflamatorios de etiología viral o no infecciosa.

Otras moléculas que se han ensayado como marcadores son las citoquinas (interleukina 6 y 8, TNF): si bien son específicas, por particularidades cinéticas de las mismas (vida media corta, aparición fugaz y no mantenida), no han podido ser universalmente utilizadas.

A diferencia de estos marcadores, surge en los últimos años la posibilidad de determinar en la sangre la procalcitonina (PCT). Esta sustancia es un marcador específico de infección bacteriana, demostrado por numerosos estudios. Particularmente se la vincula

Cuadro 1.

Definiciones

<p>Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) presencia de dos o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fiebre > 38 °C o hipotermia > 36° (temperatura central). Taquicardia (frecuencia cardíaca superior a 90 cpm). Polipnea (frecuencia respiratoria > 20 resp/minuto o PaCO₂ < 32 mmHg) o necesidad de ARM. Alteración del recuento de leucocitos (más de 12.000 o menos de 4.000 por mm³ o más del 10% de cayados).
<p>Sepsis: SIRS debido a infección documentada clínica y/o microbiológicamente.</p>
<p>Sepsis severa: sepsis más disfunción de órganos y/o elementos de hipoperfusión generalizada (lactato elevado, oliguria, obnubilación), o de hipotensión que no alcanza el estado de shock.</p>
<p>Shock séptico: hipotensión debida a sepsis, que persiste a pesar de la administración de fluidos, acompañada de alteraciones de la perfusión (acidosis metabólica o hiperlactacidemia), o disfunción de órganos. O necesidad de fármacos vasoactivos para mantener la presión arterial.</p>
<p>Disfunción orgánica múltiple (DOM): disfunción o falla de varios sistemas, agudo, sucesiva o simultánea, en asociación variable entre sí, secundario a una injuria o agresión. (La sepsis grave es la causa más común de DOM). Existen otras causas de DOM como el politraumatizado grave y la pancreatitis, entre otros.</p>

Bone RC, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovates therapies in sepsis. The ACCP (An American College of Chest Physician), SCCM (Society of Critical Care Medicine) Consensus Conference Committee. Chest 1992; 101 : 1644–55.

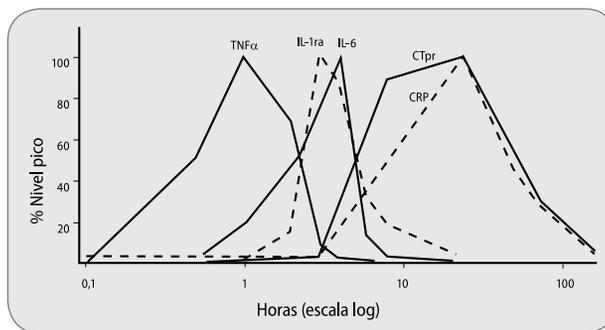


Figura 1.

Secreción de procalcitonina, PCR y otras citoquinas estimulada por endotoxina. Nylén ES, Alarifi AA, 2001, Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol 15–553–573



con el diagnóstico de infecciones graves, como la sepsis, dada la posibilidad de identificar de manera precoz pacientes que desarrollarán, en las próximas 24 a 48 horas de iniciado el cuadro infeccioso, una disfunción orgánica múltiple (DOM). Figura 1.

¿QUÉ ES LA PROCALCITONINA?

Es una prohormona, precursora de la calcitonina, que en condiciones fisiológicas se secreta por las células C en la glándula tiroidea, siendo los niveles séricos normales menores a 0.05 ng/mL. Sin embargo, en procesos infecciosos bacterianos este nivel aumenta atribuyéndose su producción a un origen extratiroideo (producción por macrófagos, monocitos, células neuroendocrinas del hígado, pulmones, intestino, adipositos, etc.) pero se desconoce el mecanismo que origina esta respuesta.

En general cualquier proceso inflamatorio eleva a la PCT, pero es en la infección bacteriana en la que se observan los mayores niveles, mucho más que en aquellas de causa viral. Y por otra parte los valores alcanzados se correlacionan también con el carácter local o sistémico y con la gravedad de la infección en sí.

