

CONSENSO SOBRE ENFERMEDADES INFECCIOSAS REGIONALES EN LA ARGENTINA

Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría- Comité Nacional de Infectología

Año 2012-13

Coordinación General: Dr. Héctor Abate

Secretaria del Comité Nacional de Infectología: Dra. Ana Ceballos

Prosecretaria del Comité Nacional de Infectología: Dra. Carlota Russ

Coordinadores:

A) ENFERMEDADES ZOONOTICAS PARASITARIAS

-Hidatidosis

Coordinadores: Dra. Luciana Bellone (Usuahia)

Dr. Pablo Melonari (Mendoza)

-Triquinosis

Coordinadores: Dra. Alicia Aletti (Rosario)

Dr. Juan Carlos Beltramino (Santa Fe)

B) ENFERMEDADES ZOONOTICAS VIRALES

-Rabia

Coordinadores: Dra Miriam Bruno (Bs As)

Dr. Alfredo Martín Caruso (Jujuy)

-Hantavirus

Coordinadores: Dra. Elizabeth Bogdanowicz (BsAs)

Dra. Rosana Corazza (BsAs)

C) ENFERMEDADES ZOONOTICAS BACTERIANAS

-Brucelosis

Coordinadores: Dra. Andrea Falaschi (Mendoza)

Dra. Ana Maria Rosáenz (Mendoza)

-Leptospirosis

Coordinadores: Dra. Alicia Aletti (Rosario)

Dr. Juan Carlos Beltramino (Santa Fe)

D) ENFERMEDADES PARASITARIAS TRANSMITIDAS POR VECTORES

-Chagas

Coordinadores : Dr. Jaime Altcheh (BsAs)

Dra. Liliana Asis (Córdoba)

-Paludismo

Coordinadores : Dra. Andrea Gajo Gané (Corrientes)

Dra. Claudia Vratnica (Corrientes)

-Leishmaniasis

Coordinadores : Dra Sandra Elena Morinigo (Chaco)

E) ENFERMEDADES VIRALES TRANSMITIDAS POR VECTORES (FLAVIVIRUS)

-Encefalitis de San Louis y West Nile Coordinadores: Dra. Miriam Calvari (Córdoba)

Dra. Maria Silvia Maurizio (Córdoba)

-Fiebre Amarilla

Coordinadores : Dra. Andrea Gajo Gané (Corrientes)

Dra. Claudia Vratnica (Corrientes)

-Dengue

Coordinadores :Dra. Cristina Euliarte (Chaco)

F) COCCIDIOIDOMICOSIS

Coordinadores:Dr. Alejandro Santillán Iturres (Catamarca)

Dra. Patricia Carrizo Herrera (Catamarca)

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

Comisión Directiva (2011-2013)

Presidente	Dr. Gustavo Cardigni
Vicepresidenta 1ro.	Dra. Angela Gentile
Vicepresidente 2do.	Dr. Jorge L. Cabana
Secretaria General	Dra. Stella Maris Gil
Tesorero	Dr. Omar L. Tabacco
Pro-tesorero	Dr. Walter O. Joaquin
Secretario de Educación Continua	Dr. Juan C. Vassallo
Secretario de Actas y Reglamentos	Dr. Guillermo T. Newkirk
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dra. Nélida C. Valdata
Secretaria de Regiones, Filiales y Delegaciones	Dra. Claudia M. Palladino
Secretaria de Subcomision, Comités y Grupos de trabajo	Dra. Mirta G. Garategaray
Secretaria de Medios y Relaciones Comunitarias	Dra. Roxana Martinitto
Vocal 1ra.	Dr. Daniel R. Miranda
Vocal 2do.	Dra. María E. Cobas
Vocal 3ra.	Dra. Mariana Rodríguez Ponte
Coordinación Técnica	Dra. Adriana G. Afazani

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA

Comité Nacional de Infectología (2012-2013)

Secretaria:	Dra. Ceballos, Ana
Prosecretaria:	Dra. Russ, Carlota Judit
Vocales Titulares:	Dr. Abate, Héctor José
	Dra. Bruno, Miriam Edith
	Dra. Ensinck, Gabriela Nidia
Vocales Suplentes:	Dr. Cancellara, Aldo Daniel
	Dra. Gregorio, Gabriela Lidia
	Dr. Ruvinsky, Raúl Oscar

INDICE.

Introducción.....	5
Hidatidosis.....	8
Triquinosis.....	39
Rabia.....	64
Hantavirus.....	103
Brucelosis.....	138
Leptospirosis.....	172
Chagas.....	222
Paludismo.....	256
Leishmaniasis.....	286
Encefalitis de San Louis y West Nile.....	346
Fiebre Amarilla.....	375
Dengue.....	409
Coccidioidomycosis	441

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista infectológico, uno de los problemas más importantes en los países de América Latina, se relaciona con las enfermedades regionales, emergentes y re-emergentes.

Múltiples factores inciden sobre esta realidad como son los cambios ecológicos, anomalías climáticas; cambios demográficos y comportamientos humanos, transporte y comercio, migración de poblaciones, tecnología e industria y en algunas circunstancias, falta o disminución de inversiones en Salud Pública como consecuencia de la recesión económica o la necesidad de desviar fondos a otros problemas apremiantes.

Las poblaciones humanas han crecido en las grandes urbes lo que hace que muchas personas no tengan una vivienda adecuada, carentes de saneamiento o agua potable, además de vivir en hacinamiento. Las migraciones crecientes desde zonas rurales cambian patrones epidemiológicos tradicionales, como en el caso de la enfermedad de Chagas. También la acumulación de recipientes que favorecen la proliferación de vectores, como el mosquito, que favorece la aparición de casos de Dengue.

Enfermedades como Brucelosis o Leptospirosis, no solo son un problema en Salud Pública por afectar a los humanos, sobre todo en los que desarrollan tareas rurales, sino también por involucrar al ganado, con las consiguientes consecuencias de pérdidas económicas. Además, Leptospirosis cobra un valor relevante como causa de brotes en situaciones de catástrofe como inundaciones.

Brotes de Triquinosis, enfermedad zoonótica parasitaria, están fundamentalmente relacionados al faenamiento clandestino de cerdos y a la elaboración de embutidos caseros. El control veterinario estricto de los animales involucrados, al igual que en Hidatidosis, disminuiría drásticamente estas enfermedades.

Otras situaciones como Rabia o Paludismo mostraron cambios importantes en el número de casos notificados, desde las primeras décadas del siglo XX a la actualidad, gracias a la implementación de acciones de control. Si bien el último caso de rabia humana fue en el 2008, en Jujuy, persiste todavía rabia canina y en el murciélago, en algunas regiones del país, especialmente en las provincias del norte.

Cuando uno analiza el mapa epidemiológico de Argentina observa que un número importante de provincias, sobre todo del centro y norte del país, están afectadas por varias de estas enfermedades regionales y algunas, como es el caso de Catamarca, registra, además, el mayor número de casos documentados de Coccidioiodomicosis, considerándose una re-emergencia de esta enfermedad micótica, favorecida por los suelos arenosos y secos de la región precordillerana. También es el caso de Misiones y Corrientes con relación a Leishmaniasis visceral.

Las provincias limítrofes con Brasil, Paraguay y Bolivia concentran el mayor número de casos de Fiebre Amarilla y en el caso de Córdoba el primer brote, en el verano de 2005 de otro Flavivirus responsable de encefalitis como el virus de St. Louis.

Ante esta realidad y teniendo en cuenta que para lograr el control de las enfermedades regionales se deben fortalecer las bases científica, para un mejor conocimiento de las patologías, y adecuar las acciones en salud pública, el Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría, decidió convocar a un grupo de especialistas a trabajar en este tema, fortaleciendo el trabajo conjunto con las

distintas sociedades científicas, instituciones relacionadas a la salud, universidades y autoridades gubernamentales. Los datos que aportaron tuvieron la mejor evidencia clínica disponible y grado de recomendación, basados en estudios publicados en revistas prestigiosas, indexadas, especialmente latinoamericanas y en datos epidemiológicos oficiales del país, América Latina y el mundo.

Un punto no menos importante fue promover la vida saludable para las personas en riesgo, a través de la educación y toma de conciencia sobre la responsabilidad individual y comunitaria en la aplicación de medidas preventivas. Para ello, se elaboró al final de cada documento, un folleto dirigido a la comunidad, para ser utilizados por los profesionales en sus consultorios u otras actividades comunales.

Los objetivos que nos propusimos fueron:

- 1-Conocer los aspectos fundamentales de las enfermedades regionales y su impacto en las distintas áreas del país, según los diferentes escenarios.
- 2-Identificar las debilidades y fortalezas a la hora de diagnosticar y tratar estas patologías, de acuerdo a la realidad de cada provincia.
- 3-Consolidar las diversas estrategias de prevención utilizadas para disminuir la morbi-mortalidad por estas enfermedades.
- 4-Elaborar un documento técnico para ser publicado por la Sociedad Argentina de Pediatría, que incluya recomendaciones para la comunidad.

El esfuerzo ha sido importante, pero también los resultados. Esperamos que el objetivo propuesto por el Comité de Infectología sea de utilidad en la práctica diaria.

HIDATIDOSIS

Coordinadores: Dr. Pablo Melonari* - Dra. Luciana Bellone**

Colaboradores: Dres: Héctor Laplume***, Marisa Olguín*, Andrés Román****, Liliana Calanni****, Daniel Calfunao****, Daniel Correa****, Luciana Moya****, Matías Palacios****, Juan Lamot****, Javier Sanchez****, Paola Titani*****.

*Hospital Pediátrico Dr. H. Notti, Mza. SAP

** Hospital Regional de Ushuaia. SAP

***Hospital Posadas. SADI

**** Hospital Provincial Neuquén “Dr. Castro Rendón”

***** Clínica Pasteur, Neuquén.

a) Magnitud del problema a nivel mundial

La hidatidosis o Equinococosis quística (EQ) es un importante problema de salud pública por ser una enfermedad endémica, especialmente en regiones con actividad ganadera de ovinos y caprinos. Existen cuatro especies del género *Echinococcus* (*E*): *multilocularis*, *oligarthus*, *vogeli* y *granulosus*. El *E.granulosus* se halla en todo el mundo, con zonas altamente endémicas concentradas en el noreste de África, Sudamérica y Eurasia. La infección por *E.multilocularis* se ha encontrado en el sur de Alemania, Suiza, Tirol, Rusia, Canadá, Estados Unidos, China y Japón, también en Uruguay y Argentina. La coinfección humana con *E.granulosus* y *E.multilocularis* es infrecuente, aunque estas dos especies son coendémicas, especialmente en el noroeste de la República Popular de China.

b) Situación epidemiológica en América Latina

América del Sur registra niveles endémicos en Argentina, Chile, Uruguay, sur de Brasil y las regiones montañosas de Perú y Bolivia. *E.vogeli* y *E.oligarthus* se encuentran en Centroamérica y en la zona oeste de América del Sur.