Se menciona que el principal estímulo de la liberación de la procalcitonina es por las endotoxinas bacterianas, principalmente lipopolisacáridos (LPS). Pero existen otras toxas no infecciosas que estimulan su aparición, si bien en menor cuantía (enfermedades autoinmunes y neoplásicas, en recién nacidos, politraumatizados graves, pancreatitis) pero los niveles séricos no superan 1.5 ng/mL en general y muy raramente excede de los 5 ng/mL, ocurriendo un descenso a niveles normales entre las 24 a 48 horas si no se agrega un proceso infeccioso bacteriano.

En la actualidad no se conoce un papel específico de la PCT en el organismo, excepto servir como molécula precursora de la producción de calcitonina. Recientemente se ha encontrado evidencia que sugiere que la PCT es un mediador dañino en la respuesta a la sepsis.

La vida media de la PCT es de 20 a 24 horas, con alta estabilidad sérica, por lo que es ideal para su monitorización cada 24 horas en pacientes infectados y en aquellos con alto riesgo de desarrollo de infección (trasplantados, pancreatitis, etc.). En pacientes en los que se sospecha

una infección pero son paucisintomáticos, se podría realizar una monitorización más estrecha.

USO DE LA PROCALCITONINA

La indicación más importante de la medición de PCT es como marcador diagnóstico de infección bacteriana cuando está presente un SIRS, ya que diferencia el origen infeccioso bacteriano y además su elevación se correlaciona bien con el curso de la infección, logrando predecir la evolución a una disfunción orgánica múltiple. Su limitación es la menor elevación en infección bacteriana localizada.

Por otra parte, se ha documentado que en los pacientes con inmunosupresión o neutropenia no se ve afectada la elevación de la PCT secundaria a procesos infecciosos bacterianos.

Son múltiples las indicaciones para el uso de la PCT; a modo de ejemplo:

- Diagnóstico etiológico del SIRS:* bacteriano o no.
- Monitorización de la respuesta a la terapia con antibióticos.*
- Diagnóstico diferencial de enfermedades inflamatorias y fiebre de origen desconocido.*
- Predicción de la evolución de la infección bacteriana.* Especialmente su elevación persistente se ha correlacionado con mal pronóstico, fracaso terapéutico y eventual muerte.

Sin duda, en las unidades de terapia intensiva donde un número importante de pacientes presenta criterios de SIRS (pacientes politraumatizados graves, postoperatorios, pancreatitis, etc.) es difícil diferenciar cuando además cursa con un proceso infeccioso activo bacteriano, o no. Por otra parte, la sepsis severa es un síndrome de alta incidencia, llegando a casi un millón de casos anuales en EUA con una mortalidad que llega a aproximadamente 30%. La DOM es la principal causa de muerte y su manejo contribuye significativamente a los elevados costos hospitalarios. Se entiende el fenómeno infeccioso-séptico como un continuo con un momento clave ("de corte"), que es el inicio de DOM, con una gran diferencia pronóstica entre el paciente con foco infeccioso localizado, con mortalidad menor a 5%, y el que instala DOM, con mortalidad de 30 a 100%, dependiendo fundamentalmente del número de órganos en falla. A pesar del complejo

y costoso soporte vital y los antibióticos, la mortalidad de la sepsis no ha disminuido en los últimos quince años, por lo que un punto clave y controvertido es dónde y cuándo la intervención terapéutica puede ser beneficiosa. La ausencia hasta el momento de marcadores específicos y sobre todo precoces de infección puede ser en parte responsable de la tardía o incluso innecesaria terapia antibiótica (por otra parte muy costosa) en pacientes críticos infectológicos. Existe una clara necesidad de lograr procedimientos diagnósticos que puedan diferenciar sepsis de SIRS de causa no infecciosa.

Podemos considerar a la medición de PCT como una prueba diagnóstica complementaria de la sepsis-sepsis severa que ayuda a un pronto reconocimiento, y consiguiente tratamiento precoz, de esta grave patología. Su valor dependerá de la severidad del cuadro clínico y puede alcanzar valores tan elevados como entre 10 y 1000 ng/mL.

Fundamentalmente su uso no se restringe al paciente crítico o potencialmente crítico. A modo de ejemplo, las infecciones respiratorias son la causa más frecuente de prescripción de antimicrobianos en el nivel de atención primaria y en las puertas de emergencia, a pesar de la etiología principalmente viral de las mismas. En el paciente pediátrico es habitual que el médico tratante solicite un panel viral, además de una determinación de un biomarcador (en nuestro medio lo habitual es la PCR) antes de plantear un tratamiento antibiótico, no así en el adulto. Sin embargo, varios estudios a nivel internacional han demostrado la reducción en el uso de antibióticos que permite la determinación de la PCT y en función de la misma determinar el inicio o no de antibióticos, sin comprometer la evolución del paciente y apuntando a una política de uso racional de los mismos.

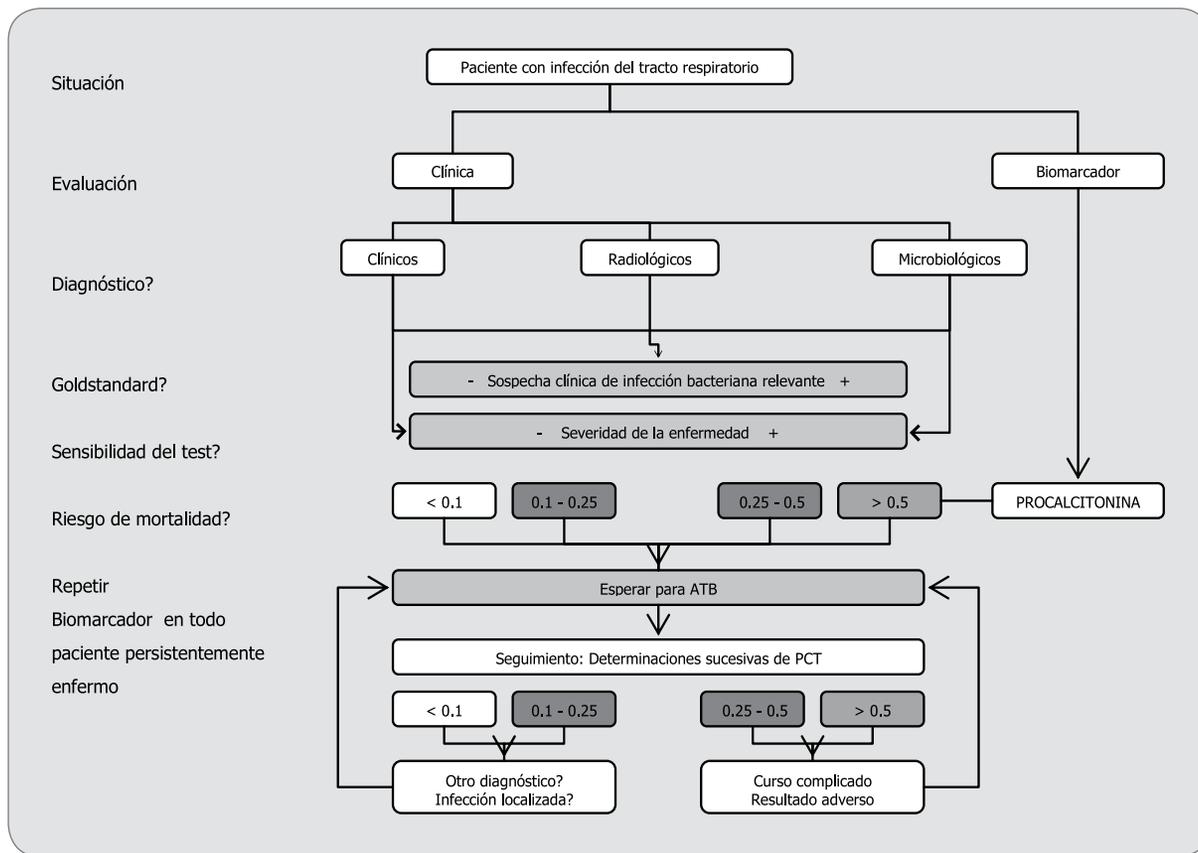
Está bien documentada su determinación para decidir el uso de antibióticos en el paciente con EPOC descompensada, guiado por los niveles de PCT séricos.

Se ha utilizado como marcador de severidad en cuadros de peritonitis secundaria y como guía diagnóstica de cuadros de dolor abdominal.

Puntualmente, la PCT ha demostrado además ser útil para ayudar a aclarar diagnósticos en varias situaciones clínicas: descartar la presencia de bacteriemia

Figura 2.