c) Situación epidemiológica en Argentina

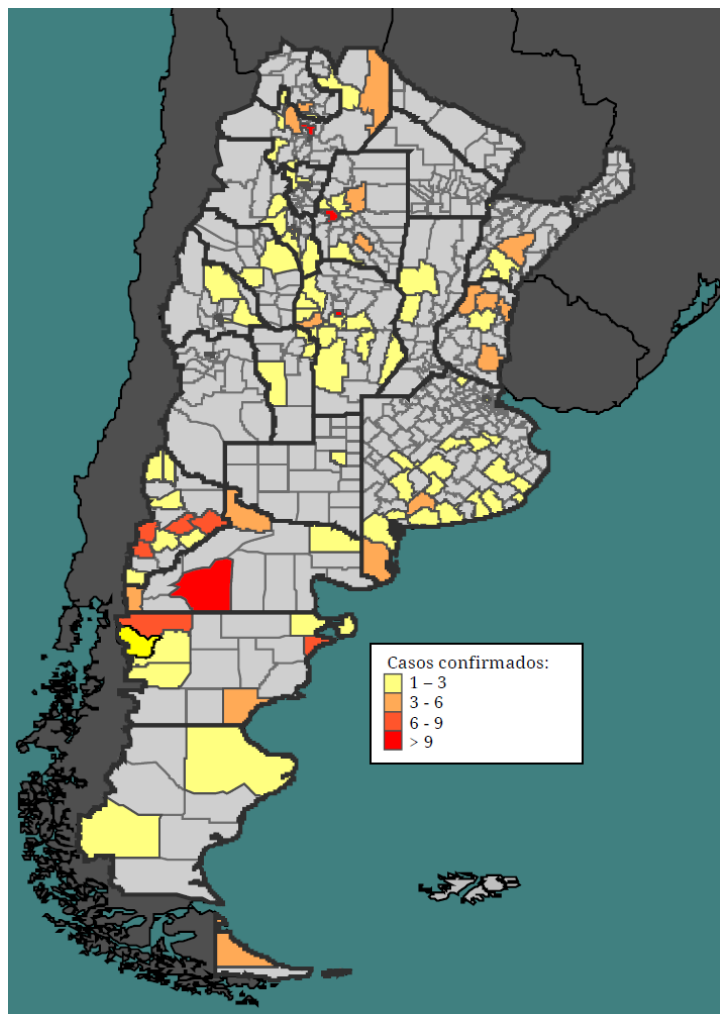
La EQ está difundida en todo el territorio nacional. Se distinguen seis "áreas endémicas mayores", donde se producen la mayoría de los casos:

- *Área Patagónica*: Tierra del Fuego, Santa Cruz, Chubut, Río Negro y Neuquén.
- *Área de la Pampa Húmeda*: Buenos Aires, sur de Santa Fe y Córdoba.
- *Área Mesopotámica*: Corrientes (sur del río Corrientes), norte de Entre Ríos hasta el eje de La Paz, Federal y Concordia.
- *Área Cuyana*: Mendoza y oeste de San Juan.
- *Área del Alta Montaña del Noroeste*: Tucumán, Salta, Jujuy.
- *Noroeste de Catamarca*.

La diversidad geográfica y climática de las áreas, ratifica que *Echinococcus granulosus* es un parásito versátil que se adapta a condiciones muy disímiles de vida, lo que se demuestra en la distribución de los casos confirmados en Argentina.(fig 1)

Figura 1: Distribución de casos confirmados de Hidatidosis por regiones. SE 1-46.

Argentina 2012



Fuente: SNVS (C2 y SIVILA).

Hidatidosis
Casos Acumulados hasta la 27ª semana epidemiológica
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2012 - 2013

PROVINCIA	2012		2013		Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 CONF.
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.		
Total Notificado CABA	28	25	21	21	-7	-4
Buenos Aires	44	30	42	28	-4,54%	-6,66%
Córdoba	30	20	9	5	-21	-15
Entre Ríos	17	10	9	5	-8	-5
Santa Fe	20	1	25	3	5	2
Centro	139	86	106	62	-23,7%	-27,9%
La Rioja	4	4	0	0	-4	-4
Mendoza	22	2	34	1	54,54%	-1
San Juan	13	7	11	6	-2	-1
San Luis	5	3	7	1	2	-2
Cuyo	44	16	52	8	18,18%	-8
Corrientes	7	7	4	2	-3	-5
Chaco	6	1	1	1	-5	0
Formosa	4	0	0	0	-4	0
Misiones	2	0	0	0	-2	0
NEA	19	8	5	3	-14	-5
Catamarca	10	9	0	0	-10	-9
Jujuy	5	3	5	2	0	-1
Salta	16	16	26	23	10	7
Santiago del Estero	15	15	17	14	2	-1
Tucumán	9	7	16	16	7	9
NOA	55	50	64	55	16,36%	10%
Chubut	30	29	10	8	-20	-21
La Pampa	11	3	14	0	3	-3
Neuquén	25	25	23	20	-2	-5
Río Negro	48	48	6	5	-87,5%	-89,5%
Santa Cruz	6	3	4	1	-2	-2
Tierra del Fuego	6	5	14	7	8	2
Sur	126	113	71	41	-43,6%	-63,7%
Total PAIS ARGENTINA	383	273	298	169	-22,1%	-38,0%

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS -C2/SIVILA

La tasa de letalidad es para todo el país en el período 1.987-2.005, del 4.4%.

d) Características de la enfermedad

La EQ es una zoonosis parasitaria producida por la larva de *Echinococcus granulosus*, un pequeño céstode de la familia *Taenida*,e que se desarrolla en el intestino de los cánidos domésticos y silvestres (zorros, liebres), siendo el perro el de mayor importancia epidemiológica para la infección humana. En el ser humano se manifiesta con formación de quistes en distintos órganos, preferentemente en hígado y pulmón. En las

áreas endémicas, la infección se produce entre los 2 y 5 años de edad y se afectan por igual ambos sexos. Muchas veces el diagnóstico se hace en edades adultas (45-65 años).

La cantidad de niños en riesgo de contraer la infección ronda los 408.083, en 20 jurisdicciones provinciales, estimándose que cada año se incorpora una cohorte de 70.911 susceptibles.

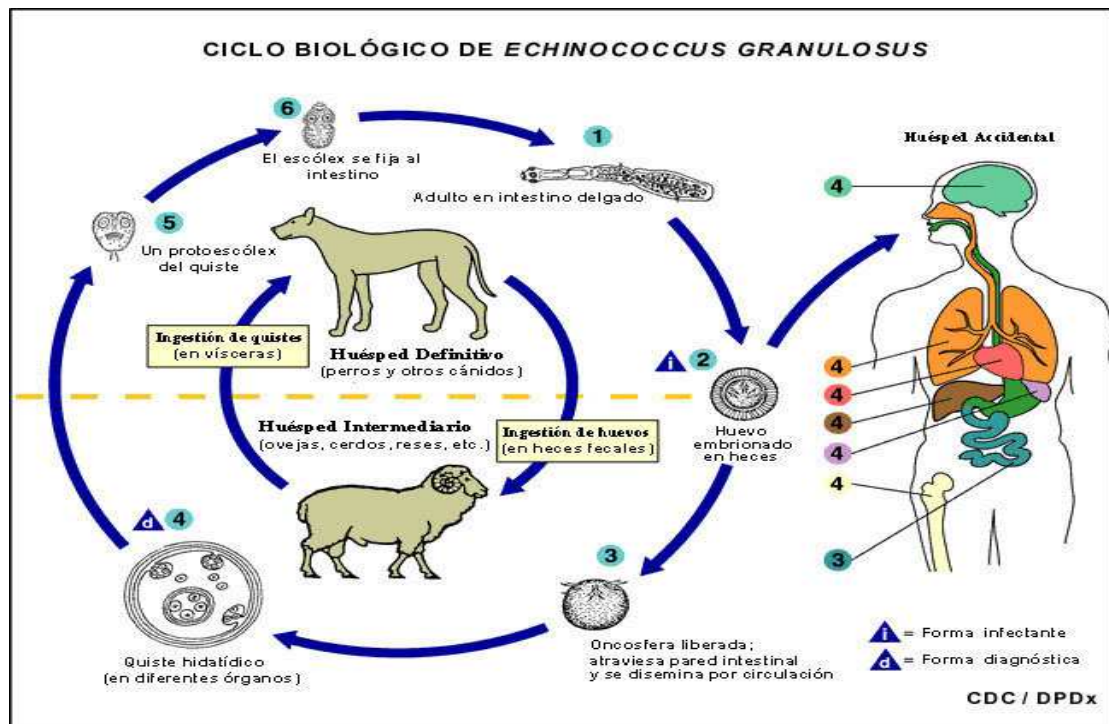
e) Agente etiológico

EQ es un cestode hermafrodita de 3-7 mm de longitud por 0,6 mm de ancho, de color blanco, constituido por 3-4 segmentos e integrado por una cabeza o escólex, un cuello y 3 estróbilos o proglótides. El escólex está provisto de 4 ventosas y una doble corona de ganchos para su fijación (25 a 50 elementos). Cada proglótide es una unidad reproductiva que origina huevos fértiles, siendo el último el único capaz de madurar y contener entre 500-1.000 huevos embrionados, que son eliminados periódicamente con la materia fecal (cada 45-55 días). Estos huevos son diseminados por el viento (hasta 180 metros) y por insectos coprófagos (hasta un radio de 30.000 hectáreas) contaminando grandes extensiones de campo, agua de arroyos, pozos de agua, verduras, etc., pudiendo también permanecer adheridos en los pelos del hocico y ano del perro. Los huevos son muy resistentes a las condiciones climáticas y pueden permanecer viables, hasta un año, a temperaturas entre 4 y 15°C. Son sensibles a la desecación y mueren en 4 días con humedad ambiente de 0% y en 5 días a una temperatura de 60°C.

f) Mecanismos de transmisión

El hombre ingiere accidentalmente los huevos del parásito (eliminado en la materia fecal de los perros) a través de las manos, hábitos de pica, geofagia, ingesta de verduras mal lavadas o por contacto estrecho con el animal. Este es el motivo por el cual en la niñez se adquiere con más frecuencia la infección.

El huevo ingerido por el hospedador intermedio (ganado, hombre), eclosiona al llegar al intestino delgado y libera el embrión hexacanto que a través de las vellosidades intestinales, pasa a la circulación linfohemática y se aloja en los tejidos (principalmente hepático y pulmonar) donde forma una o varias hidátides (metacestode o segundo estado larval).



Fuente: www.dpd.cdc.gov/dpdx

En los capilares hepáticos y pulmonares los embriones se muestran como una masa multinucleada rodeada de leucocitos. A las 6 hs tiene el aspecto de un nódulo de aproximadamente 200 micrones de diámetro, a las 72 hs la larva alcanza un tamaño de 20 micrones y presenta vacuolización central y a la semana esta formación parasitaria, llamada hidátide, alcanza los 60-70 micrones. El desarrollo de la hidátide es lento, crece 1 mm por mes.

El órgano parasitado desarrolla alrededor de la hidátide una envoltura de tejido conectivo llamada adventicia, constituyendo ambas el quiste hidatídico.

El quiste contiene líquido y estructuras llamadas protoescólices, que al ser ingeridas por el perro u otro carnívoro, darán origen a nuevas tenias adultas, reiniciándose el ciclo. Este ciclo se perpetúa a través de dos situaciones: la faena domiciliaria de animales para la obtención de carne y la alimentación de los perros con vísceras crudas.

Estructura del quiste hidatídico



Fuente: Hidatidosis: Guía para el equipo de salud. Ministerio de Salud de la Nación

g) Factores de riesgo

La EQ afecta principalmente a los habitantes de zonas urbano-rurales. Los principales factores de riesgo son: cría de lanares asociada a la tenencia de gran número de perros, al hábito de faenar ovinos adultos para consumo propio y la alimentación del perro con vísceras.

h) Cuadro clínico

En pediatría la mayoría de los casos son asintomáticos.

h.1. Periodo de incubación

El periodo de incubación es muy prolongado extendiéndose hasta la aparición de los síntomas. Es el tiempo que requiere el parásito para aumentar de unos pocos milímetros hasta cerca de 10 cm. de diámetro.

En un estudio de prevalencia realizado en Kenia con ultrasonografía, sobre 66 pacientes con Hidatidosis por *E. granulosus*, se observó que los quistes hepáticos crecían con distinta velocidad, dividiéndose en tres grupos: 30% de crecimiento lento (1 a 5 mm/año), 43% moderado (6 a 15 mm/año) y 11% rápido (31 a 165 mm/año), el 16% restante no creció o se colapsó.

h.2. Período de estado

No existen síntomas patognomónicos de la enfermedad. Los síntomas están relacionados con: localización, tamaño y vitalidad del quiste, reacciones tóxicas y presencia de complicaciones (rotura, obstrucción o sobreinfección).