Algoritmo diagnóstico en pacientes con infecciones del tracto respiratorio bajo. Christian Mueller, Beat Müller, André P. Perruchoud Biomarkers: past, present and future. SWISS MED WKLY 2008 ; 138 (15 – 16): 22 5 – 22 9



Procalcitonina: marcador específico de infección bacteriana | Dra. Daniela Paciel, Dr. Julio Pontet, Dr. Julio Medina

en un paciente con fiebre, diagnosticar las neumonías bacterianas comunitarias y nosocomiales, diagnosticar infección bacteriana en pacientes con SIDA y predecir las complicaciones postoperatorias en general, entre otros.

MEDICIÓN DE PROCALCITONINA

Existen diferentes métodos que permiten medir procalcitonina sérica, ya sea para determinaciones semicuantitativas o cuantitativas. Concentraciones plasmáticas menores de 0,1 ng/mL son normales. Aunque aún no se conocen con exactitud los valores umbrales diagnósticos y pronósticos para cada tipo de infección, se considera que los valores superiores a 2 ng/mL indican la presencia de sepsis bacteriana severa y valores inferiores a 0,5 ng/mL descartan la sepsis, pero no un proceso infeccioso localizado. De todas formas, aún no están definidos los

puntos de corte para todos los procesos bacterianos y los mismos cambian según el sitio de infección, siendo elevados para pancreatitis sobreinfectadas (en el orden de 5 a 10 ng/ml), mayores en el caso de peritonitis secundaria (hasta 100 ng/ml) y bastante menores en el caso de infecciones respiratorias (entre 0.25 y 0.5 ng/ml para la traqueobronquitis y de 0.5 a 1 ng/ml para la neumonía aguda comunitaria) Figura 2. Pero la determinación seriada de la misma, cada 6, 12 o 24 horas, permite orientar el diagnóstico en cuadros poco claros, y con valores cercanos a los puntos de corte identificados.

También debe remarcar que existen algunas situaciones descritas en las que la PCT puede estar aumentada por causas no infecciosas (primeros días de un politrauma grave, cirugía mayor y prolongada, gran quemado, shock cardiogénico prolongado y severo). Sin embargo, el retorno a los niveles normales es rápido y un segundo aumento de

la PCT o valores persistentemente elevados deben siempre elevar la sospecha de complicación infecciosa en estos pacientes. Como cualquier dato paraclínico, los niveles de PCT deben ser interpretados siempre en el contexto clínico del paciente.

CONCLUSIONES

La procalcitonina se ha evaluado y ha demostrado ser un marcador específico de infección. Ayuda a distinguir la sepsis de otras causas de SIRS, a detectar infección bacteriana en los pacientes con fiebre sin foco, a determinar la etiología en la EPOC, a diferenciar cuadros abdominales infecciosos, a diferenciar entre infección y rechazo agudo en pacientes trasplantados, a diagnosticar neumonías nosocomiales —particularmente la neumonía asociada a la ventilación—, a diagnosticar precozmente sepsis y su evolución a DOM, a valorar la presen-

cia de infección en pacientes cursando postoperatorio y en los politraumatizados graves. Todo ello permite un uso racional de la antibioticoterapia ya sea para iniciarla como para suspenderla, en cada uno de los procesos mencionados. Es además un estudio de laboratorio cuyo resultado se puede obtener en 30 minutos por medio de técnicas sencillas y de bajo costo. Sin duda es una herramienta a ser utilizada tanto en beneficio del paciente crítico como del paciente no crítico, y una ayuda invaluable para todos los profesionales.