La localización más frecuente de los quistes son: hígado (67-89%) y pulmón (10-15%). Menos frecuente en bazo (1-3%), riñón (1,5-2%), peritoneo (3-5%) y cerebro (2%). Muy poco frecuentes en páncreas, hueso, corazón y órbitas.

Se describen tres tipos de síndromes, según el órgano afectado: síndrome local, regional y general.

Signos y Síntomas de la Echinococcosis quística en el hombre. Parasitología, INEI, ANLIS
"Dr. Carlos G. Malbrán". 2007

Momentos clínicos	Órgano sistema afectado	Signos y síntomas
Síndrome local	Cavidad abdominal Sistema osteoarticular Cuello	Tumor palpable, redondeado, superficie lisa, sensación gravativa o de peso
Síndrome regional	Hígado	Tumor, hepatomegalia, ictericia, dolor, colestasis, ruptura del quiste, siembra peritoneal, peritonitis biliar, fístula biliar, absceso hepático, cólico biliar, colangitis, pancreatitis, hipertensión portal, ascitis. Compresión o trombosis de la cava inferior, calcificación o infección de la adventicia, eosinofilia. Compresiones y desplazamientos del árbol urinario, desplazamientos del duodeno, yeyuno, íleon e intestino grueso, lesiones por tránsito hepatopulmonar.
	Pulmón	Tumor (radiológico), dolor, tos crónica, expectoración, disnea, fiebre, hemoptisis. Pleuritis, neumotórax, bronquiectasias, absceso de pulmón, vómica, anafilaxia, asma, eosinofilia.
	Músculos periféricos	Tumor, dolor.
	Huesos (largos y anchos)	Sucesión de tumores sin membrana laminar en la medular del hueso, dolor, fragilidad ósea, fracturas patológicas, fístulas a piel, dificultad para la motilidad, eosinofilia.
	Sistema Nervioso central	Dolor gravativo, síntomas neurológicos, tumor por TAC o RNM, convulsiones.
	Bazo	Tumor, dolor, esplenomegalia, desplazamientos del colon transverso
Síndrome General		Tumor, dolor, salida de líquido hidatídico (tumor filtrante, ruptura del quiste), desplazamiento de órganos, prurito, urticaria, asma, edema, hipotensión, cefalea.

Hidatidosis hepática

La localización más frecuente es en el lóbulo derecho, de ubicación central. En el 80% de los casos hay un solo quiste.

Los síntomas suelen aparecer varios años después de la infección y manifestarse con dolor hepático o epigástrico, intolerancia a alimentos grasos, crisis urticariana recidivante y eosinofilia. Posteriormente hepatomegalia y masa tumoral palpable que, por fenómeno de compresión, puede perforar conducto biliar y vasos sanguíneos.

El quiste puede evolucionar a la calcificación o puede eliminarse por las vías biliares hacia el intestino. Puede infectarse por vía endógena o exógena, a través de la lesión de la cutícula. El quiste abscedado puede romperse y verter su contenido al peritoneo, pudiendo provocar peritonitis o pio-coleperitoneo, cuadro grave que puede originar shock anafiláctico. También siembra metastásica secundaria en vía biliar, venas o arterias, estómago y pared abdominal.

Hidatidosis pulmonar

Más frecuente en la periferia de la base pulmonar derecha. A diferencia de los hepáticos, son estériles, ya que carecen de vesículas hijas. Su ruptura es frecuente debido a una adventicia más delgada. Generalmente uniloculares. Menos frecuente quistes múltiples, bilaterales.

Los síntomas aparecen cuando el quiste alcanza un tamaño de 5 cm .Presentan tos seca, disnea, hemoptisis, bronquitis, con pleuresía seca o con derrame.

Puede romperse espontáneamente a un bronquio y provocar una vómica hidatídica, caracterizada por expulsión de agua clara salada, con vesículas hijas y membrana cuticular, que al examen microscópico puede mostrar escólices y ganchos. Si el quiste se rompe en la cavidad pleural, existe el riesgo de un shock anafiláctico en forma inmediata y/o la siembra en pleura, neumotórax hidatídico (presencia de nivel aéreo), o sobreinfectarse y producir un pnoneumotórax. Si se rompe hacia venas y arterias provoca metástasis hidatídica.

La calcificación de los quistes de pulmón es infrecuente.

Hidatidosis peritoneal

Generalmente son secundarios a la rotura de un quiste primario. Esta localización permite al quiste crecer libremente, alcanzando grandes dimensiones y simular ascitis, quiste de ovario u otros tumores abdominales.

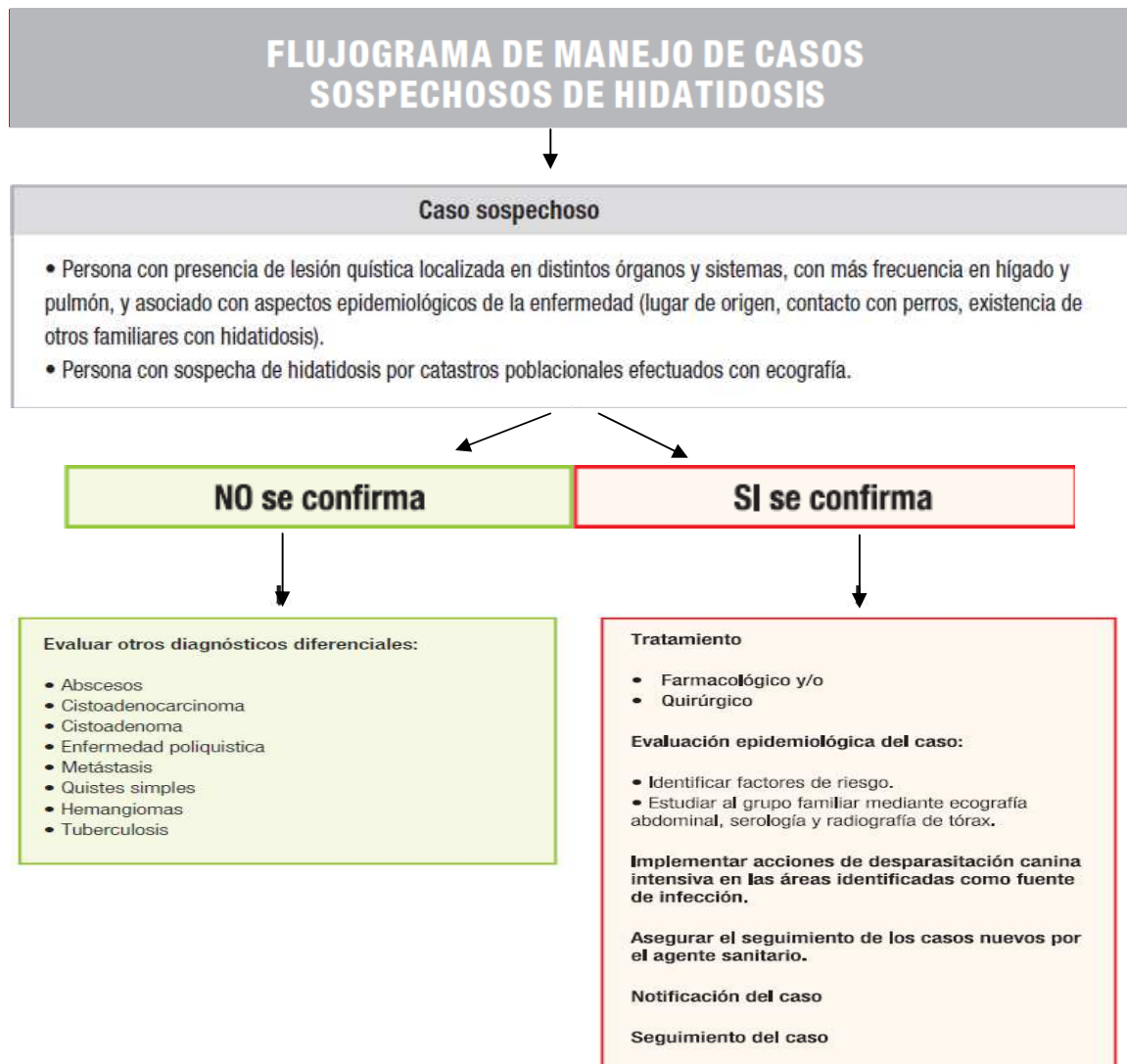
Hueso: en esta localización carece de adventicia, lo cual favorece su crecimiento. Pueden producirse fracturas patológicas, osteólisis y trastornos motores-sensitivos.

Cerebro: el quiste crece rápidamente en niños, dando signos de hipertensión endocraneana, crisis convulsivas, alteraciones en el campo visual y signos focales.

Ojos: puede producir protrusión bulbar y ptosis.

i) Métodos diagnósticos

El diagnóstico precoz y oportuno es importante ya que permite controlar y tratar al paciente en forma adecuada. Por ello, es importante la sospecha clínica ante la presencia de un tumor quístico (único o múltiple), imagen ecográfica sospechosa en catastros poblacionales y antecedentes epidemiológicos.



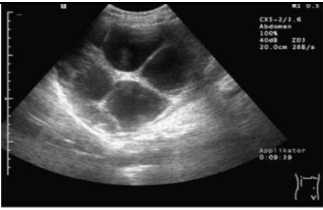
Diagnóstico por imágenes:

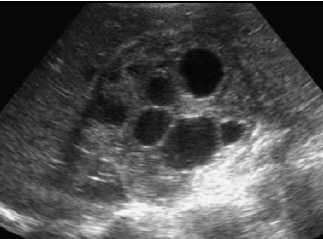
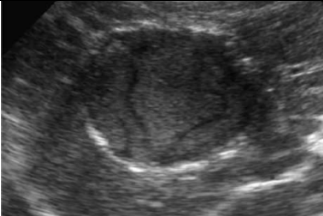
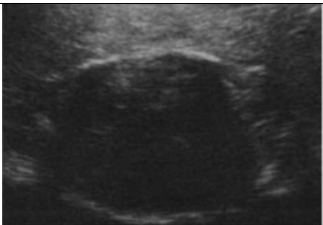
- Ecografía: método diagnóstico de mayor sensibilidad (100 %) y

Especificidad (95,6%), tanto en pacientes sintomáticos como en portadores asintomáticos. Puede observarse: presencia de vesículas aisladas, vesículas hijas múltiples, observación del “nevado” de la arenilla hidatídica al mover bruscamente al paciente 180 grados, aparición de membranas desprendidas y pared del quiste hidatídico de mayor espesor que en quistes serosos simples o en la enfermedad poliquística.

Hay 2 clasificaciones ecográficas para caracterizar el tipo de quiste: Gharbi y OMS. Esta última agrega dos puntos: quistes con vesículas hijas y matriz sólida (CE3B) y la agrupación de los quistes de acuerdo a su actividad biológica en 3 grupos: activos: (CE1 y 2), transicional (CE3) e inactivo (CE4 y 5).

Clasificación ultrasonografica

Gharbi 1981	OMS	Imagen	Descripción	Estado
TIPO 1	CE 1		Unilocular Hialino Signo doble línea	Activo
TIPO 3	CE 2		Multivesicular (vesículas hijas) panel	Activo

TIPO 2	CE 3A		Membranas desprendidas o seltas (signo del camalote)	Transicional
TIPO 3	CE 3B		Quistes hijos en una matriz solida	Transicional
TIPO 4	CE 4		Quistes con contenido heterogéneo Predominio solido	Inactivo
TIPO 5	CE 5		Solido con pared calcificada	Inactivo

Fuente: Guía provincial para el manejo de la hidatidosis hepática Neuquén. 2012

- Radiografía de tórax: técnica de elección para pacientes sintomáticos,

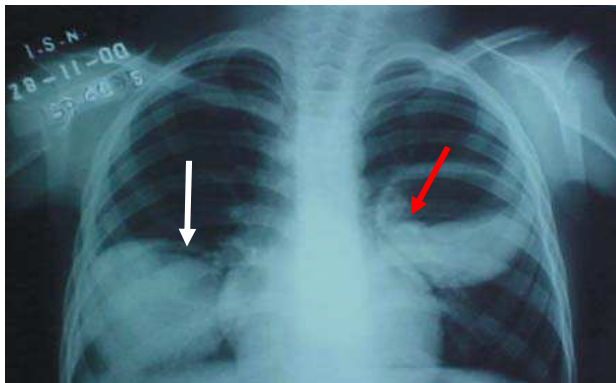
portadores asintomáticos y control de tratamiento. Cuando el quiste se complica, se

pueden observar los siguientes signos:

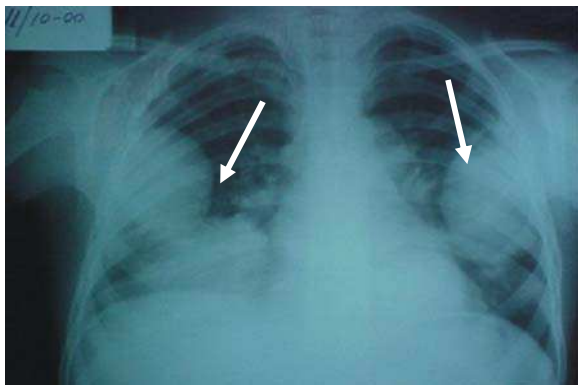
-Signo del menisco (flecha blanca en la Rx de tórax): aire entre el ecto y endoquiste produciendo una sombra radiolúcida.

-Signo del camalote (flecha roja en Rx de tórax): representado por la membrana colapsada del endoquiste flotando en la parte superior del mismo.

-Signo del doble arco: muestra ectoquiste y pared deformada del endoquiste.



Quistes hidatídicos múltiples, de localización bilateral.



También pueden observarse desplazamientos del diafragma en los quistes hepáticos, deformidad de la silueta cardíaca por quistes endoluminales, derrame pleural, neumotórax por rotura del quiste hacia la pleura y quistes subcostales.

Quiste hidatídico complicado



- Tomografía Computada (TAC): de utilidad en caso de dificultad diagnóstica

con ecografía o Rx. Puede detectar quistes más pequeños (< 1 cm de diámetro), del sistema nervioso central (de elección) y para estudios pre-quirúrgicos en quistes complicados. En cerebro se visualiza un quiste de paredes adelgazadas, que no refuerza con el contraste, sin edema perilesional y que desplaza estructuras adyacentes. Mejora la sospecha cuando existen calcificaciones o septos.

- Resonancia Magnética Nuclear (RMN): indicada en localizaciones como SNC, ya que permite demostrar cambios vasculares intra y extraparenquimatosos. Además contribuye a demostrar las relaciones con los grandes vasos, vía biliar y pancreática.

Diagnóstico por laboratorio:

- Método directo: examen en fresco de las piezas quirúrgicas o conservadas en formol. De esputo, orina, LCR, vesículas hijas, escólices o ganchos
- Método indirecto o serológico:

Hemoaglutinación indirecta (HAI): escasa utilidad en niños. Solo la mitad de los casos de EQ son positivos, ya que la mayoría de los mismos tienen quistes C1.

ELISA Ig G y Western Blot: tienen mayor sensibilidad en el diagnóstico que la HAI y son de elección para lograr la confirmación serológica de los casos sospechosos y complicados. Las pruebas serológicas deben ser utilizadas e interpretadas en correlación con datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas e imágenes.

Estas técnicas pueden presentar resultados falsos negativos: quistes tipo 1 en niños, 10-20% en quistes hepáticos, 40% en quistes pulmonares, quistes localizados en zonas de bajo flujo sanguíneo o la presencia de altos niveles de antígenos y complejos inmunes circulantes, que bloquean anticuerpos específicos.

El Arco 5: se encuentra en desuso para el diagnóstico de hidatidosis.

La mayor utilidad de la serología es para el seguimiento post-terapéutico, donde una seronegativización sugiere una adecuada respuesta al tratamiento y un aumento en los títulos puede indicar reactivación.

j) Diagnósticos diferenciales

Se plantean de acuerdo a la localización y características de las lesiones: absceso, malformación adenomatosa quística, quiste broncogénico, enfermedad poliquística, quiste simple, hemangioma, tuberculosis, entre otros.

k) Tratamiento

El tratamiento médico es de elección en pediatría. Las indicaciones de tratamiento son complejas y están basadas en las características del paciente (edad, comorbilidad, preferencias individuales, adherencia a tratamientos a largo plazo), características del quiste (número, tipo, tamaño, localización, presencia de complicaciones) y disponibilidad de recurso médico - quirúrgico.

K.1: Tratamiento médico:

Benzimidazoles: actúan inhibiendo el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos e impiden la absorción de glucosa a través de la pared del parásito, provocando el agotamiento de glucógeno, la degeneración del retículo endoplasmático, las mitocondrias, aumentando los lisosomas y la muerte celular.

Albendazol es la droga de elección. Concentra adecuadamente en sangre, quiste y mejora su absorción con comidas grasas. El metabolito hepático del albendazol, sulfóxido de albendazol, también es activo contra el parásito. Los benzimidazoles pueden ser utilizados en pacientes de cualquier edad. El albendazol se ha asociado con hepatotoxicidad reversible en el 1 al 5 % de los pacientes. Estos fármacos no deben utilizarse en pacientes con enfermedad hepática subyacente o supresión de la médula ósea. No se recomienda durante el embarazo, sin embargo no hay evidencia que sugiera teratogenicidad o embriotoxicidad, en humanos. En el último trimestre, el riesgo de teratogenicidad o embriotoxicidad no existe. Cada caso debe ser evaluado valorando riesgo-beneficio y consultando a un servicio de referencia.

Controlar función hepática y hemograma (glóbulos blancos) cada 2 semanas, en los primeros tres meses, luego mensualmente. En caso de incrementarse en tres veces, el valor normal de las transaminasas, o el recuento de glóbulos blancos esté por debajo de 3000/mm³, se suspende el tratamiento hasta la normalización de los mismos. De acuerdo al caso, se puede reiniciar el tratamiento bajo un seguimiento estricto del paciente.

En Argentina la droga la provee, en forma gratuita, el Ministerio de Salud de la Nación, a través de los Departamentos de Zoonosis, de cada localidad.

Dosis: 10 a 15 mg/kg/día, en dos dosis. Dosis máxima 800 mg/día. Se presenta en comprimidos de 400 mg. Se indica de tres a seis meses. La terapia continua no aumenta el riesgo de efectos secundarios.

La quimioterapia también debe utilizarse habitualmente como complemento de la cirugía o el procedimiento PAIR. Está demostrado que la quimioterapia 15 días previos y un mes posterior a la cirugía, reduce significativamente la viabilidad del protoescólex y del quiste. Como los niños suelen tener quistes de menor tamaño y más viable, en la mayoría de los casos es factible solo el tratamiento médico (albendazol 3- 6 meses).

En los casos de recurrencia (aparición de nuevos quistes) o falta de respuesta al tratamiento luego de 3 meses (ningún cambio ecográfico del quiste), se puede indicar un segundo esquema de tratamiento con albendazol, con las mismas características que el primero, en cuanto a dosis y controles.

Se recomienda controlar ecográficamente los primeros dos años pos-tratamiento. Durante ese período se pueden observar cambios en la estructura del quiste.

Otros fármacos

Praziquantel es una isoquinolina. Tienen actividad protoescolicida eficaz y se ha utilizado sólo y en combinación con albendazol. Aumenta las concentraciones séricas de sulfóxido de albendazol, cuatro veces, con riesgo de efectos secundarios. Por lo general, es bien tolerado, pero en ocasiones causa dolor de cabeza, náuseas o dolor abdominal. La combinación de albendazol y praziquantel es más eficaz que la monoterapia (debe ser evaluado por especialista). El praziquantel también podría ser útil en casos de derrame del quiste durante la cirugía. La dosis es de 25 mg / kg/ día, vía oral.

k.2: Quirúrgico

Tradicionalmente fue el tratamiento de elección. Actualmente, siempre debe indicarse un ciclo de tratamiento médico.

Debe considerarse frente a quistes complicados, mayores a 7 centímetros o con falla al tratamiento médico.

a- Procedimientos a cielo abierto

b- Procedimientos endoscópicos

c- Procedimientos mínimamente invasivos

K 2.a - Cirugía a cielo abierto

El objetivo principal es la evacuación del quiste, evitando el derrame de su contenido, neutralización del mismo y obliteración de la cavidad residual. El adecuado drenaje y la obliteración de la cavidad residual es un procedimiento necesario que minimiza la posibilidad de acumulación de suero, sangre, formación de abscesos y posibilidad de recurrencia.

Se puede inyectar un protoescolicida (formalina, solución salina) dentro de la cavidad quística, antes de su apertura. La solución salina hipertónica al 20% debe estar en contacto, con la capa germinal, por lo menos 15 minutos. Debe descartarse toda comunicación con la vía biliar, ya que éstas soluciones pueden ocasionar colangitis esclerosante química. Otras soluciones son el albendazol, ivermectina y praziquantel, pero su eficacia y seguridad aun no ha sido totalmente demostrada.

La tasa global de cura con cirugía es aproximadamente del 90%. La mortalidad del procedimiento es de 0.5-4% para la primera intervención y se incrementa con procedimientos repetidos e inadecuada experiencia del operador. Las tasas de complicaciones postoperatorias son del 10-25% y de recurrencia del 2-10%. Los

procedimientos programados mejoran el pronóstico con relación a los realizados por complicaciones agudas del quiste.

K 2.b- Procedimientos endoscópicos

El tratamiento laparoscópico de la equinocosis hepática es cada vez más popular, aunque no hay ensayos clínicos aleatorios, comparativos, que lo evidencie. El tratamiento laparoscópico incluye periquistectomía parcial o total y drenaje del quiste con omentoplastia. Una desventaja es el riesgo de derrame, como consecuencia de las altas presiones intraabdominales, causadas por el neumoperitoneo.

K. 2.c - Tratamientos mínimamente invasivos

El drenaje percutáneo está ganando adeptos por su baja morbilidad, pero debe realizarse una adecuada selección de los pacientes. Los tratamientos percutáneos se pueden dividir en:

- Destinados a la destrucción de la capa germinal punción, aspiración, inyección y re- aspiración (PAIR)
- Destinados a la evacuación de la totalidad del endoquiste (también conocido como técnicas de cateterismo modificados).

Procedimiento PAIR:

La punción percutánea del quiste se realiza bajo ultrasonido o TAC, seguida de la aspiración de líquido quístico, inyección de un agente protoescolida en la cavidad (15 minutos) y posterior reabsorción del contenido del mismo.

PAIR se utiliza en quistes de hígado y otras localizaciones abdominales (cavidad abdominal, bazo, riñón). También en hueso y pulmón. Esta destinado a pacientes con alto

riesgo quirúrgico, los que rechazan la cirugía, embarazadas y en casos de recidiva ,después de la cirugía, o falta de respuesta a la terapia médica.

Está indicado para los quistes simples, no complicados, con líquido claro, con o sin una membrana desprendida o vesículas hijas. No se aconseja en: quistes de difícil acceso, situados superficialmente en el hígado (riesgo de derrame en la cavidad abdominal), quistes con material sólido o patrones ecogénicos no drenables, quistes inactivos o calcificados, quistes que se han roto en la vía biliar o el peritoneo y quistes comunicados a la vía biliar.