Bibliografía

- Levy, M.M., et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003. 31(4): p. 1250-6.
- Angus, D.C., et al., Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001. 29(7): p. 1303-10.
- Bochud, P.-Y.C., T., Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ*, 2003. 326(7383): p. 262-266.
- Baue, A.E., Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? *Shock*, 1998. 10(2): p. 79-89.
- Balc, I.C., et al., Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care*, 2003. 7(1): p. 85-90.
- Brunkhorst, F.W., K; Forycki, F; Brunkhorst, F., Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med*, 2000. 26: p. 14815211.
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J. Diagnostic value of Procalcitonin, Interleukin-6 and Interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402.
- Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R : Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28(4): 977-983.
- Marx G et al. Predictive value of procalcitonin and IL-6 for postoperative sepsis. *Critical Care Volumen 9 Suppl 1*, 2005 25th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Belgium, 21-25 March 2005
- Nylen ES, Whang KT, White JC: Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-1006.
- American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Med Consensus Conference, Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*, 1992. 20: p. 864-874.
- Correa H, Bagnulo H.: Sepsis: concepto, clasificación, diagnóstico y tratamiento. En: Artucio H, Correa H, Mazza N y col. *Medicina Intensiva*, Tomo I. Librería Médica Editorial. Montevideo, p. 301-435. 1988.
- Morales Muñoz et al. Procalcitonina en el diagnóstico temprano de sepsis *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2006;20(2):57-64
- Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, Périat P, Bucher HC, Christ-Crain M Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care *Arch Intern Med*. 2008 Oct 13;168(18):2000-7; discussion 2007-8
- Stolz D, Tamm M..Discriminate use of antibiotics for exacerbation of COPD *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Mar;15(2):126-32
- Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, Huber P, Müller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007 Jan;131(1):9-19
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004 Feb 21;363(9409):600-7.
- Christian Mueller, Beat Müller, André P. Perruchoud Biomarkers: past, present, and future. *SWISS MED WKLY* 2008; 138 (15 - 16) : 225 - 229.
- Viñas Trullen X, Rodríguez López R, Porta Pi S, Salazar Terceros D, Macarulla Sanz E, Besora Canal P, Alvarez Tellez F, Iglesias Castro C, Feliu Palá X Prospective study of procalcitonin as a diagnostic marker of the severity of secondary peritonitis. *Cir Esp*. 2009 Jul;86(1):24-8. Epub 2009 May 28.
- Kisacik B, Kalyoncu U, Erol MF, Karadag O, Yildiz M, Akdogan A, Kaptanoglu B, Hayran M, Ureten K, Ertenli I, Kiraz S, Calguneri M. Accurate diagnosis of acute abdomen in FMF and acute appendicitis patients: how can we use procalcitonin? *Clin Rheumatol*. 2007 Dec;26(12):2059-62. Epub 2007 Apr 6.
- Chakhunashvili L, Inasaridze A, Svanidze S, Samkharadze J, Chkhaidze I. Procalcitonin as the biomarker of inflammation in diagnostics of pediatric appendicular peritonitis and for the prognosis of early postoperative complications. *Georgian Med News*. 2005 Dec;(129):78-81

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.dccmedicina.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.clitoea.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 CIRUGANOS 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

Cátedra de Enfermedades Infecciosas
Departamento Clínico de Medicina.
Facultad de Medicina, UdelaR
Carta Infectológica en la web:
www.dccmedicina.edu.uy
www.gramonbago.com.uy

Edición: dedos.uy@gmail.com
Impresión: Monteverde. Montevideo, Uruguay
Comisión del Papel
Depósito legal: 350 414/09

Se permite la reproducción parcial siempre que lo autoricen los autores, se envíe copia de lo publicado a la Cátedra de Enfermedades Infecciosas y se cite la fuente.

Eventos Científicos en Infectología



○ **2^{da} Jornada de Infecciones Emergentes de Interés en Humanos y Animales**
Organizan:
Catedra de Patología Aviar, Facultad de Veterinaria; Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina
Sala de Conferencias del Instituto de Higiene. Piso 2
Martes 29 de setiembre de 2009, 14 a 18 hs.

○ **49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)**
San Francisco, CA.
Setiembre 12–15, 2009.
www.icaac.com

○ **1^{er} Congreso Uruguayo de Infectología**
Sheraton Montevideo.
Octubre 2–3, 2009.
infectologos.sidu@gmail.com

○ **47th Annual Meeting of The Infectious Diseases Society of America (IDSA)**
Philadelphia
29 octubre – 1^o noviembre, 2009.
www.idsa.com

○ **14th International Congress on Infectious Diseases**
Organiza: ISID
Miami, U.S. Marzo 9–12, 2010
Deadline para envío de abstracts:
Noviembre 1, 2009



XV Congreso Panamericano de Infectología
Organiza: Asociación Panamericana de Infectología en asociación con Sociedad Iberoamericana de Infectología (SIAI) y SIDU (Sociedad de Infectología del Uruguay).
Conrad Resort & Casino. Punta del Este, 7 a 11 de abril de 2011
Información preliminar:
www.apiuruguay.com