Los riesgos de este procedimiento incluyen: anafilaxia (0,1 a 0,2 %), derrame secundario de fluido hidatídico en el peritoneo, hemorragia, infección, colangitis esclerosante química y fístulas biliares. Las tasas de complicaciones varían de 15 a 40 %.

K. 3.d: Otros tratamientos percutáneos

Técnicas modificadas de cateterismo se pueden utilizar para quistes difíciles de drenar o con tendencia a recaer, después de PAIR. Estos procedimientos pretenden eliminar el endoquíste. También pueden utilizarse para quistes extra abdominales.

Seguimiento

Evaluar el éxito de cualquier tipo de terapia puede resultar difícil, porque la evolución natural es muy variable. Los quistes pueden crecer desde 1 hasta 50 mm por año, persistir durante años sin cambios, sufrir rupturas, colapso espontáneo o desaparecer por completo. El seguimiento se hace con técnicas de imagen y serología.

Los cambios radiológicos no son del todo fiables para evaluar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, los cambios observados en la ecografía parecen correlacionarse con una terapia eficaz. Se puede ver en el quiste:

1. Reducción del tamaño y volumen (a largo plazo).
2. Turbidez del contenido.
3. Separación del endoquiste del periquiste y desprendimiento o caída de las membranas (signo de agua lirio).
4. Disminución del tamaño o número de quistes hijos y/o ruptura de las vesículas en los quistes multivesiculares.
5. Disminución de líquido y aumento del componente sólido (patrón heterogéneo) con posterior obliteración de la cavidad.
6. Engrosamiento irregular de la pared.
7. Desaparición completa.
8. Recaída (nuevos quistes, aumento del volumen, aparición o aumento del componente líquido de la matriz y desaparición de una membrana visible).

Los controles ecográficos deberán realizarse cada 30-45 días durante el tratamiento y luego cada 3 meses.

Los títulos serológicos suelen caer entre los tres meses y los dos años del tratamiento médico o quirúrgico exitoso, y se elevan frente a la recurrencia o desarrollo de lesiones secundarias.

Controles del paciente con quiste hidatídico hepático en tratamiento con albendazol:

Previo al tratamiento	A los 30 días de tratamiento	A los 2 meses de tratamiento	Al finalizar el tratamiento	A los 6 y 12 meses de terminado el tratamiento
Laboratorio* Ecografía abdominal	Laboratorio Ecografía abdominal	Laboratorio	Ecografía abdominal Laboratorio	Ecografía abdominal
Rx Tórax	—	—	—	—
	Control clínico**	Control clínico**	Control clínico**	Control clínico**

* Laboratorio hemograma, enzimas hepáticas. Test de embarazo en las mujeres en edad fértil.

** Clínico: evaluar intolerancias, efectos indeseables y/o aparición de síntomas.

l) Prevención y medidas de control. Fortalezas y debilidades

Los programas de control de la EQ utilizan las siguientes estrategias:

- a- Control de la eliminación de vísceras. No alimentar a los perros con vísceras crudas de animales, enterrar en pozos o incinerar las vísceras y animales muertos (frigoríficos, mataderos, faena domiciliaria).
- b- Tratamiento farmacológico del hospedador definitivo. Desparasitar a perros con praziquantel, cada 45 días.
- c- No permitir el acceso de perros a las huertas o pozos de agua colocando cercas.
- d- 4- Lavado de manos con agua y jabón antes de comer. Lavado de frutas y verduras. Consumo de agua potable o potabilizada.
- e- 5- Control de la población canina fomentando la tenencia responsable y la esterilización quirúrgica.
- f- 6- Educación para la Salud.

Cuando se confirma un caso de hidatidosis se debe:

1. Notificar el caso.
2. Completar la ficha de hidatidosis e identificar factores de riesgo.
3. Evaluar al grupo familiar con ecografía abdominal, radiografía de tórax y serología.
4. Desparasitar todos los perros de las áreas identificadas como fuente probable de infección.
5. Si el caso ha sido diagnosticado en un catastro ecográfico o serológico, asegurar la confirmación diagnóstica y el tratamiento posterior.
6. Asegurar la supervisión periódica del agente sanitario, para realizar seguimiento de los casos nuevos detectados y la desparasitación de los perros.

La Norma Técnica y Manual de Procedimientos para el Control de la Hidatidosis puede encontrarse en la siguiente dirección:

<http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/NormasHidatidosis.pdf>

Ficha de investigación de casos de hidatidosis

1. DATOS DEL DECLARANTE	
Provincia: _____	Departamento: _____ Localidad: _____
Establecimiento Notificante: _____	Fecha de Notificación: ____/____/____
Apellido y Nombre del Profesional: _____	
Tel.: _____	Fax: : _____ e-mail: _____
2. IDENTIFICACION DEL PACIENTE	
Apellido y nombres: _____	LUGAR DE NACIMIENTO _____
Fecha de nacimiento ____/____/____	Edad: _____ Sexo: M ☐ F ☐ DNI: _____
Domicilio actual: _____	Tel. propio o vecino: _____
DOMICILIOS ANTERIORES _____	
Referencia de ubicación domicilio: _____	Localidad _____
Urbano ☐ Rural ☐ Departamento _____	Provincia _____
3. DATOS CLINICOS	
Fecha de inicio de los síntomas ____/____/____	Fecha de consulta ____/____/____
Fecha de internación: ____/____/____	Asintomático ☐ Vómica ☐ Masa ☐
Localización del quiste: Hepático ☐ Pulmonar ☐ Abdominal ☐	
Otros: _____	
Características: Quiste único ☐ Quiste múltiple ☐ Quiste complicado ☐ Quiste calcificado ☐	
Diagnóstico por imágenes:	
RX: _____	
Ecografía: _____	
TAC: _____	
4. DATOS EPIDEMIOLOGICOS	
Ocupación de riesgo: _____	Lugar de trabajo: Urbana ☐ Periurbano ☐ Rural ☐ Silvestre ☐
Trabajó o vivió en zona rural? SI ☐ NO ☐	
Cria o crió animales como caprinos, ovinos, bovinos, porcinos? SI ☐ NO ☐	
Tiene perros: SI ☐ NO ☐	Perro parasitado: SI ☐ NO ☐ Perro tratado: SI ☐ NO ☐
Fecha última desparasitación: ____/____/____	
Alimenta a sus perros con vísceras crudas? SI ☐ NO ☐	
5. EXAMENES DE LABORATORIO	
Fecha de toma de muestra: ____/____/____	Material remitido: _____
Método: _____	
Resultado: _____	
6. ACCIONES DE CONTROL Y PREVENCION	
Tratamiento del paciente:	
Farmacológico: SI ☐ NO ☐	Primera vez ☐ Ulterior ☐
Droga: _____	Dosis: _____
Días: _____	
Quirúrgico: SI ☐ NO ☐	Primera vez ☐ Recidiva ☐
Control serológico y o ecográfico anual en poblaciones expuestas al riesgo para detección temprana de portadores asintomático SI ☐ NO ☐ N° controles realizados _____	
Educación para la promoción de la salud SI ☐ NO ☐	
Cumplir con la desparasitación periódica (cada 45 días) de todos los perros en zonas endémicas SI ☐ NO ☐	
7. EVOLUCION Y CLASIFICACION DEL CASO	
Paciente Hospitalizado: SI ☐ No ☐ Se ignora ☐	Fecha hospitalización: ____/____/____
Fecha ____/____/____	Firma y Sello Médico _____
Alta sin secuelas ☐ Alta con secuelas ☐ Fallecido ☐	Fecha ____/____/____
Desconocido ☐	
Diagnóstico final _____	Laboratorio ☐ Nexo epidemiológico ☐
Fecha ____/____/____	Firma y Sello Médico _____

m) Inmunoprofilaxis

No existe para el hombre ninguna vacuna para hidatidosis.

En veterinaria se utiliza EG95, vacuna constituida por una proteína recombinante clonada a partir de RNAm, obtenido de la oncósfera del parásito que, expresada como una proteína de fusión y aplicada junto con el adyuvante Quil A, protege frente a la infección por *E. granulosus*. Esta vacuna alcanza 95% de protección para ovejas, vacas y cabras. Para determinar los esquemas de vacunación debemos tener en cuenta las áreas con bajo y alto riesgo de contraer hidatidosis, el mismo, está determinado por el Ministerio de Salud a través de la Norma técnica para el manejo de Hidatidosis.

EVITE LA HIDATIDOSIS

**ES UNA ENFERMEDAD PRODUCIDA POR UN
PARÁSITO QUE TRANSMITEN LOS PERROS
INFECTADOS A LAS PERSONAS**

VOS PODÉS CUIDARTE



LA HIDATIDOSIS SE PREVIENE:

- 1- Lavando con agua potable las frutas y verduras**
- 2- Cercando las quintas**
- 3- Evitando que los niños se lleven tierra o arena a la boca**
- 4- Manteniendo lejos a los perros de los lugares donde se carnea**
- 5- Evitando alimentar a los perros con achuras crudas**

Bibliografia

- 1- Boletín Integrado de vigilancia. Ministerio de Salud de La Nación. N° 132. SE. Sección III, pág. 41. Agosto 2012.
- 2- Carmena D, Aitziber Benito A, Eraso E. Avances recientes en el inmunodiagnóstico de la hidatidosis humana *Enferm.Infecc.Microbiol.Clin* 2007; 25(4):263-9
- 3- Chamorro, M. Estudio colaborativo multicéntrico sobre la infección hidatídica en la Provincia del Chaco. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas 2000. Universidad Nacional del Nordeste
- 4- Cortés S, Valle C. Hidatidosis humana: Generalidades y situación epidemiológica en Chile según egresos hospitalarios y notificación obligatoria entre los años 2001 y 2005. *Rev.Chil.Infect.* 2010; 27 (4): 329-335
- 5- Del Carpio M, Gatti A, Mercapide C, Odriozola M, y col Normas para el diagnóstico y tratamiento de la hidatidosis humana. Secretaría de Estado de Salud Pública de Río Negro, 2001.
- 6- Freilij H. Tratamiento de la hidatidosis. *Arch.argent.pediatr* 2002; 100(3): 436-4378
- 7- Gavidia C, Gonzalez A, Zhang W. Diagnosis of Cystic Echinococcosis, Central Peruvian Highlands. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 14, No. 2, February 2008
- 8- Gentile F, Litvak E, Dra. Gaya C, *et al.* Hidatidosis hepática. *Arch. Argent. Pediatr.* 2010; 108(6):559-561 / 55
- 9- Gharbi H, Hassine W, Brauner M, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radiology* 1981;139(2):459–463.
- 10- Guarnera E. Hidatidosis en Argentina: carga de enfermedad. 1º edición, Buenos

Aires: Organización Panamericana de la Salud - OPS, 2009.

- 11- Guía para el equipo de salud Nro 11. Enfermedades infecciosas. Hidatidosis. Ministerio de Salud de la Nación. Año 2012; 1-47. ISSN 1852-1819 / ISSN 1852-219X (en línea).
- 12- Larrieu E, Belloto A, Arambulo P, et al. *Echinococcosis quística: epidemiología y control en América del Sur*. Parasitol. Latinoam. 2004; 59: 82 - 89
- 13- Larrieu et al. Portadores asintomáticos de hidatidosis: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 8(4), 2000; 250-255.
- 14- Larrieu, E. y cols. Diagnóstico y tratamiento de la hidatidosis en población escolar: informe preliminar. *Arch.argent.pediatr* 2002; 100(6) / 448.
- 15- Lorca M, Garrido , Contreras M y cols. *Seroprevalencia de hidatidosis humana en la Región de Coquimbo. Chile*. Parasitol. Latinoam. 61: 111 - 116, 2006
- 16- Manterola C, Moraga J, Urrutia S y cols. Aspectos clínico-quirúrgicos de la hidatidosis hepática, una zoonosis de creciente preocupación. *Rev. Chilena de Cirugía*. Vol 63 - Nº 6, Diciembre 2011; pág. 641-649
- 17- Ministerio de salud de la Nación Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia | Nº 127- SE 27 - 2012 | Página 1-49
- 18- Ministerio de salud de la Nación Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia | Nº 154- SE 2 - 2013 | Página 1-74
- 19- Ministerio de Salud de la Nación. Norma Técnica y Manual de Procedimientos para el control de Hidatidosis. Edición 2009. República Argentina.
- 20- Noemí I, Viovy A, Zamorano R y cols. Hidatidosis en la infancia: Albendazol en su tratamiento médico y quirúrgico. *Rev.Chil.Infect* 2003; 20 (4): 229-234

- 21-Paulina Martínez G. Hidatidosis humana: antecedentes generales y situación epidemiológica en Chile, 2001-2009. *Rev.Chil.Infect* 2011; 28 (6): 585-591.
- 22-Pinto P. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la hidatidosis hepática. *Rev. Chilena de Cirugía. Vol. 60 - Nº 6, Diciembre 2008; pág. 561-566*
- 23-Salvitti; J. C. Enfoque inicial del paciente portador de quiste hidatídico. Protocolo de tratamiento. XXXIV Jornadas Internacionales de Hidatidología. Jujuy 2011.
- 24-World Health Organization. PAIR: Puncture Aspiration, Injection, Re-Aspiration. An option for the treatment of Cystic Echinococcosis. WHO/CDS/CSR/APH/2001.6
- 25-[WHO Informal Working Group](#). International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. [Acta Trop.](#) 2003 Feb; 85(2):253-61.

TRIQUINOSIS

COORDINADORES: Dra. Alicia M. Aletti*, Dr. Juan Carlos Beltramino**

COLABORADORES: Dr. Luis Flynn***, Dra. Liliana Benegas****, Dra. Andrea Uboldi
****, Dra. Mariana Lanzotti*****, Dra. Fabiana Sardi*****, Dra. Graciela Torales*****,
Dra. Pilar Rodríguez Alassia*****

* Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario. Comité Infectología SAP filial Rosario

** Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe

*** Hospital Provincial y Sanatorio de Niños, Rosario

**** Maternidad Martín SSP- Hospital Español, Rosario

***** Dirección Provincial de Promoción y Prevención de la Salud. Ministerio de Salud.
Provincia de Santa Fe

***** Docente Facultad de Ciencias Médicas UNR. Instituto del Niño, Rosario

***** Comité Nacional de Infectología SAP. Hospital Pirovano, CABA

***** Hospital Nacional Prof. A. Posadas. Comisión de Emergentes y Enfermedades
Endémicas, SADI

***** Hospital de Niños Zona Norte de Rosario

a) Magnitud del problema a nivel mundial

Es una enfermedad parasitaria cosmopolita, de distribución mundial, ampliamente extendida en un gran número de animales carnívoros, siendo los humanos huéspedes ocasionales. También conocida como triquiniasis, triquinelosis o triquiniliasis. Es endémica y evoluciona con brotes epidémicos esporádicos

Es causada por parásitos nematodos del género *Trichinella spp.* La mayoría de las infecciones en humanos son por *T. spiralis*, única especie que tiene la capacidad de infectar a cerdos y ratas. En Europa el principal reservorio del ciclo silvestre es el zorro, por este motivo los casos se presentan en áreas rurales. En Estados Unidos se han notificado por ingesta de carne de oso, morsa o puma mal cocida. En Canadá por ingesta de jabalí. En China por ingesta de ganado ovino y equino. Afecta solo a animales de sangre caliente.

Es un problema de salud pública que afecta la producción de carne porcina, implicando un riesgo en la seguridad alimentaria, con fuerte impacto en el sector económico. Es por ello, vinculándola como enfermedad de transmisión por alimentos la problemática abarca varias entidades nacionales e internacionales como FAO, INTA, SENASA.

b) Situación epidemiológica en América Latina

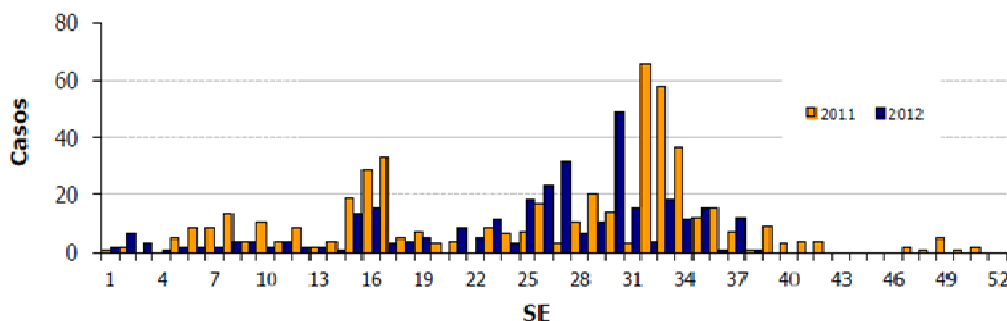
En los países de América Latina está presente en Argentina, Chile, Uruguay, México e

Islas Bahama.. En estudios necrópsicos, de México, Bahamas y Uruguay, se han encontrado parásitos entre el 3 y el 15%.

c)_Situación epidemiológica en Argentina

En el último quinquenio (período 2006 al 2011), se han notificado 2140 casos en el módulo C2 del SNVS. Se observa una tendencia en ascenso del número de notificaciones en el transcurso de estos años, posiblemente por una mayor sensibilidad en el sistema de notificación y un aumento en el número de nodos de carga. Las provincias principalmente afectadas en Argentina son Buenos Aires, Santa Fe, Córdoba, Entre Ríos, La Pampa, Mendoza y San Luis, principalmente relacionado al consumo de carne de cerdo o chacinados elaborados sin el control bromatológico correspondiente. En la Región Patagónica, en especial en la provincia de Neuquén, se han producido brotes de la enfermedad por consumo de carne y productos derivados de jabalí obtenidos por caza legal o furtiva y en la provincia de Mendoza relacionados al consumo de carne de puma. La ocurrencia de brotes humanos de triquinosis es generalmente estacional y está relacionada con la época de faena y elaboración de chacinados o embutidos en forma doméstica, aunque se notifican casos durante todo el transcurso de todo el año.(fig 1) Se observa un aumento en la notificación de los casos en un período que abarca de junio a octubre.

Figura 1: Casos de Triquinosis por semana epidemiológica. Total país. Argentina, años 2011-2012



La mayor proporción de casos se encuentra entre los 15 y 64 años de edad, la mayoría corresponden al sexo masculino (65%), y sólo un 35% al sexo femenino.

Existe consenso en cuanto a que la información oficial subestima la verdadera casuística de brotes de triquinosis en el hombre, debido a que una cantidad de casos no se denuncian. Además, es frecuente la presentación subclínica de la enfermedad y no diagnosticada como tal.(cuadro 1 y 2)

Cuadro 1. Casos y Tasas Acumulados por 100.000 habitantes. Hasta la 38° semana epidemiológica PAIS ARGENTINA por Provincia Años 2010 - 2012

PROVINCIA	2010		2011		2012		Criterio Epi			
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	S	P	C	D
Total notificado CABA	0		2		5		4		1	
Buenos Aires	66	0,43	70	0,46	147	0,96	66	19	61	1
Córdoba	8	0,24	123	3,62	71	2,09	39	15	17	
Entre Ríos	54	4,21	14	0,23	29	2,26	7	8	11	3
Santa Fe	44	1,34	116	3,53	23	0,70	11	3	9	
Centro	172	0,65	314	1,19	275	1,04	127	45	99	4
Mendoza	412	23,33	92	5,21	25	1,42	22		3	
San Luis	12	2,63	29	6,35	7	1,53	2		5	
Cuyo	424	12,88	121	3,67	32	0,97	24	0	8	0
Comientes	0		1	0,10						
NEA	0		1	0,03	0		0	0	0	0
Santiago del Estero	0		10	1,13	1	0,11		1		
NOA	0		10	0,21	1	0,02	0	1	0	0
La Pampa	52	15,23	1	0,29	5	1,46	4		1	
Neuquén	1	0,18	3	0,53	5	0,88			4	1
Rio Negro	0		1	0,17						
Tierra del Fuego	0		2	1,50	1	0,75				1
Sur	53	2,26	7	0,30	11	0,47	4	0	5	2
Total PAIS ARGENTINA	649	1,60	453	1,12	319	0,79	155	46	112	6

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS - Módulo C2

En relevamiento serológico de áreas no endémicas se documentó seroprevalencia del 8%, por lo que demuestran el hábito alimentario y la alta frecuencia de cuadros asintomáticos.

Durante el año 2013, en la provincia de Neuquén se observó un aumento de 1.175% con respecto al 2012. Este incremento se debió, principalmente, a un brote ocurrido en la localidad de San Martín de los Andes, donde enfermaron más de 90 personas al consumir conservas de jabalí y ciervo ahumado, sin haber realizado el control bromatológico correspondiente.

Cuadro 2: Casos y Tasas Acumulados por 100.000 habitantes. Hasta la 27º semana epidemiológica PAIS ARGENTINA por Provincia Años 2012 - 2013

Triquinellosis						
Casos Acumulados hasta la 27ª semana epidemiológica						
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2012 - 2013						
PROVINCIA	2012		2013		Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 CONF.
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.		
Total Notificado CABA	2	1	1	0	-1	-1
Buenos Aires	83	44	58	9	-30,1%	-79,5%
Córdoba	57	21	86	10	50,87%	-11
Entre Ríos	25	11	10	2	-15	-9
Santa Fe	19	0	73	33	284,2%	33
Centro	186	77	228	54	22,58%	-29,8%
La Rioja	0	0	0	0	0	0
Mendoza	22	7	11	1	-11	-6
San Juan	0	0	0	0	0	0
San Luis	2	0	6	1	4	1
Cuyo	24	7	17	2	-7	-5
Corrientes	0	0	1	0	1	0
Chaco	0	0	0	0	0	0
Formosa	0	0	0	0	0	0
Misiones	0	0	0	0	0	0
NEA	0	0	1	0	1	0
Catamarca	0	0	9	3	9	3
Jujuy	6	0	6	0	0	0
Salta	0	0	1	0	1	0
Santiago del Estero	3	1	0	0	-3	-1
Tucumán	0	0	0	0	0	0
NOA	9	1	16	3	7	2
Chubut	0	0	0	0	0	0
La Pampa	3	1	1	1	-2	0
Neuquén	5	4	76	53	1420%	1225%
Río Negro	0	0	15	3	15	3
Santa Cruz	1	0	0	0	-1	0
Tierra del Fuego	1	0	0	0	-1	0
Sur	10	5	92	57	820%	1040%
Total PAIS ARGENTINA	229	90	354	116	54,58%	28,88%

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS -C2/SIVILA

Es una enfermedad de Notificación individual inmediata que debe adelantarse telefónicamente o por e-mail. (C2 - L2 – Ficha especial) Ley N° 15.465 “Régimen Legal de las Enfermedades de Notificación Obligatoria”, con estrategia de vigilancia de laboratorio (módulo SIVILA). Iniciando así en forma inmediata la investigación epidemiológica.

d)_Características de la enfermedad

Es una enfermedad infecciosa zoonótica que suele producir brotes. Se caracteriza por fiebre, edema bipalpebral, mialgias y eosinofilia elevada. Es importante tener una alta sospecha para su diagnóstico y así poder orientar las medidas epidemiológicas de control de brote.

e)_Agente etiológico

Es un nematodo del género *Trichinella*. Actualmente se reconocen 11 genotipos dentro del género *Trichinella*, ocho con característica de especie (*T. spiralis*, *T. nativa*, *T. britovi*, *T. pseudospiralis*, *T. murrelli*, *T. nelsoni*, *T. papuae* y *T. zimbabwensis*) cinco capsuladas y tres no capsuladas. Tres genotipos aguardan una clasificación taxonómica. ("T6", "T8" y "T9"). La *T. spiralis* es la identificada en nuestro medio como agente etiológico más frecuente. El genotipo T1 es el responsable del ciclo doméstico en todos los continentes y el único hallado en Argentina.

Es un pequeño nematodo blanquecino y filiforme, con su extremidad anterior más adelgazado que la posterior. La hembra mide entre 3 – 4 mm de largo y 60 µm de ancho, siendo los adultos machos más pequeños de 1,5 – 4 mm de largo y 50 µm de ancho. Los quistes son ovalados y miden 400 x 250 µm contienen entre una y ocho larvas dispuestas en espiral u ocho y están formados por el tejido conjuntivo del huésped.

Estas larvas mueren por cocción a 55°C o por congelación a -15°C, durante 20 días.

La desecación, el ahumado y la salazón no consiguen eliminar suficientemente las

larvas del tejido muscular.

f) Mecanismos de transmisión y ciclo biológico

El hombre se infecta, casi exclusivamente, al ingerir carne cruda o mal cocida o sub productos de cerdo u otros animales carnívoros, con quistes larvales de *Trichinella*.

Los roedores son los responsables primarios de la endemidad, mientras que los animales carnívoros y omnívoros se alimentan de los roedores y serian los reservorios de esta enfermedad.

Existen dos ciclos biológicos a describir(fig 2):

Ciclo doméstico: El reservorio doméstico lo constituyen los cerdos, las ratas, perros y caballos. El cerdo adquiere la infección cuando es criado en malas condiciones higiénicas y por sus hábitos de canibalismo, se alimenta de los roedores infectados.

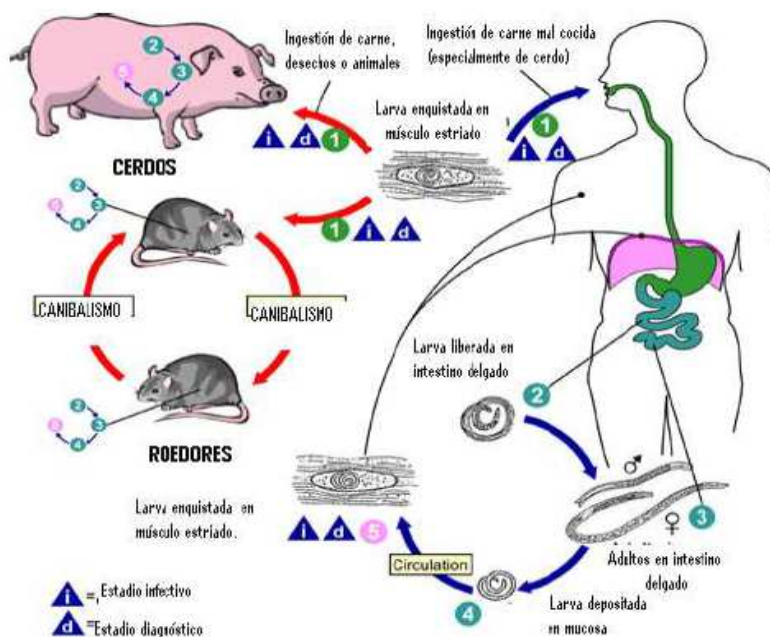
Ciclo silvestre: La infección ocurre entre carnívoros que se alimentan de presas vivas o cadáveres de animales, cuyas carnes están infectadas con larvas de *Trichinella*. En este ciclo, el hombre aparece involucrado como un huésped accidental. Se ha descrito en áreas como Kenia, por *T. nelsoni*, que infecta cerdos salvajes y en el Ártico por *T. nativa* o *pseudospiralis*, que infecta osos o morsas. Otros reservorios silvestres son el zorro, el jabalí, el puma, el lince, el leopardo, la foca y la morsa.

El hombre se infecta al comer carne infectada mal cocida o sus subproductos como

chacinados y embutidos. Los quistes ahí presentes son disueltos por las enzimas gástricas y el ácido clorhídrico, liberando las larvas que en 48 horas maduran a formas adultas, sexualmente diferenciadas, encontrándose en la luz del intestino delgado proximal. Copulan y los machos son eliminados, mientras las hembras se alojan en la submucosa intestinal, generando hasta 1500 embriones en 20 a 30 días. Las larvas penetran la pared intestinal y llegan a la vía hematógena a través del sistema portal, con la debida diseminación y preferencia por los músculos estriados. Según la simbiosis con el enfermo determina la viabilidad de las larvas (años) y el proceso de calcificación de los quistes, luego de varios meses.

La enfermedad no se transmite de persona a persona.

Figura 2: Ciclo vital de *Trichinella*



Ciclo vital de la Trichinella.

Fuente: www.dpd.cdc.gov

g) Factores de riesgo

Según la cantidad de larvas ingeridas, será la intensidad de la infección. Esto está relacionado con el modo de alimentación de la ganadería porcina.

Continuamente aparecen brotes en diferentes zonas de nuestro país y su causa más frecuente es el faenamiento y fabricación de embutidos caseros y en frigoríficos clandestinos, por falta de control veterinario de los animales.

h) Cuadro clínico

La mayoría de las infecciones son subclínicas, pero el espectro clínico puede llegar a cuadros fulminantes, dependiendo de la dosis infectante (larvas por gramo de tejido) y las características del huésped. Invaden los músculos estriados produciendo la destrucción parcial de estas fibras.

En una revisión en Turquía describieron que la infección por *T. britovi* presenta un curso benigno y un cuadro clínico más leve en los niños que en los adultos que consumían la misma cantidad de carne infectada.

La respuesta inmune generada por *T. spiralis* está mediada por eosinófilos, con respuestas de tipo Th1 e IgE generando inmunocomplejos

h.1 Período de incubación: 1 a 2 semanas (rango de horas a 50 días)

h.2 Período de invasión o intestinal: predominan las manifestaciones por irritación

intestinal; náuseas, molestias abdominales, vómitos y diarrea acuosa que se autolimita, generalmente afebril.

h.3 Periodo de migración larvaria (7-15 días de producida la infección): invasión

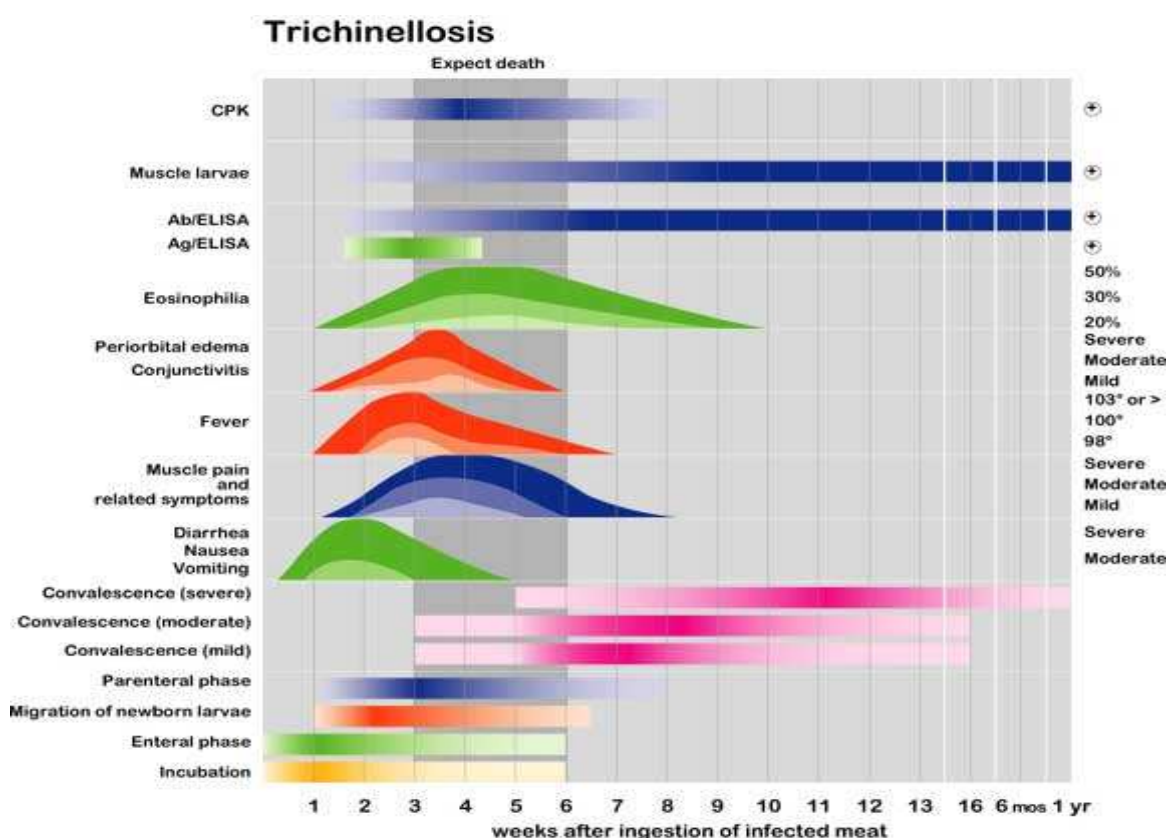
hemática con fiebre elevada, exantema urticariano, mialgias, edema bpalpebral bilateral simétrico e indoloro que remeda el eritema en heliotropo de la dermatomiositis, hemorragias conjuntivales, cefalea frontal, tumefacción en algunos grupos musculares (maseteros, lengua, cuello y flexores de miembros). La hiperemia o inyección conjuntival, tiene la particularidad que nace en el extremo del ojo y se dispone en forma triangular hacia la córnea. Las infecciones graves pueden provocar miocarditis, alteraciones neurológicas (meningitis, encefalitis y neuritis) y neumonitis.

Alteraciones visuales: diplopía fotofobia.

Los focos de miocarditis se localizan generalmente subepicárdicos, debido a esto es que puede observarse pericarditis. El derrame pericárdico y las alteraciones electrocardiográficas son las más frecuentemente encontradas, aunque la más grave es la miocarditis. La afectación pulmonar puede observarse desde ligeros infiltrados intersticiales a Síndrome de distrés respiratorio del adulto.

h.4 Periodo de enquistamiento: la invasión muscular produce espasmos musculares, hipersensibilidad dolorosa que pueden evolucionar a la convalecencia. En ésta se

observa astenia, contractura muscular, atrofia muscular. En la convalecencia (entre la 6° y 8° semana) desaparecen progresivamente los signos y síntomas, con normalización del laboratorio pero persiste la astenia y mialgias que puede sostenerse hasta los seis meses del episodio agudo.



Fuente: CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Jan. 1996, p. 47–54 Vol. 9, No. 1
 0893-8512/96/\$04.0010 American Society for Microbiology
 Clinical Aspects of Infection with Trichinella spp.
 VIRGINIA CAPO' 1 AND DICKSON D. DESPOMMIER2*
 Pathology Department, Institute of Tropical Medicine Pedro Kouri, Havana, Cuba,1
 and Division of Environmental
 Sciences and Department of Microbiology, Columbia University, New York, New
 York2

h.5 Complicaciones: ocurren habitualmente en las primeras 2 semanas de evolución,

en los cuadros moderados o severos, inadecuadamente tratados y en ancianos. Las complicaciones graves son encefalitis y miocarditis.

La encefalitis: se presenta con alteraciones de conciencia, somnolencia, excitación, signos meníngeos o de encefalitis, anisocoria, parálisis del nervio facial, Babinsky positivo, hemiparesia o hemiplejía transitorias, disfunción oculomotora, afasia, síndrome cerebelar.

Tiene alteraciones en el EEG, con presencia de pequeñas áreas hipodensas en la RMI. A las 4 a 8 semanas hay mejoría clínica.

La miocarditis puede ocurrir en el 5% a 20% de los casos, con dolor precordial, taquicardia, alteraciones ECG.

Otras complicaciones menos frecuentes: enfermedad tromboembólica, tromboflebitis profunda, oculares, respiratorios con bronquitis obstructiva, loeffler, digestivos con exudación proteica masiva intestinal, hipoalbuminemia y hasta necrosis intestinal aguda.

i) Métodos diagnósticos

El diagnóstico se basa en:

- 1) Epidemiología: antecedente de consumo de carne porcina y/o subproductos inadecuadamente cocidos.
- 2) Clínica
- 3) Métodos auxiliares: inespecíficos y especializados

- Hemograma: se encuentra una moderada leucocitosis y llama la atención la eosinofilia, con eritrosedimentación dentro de límites normales.
- Eosinofilia: puede ser leve, moderada o severa. Aparece antes de la clínica aumentando gradualmente entre la 2ª y 5ª semana y disminuye lentamente en los 3 meses siguientes. Se ha correlacionado con el grado de mialgia, es más elevada si hay compromiso neurológico y una disminución brusca en período agudo en las formas severas se correlaciona con mala evolución.
- Enzimas musculares: CPK, LDH, GPT y Aldolasa aumentan en el 75%- 90% de los infectados entre la 2ª y 5ª semana de infección. No habría correlación entre el nivel de CPK y la severidad de la infección, si con el dolor muscular.
- IgE: aumenta como parte del aumento policlonal de gammaglobulinas. La ausencia del aumento de IgE no excluye el diagnóstico. IgE específica para *Trichinella* podría ser responsable de las manifestaciones alérgicas (rash- edema)

i.1 Inmunodiagnóstico:

La serologías comienzan a positivizarse a partir del 5-10º día de la fiebre o a partir de la segunda semana. Se solicitan muestras pareadas.

ELISA para *Trichinella*:

- ELISA Ig G sensibilidad 81- 100%
- ELISA Ig M sensibilidad 12,5% a los 23 días y 100% a los dos meses
- ELISA Ig A sensibilidad 62% al mes de la infección

Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

- IFI 70% de positividad a la semana del inicio de los síntomas, 100% al mes.

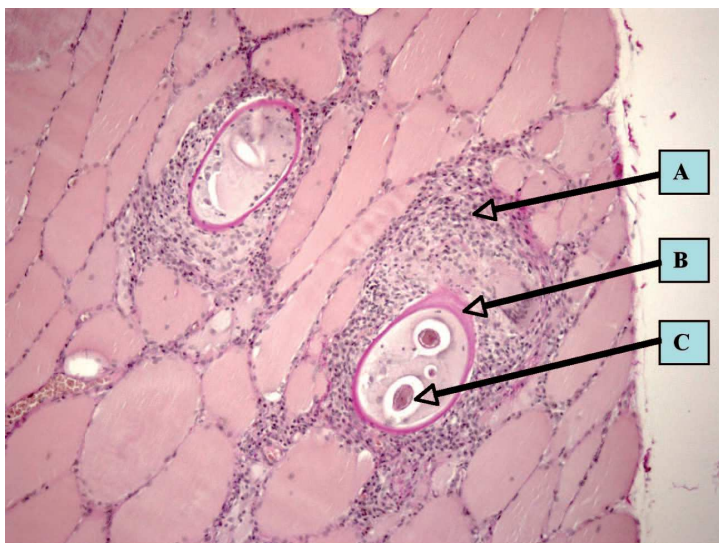
Los resultados serológicos se correlacionan con la clínica.

Biopsia muscular (deltoides y tríceps sural) (Fig 3): Habitualmente innecesaria ya que los datos

clínicos y serológicos permiten el diagnóstico

- Trichinelloscopía
- Examen histológico.

Figura 3-Histología de biopsia muscular (hematoxilina-eosina) (A) Infiltrado celular (B) capsula colágena de una “nurse cell”; (C) larva muscular. (fotografía cortesía de Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum, Neubrandenburg, Germany)



PCR: No disponible en todos los centros. No es un estudio de rutina.

La identificación de larvas en carne sospechosa puede ser la fuente más rápida de información diagnóstica y el mejor método es la digestión péptica

Definición de caso:

Caso sospechoso: toda persona con antecedente de haber ingerido carne de cerdo o de animal silvestre, que presente fiebre, edema facial, mialgias, conjuntivitis ocular tarsal bilateral y diarrea.

Caso probable: Caso sospechoso con eosinofilia y enzimas musculares con actividad elevada (LDH, CPK, etc.)

Caso confirmado: Caso probable con diagnostico inmunológico positivo (ELISA, IFI, Western blot) luego del estudio de tres muestras seriadas, analizadas con intervalos de 30 días.

Como la triquinosis es una enfermedad endémica, la primera muestra serológica positiva podría ser por una enfermedad pasada. El diagnostico definitivo se da con la tercera muestra. La primera y segunda muestra orientan al médico tratante.

j- Diagnóstico diferencial

Es de suma importancia el descartar otras patologías cuando se presentan casos aislados y sin ningún nexo epidemiológico. En estas situaciones debemos estudiar:.

- Influenza (fiebre, mialgias)
- Salmonellosis, Shigellosis (diarrea)
- Síndromes mialgia-esosinofilia: fascitis eosinofílica (eosinofilia, mialgias, respuesta inflamatoria)
- Parasitosis tisulares: Fasciolasis, Schistosomiasis, Toxocariasis (esosinofilia, fiebre)
- Glomerulonefritis, enfermedad del suero, reacciones alérgicas, polimiositis, dermatomiositis, periarteritis nudosa (edema periorbitario o facial, fiebre)
- Meningitis, encefalitis (cefalea, rigidez de nuca, confusión, irritabilidad, síntomas neurológicos)

- Leptospirosis, endocarditis (hemorragias conjuntivales, petequias, fiebre)
- Fiebre tifoidea (edema periorbitario, fiebre alta, síntomas neurológicos)

La presencia de fiebre, edema facial o periorbitario y mialgias, en una familia o en un grupo de personas, en una comunidad, debe alertar sobre la posibilidad de triquinosis y estimular a la búsqueda de información acerca del consumo de alimentos y el origen de los mismos.

k_ Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la eliminación de nematodos adultos del intestino, especialmente las hembras fecundadas, intentando evitar que un mayor número de larvas migren al torrente sanguíneo. Por ello, el tratamiento debería iniciarse antes de comenzar con la signo/sintomatología, siendo importante el antecedentes de ingesta de carne infectada. Esto hace controvertido el tratamiento farmacológico antiparasitario en la fase parasitémica y quística.

Los fármacos disponibles con actividad contra los vermes intestinales son:

1. ALBENDAZOL: adultos 400 mg VO cada 12 hs, 8 a 14 días. Niños 10-15 mg/kg/día VO, cada 12 hs.
2. MEBENDAZOL: 200 mgrs cada 8 horas, 10 días
3. TIABENDAZOL: 25-50 mgr/kg/día cada 12 horas, 3 días (máximo 3 grs día). Dada su toxicidad, su uso no es recomendable.

Los benzimidazólicos están contraindicados en el embarazo, especialmente en el primer trimestre y la lactancia. El mebendazol y el albendazol tienen eficacia comparable para el tratamiento de la triquinosis. Ninguno de ellos es muy eficaz para las larvas localizadas en el músculo.

4. MEPREDNISONA: 1 mg/Kg/ día, en una toma durante 5 días. En casos graves con miocarditis, afectación neurológica, manifestaciones respiratorias o mialgias muy intensas. Reduce el proceso inflamatorio y la respuesta mediada por IgE y eosinófilos.

Alivian los síntomas de la reacción inflamatoria.

En el caso de enfermedad severa o con complicaciones se indica hospitalización con hidratación parenteral, tratamiento antihelmíntico, corticoides y monitoreo de las complicaciones.

I-Prevención y medidas de control

I.1 Educación a la comunidad:

5. Consumir carne de cerdo y derivados frescos y bien cocidos (cocinándolos hasta que desaparezca el color rosado). Salar o ahumar la carne no es suficiente para matar al parásito.
 - Adquirir los productos derivados, chacinados y embutidos (jamón, panceta, longaniza, chorizos) solamente en comercios habilitados, verificando en la etiqueta que hayan sido elaborados por empresas autorizadas. La venta callejera de estos alimentos está prohibida.

I.2 Zonas rurales y criaderos:

- Respetar las normas establecidas por los servicios veterinarios para la cría de cerdos.
- Alimentarlos adecuadamente, evitando que ingieran basura y restos de alimentos de restaurantes o comercios urbanos.
- Evitar la proliferación de ratas en los criaderos.
- Al realizar la faena de un animal (cerdo, jabalí o puma), incluso si se realiza de manera doméstica, es importante consultar al veterinario y pedir el análisis de una muestra de musculo, a fin de confirmar la ausencia del parásito.
- Si se encuentra el parásito en un animal, es necesario eliminar la res completa.

n- Recomendaciones para padres y la comunidad en general

¿Qué es la triquinosis?

Es una enfermedad producida por un parásito con forma de gusano que se encuentra alojado en los músculos de los cerdos y otros animales salvajes, como el jabalí y el puma.

¿Cómo se transmite?

Las personas se contagian consumiendo carne de cerdo, chacinados o embutidos mal cocidos, en especial si son de elaboración casera.

En el caso de los cerdos éstos contraen la enfermedad al ser alimentados en basurales, con desperdicios o restos de alimentos, dónde habitan roedores.

¿Cuáles son sus síntomas?

Las personas pueden presentar: fiebre, dolores musculares, diarrea, vómitos, hinchazón de párpados y picazón.

Cuanto más temprano se detecte, más rápida y efectiva es la cura.

¿Cómo se trata?

Los medicamentos se pueden usar para tratar infección reciente. No hay un tratamiento específico para la triquinosis una vez que las larvas invaden los músculos. Los quistes siguen siendo viables durante años. Los analgésicos pueden ayudar a aliviar el dolor muscular.

¿Cómo se puede prevenir?

- Consumir carne de cerdo y derivados frescos y bien cocidos (cocinándolos hasta que desaparezca el color rosado). Tener en cuenta que salar o ahumar la carne no es suficiente para matar al parásito.

- Adquirir los productos derivados, chacinados y embutidos (como jamón, panceta, longaniza, chorizos) solamente en comercios habilitados, verificando en la etiqueta que hayan sido elaborados por empresas autorizadas. La venta callejera de estos alimentos

está prohibida.

En zonas rurales y criaderos:

- Respetar las normas establecidas por los servicios veterinarios para la cría de cerdos.
- Alimentarlos adecuadamente, evitando que ingieran basura y restos de alimentos de restaurantes o comercios urbanos.
- Evitar la proliferación de ratas en los criaderos.
- Al realizar la faena de un animal (cerdo, jabalí o puma), incluso si se realiza de

manera doméstica, es importante consultar al veterinario y pedir el análisis de una muestra de entraña de cada res a fin de confirmar la ausencia del parásito que provoca la triquinosis.

- Si se encuentra el parásito en un animal, es necesario eliminar la res completa.

Fuente: Ministerio de salud de la nacion

TRICHINELOSIS

¿CÓMO PREVENIRLA?

Buenas prácticas para el consumo seguro de alimentos



PRODUCCIÓN SEGURA

Buenas Prácticas Pecuarias

- Bienestar Animal
- Manejo Sanitario
- Alimentación
- Medio Ambiente
- Limpieza y Desinfección
- Manejo Integrado de Plagas



FAENA SEGURA

Buenas Prácticas de Faena

- Faena Industrial /
- Faena Casera (Consumo Familiar Exclusivo)
- Limpieza y Desinfección
- Analizar cada animal faenado y destinado al consumo



ELABORACIÓN COMERCIALIZACIÓN SEGURAS

Buenas Prácticas de Manufactura

- Materia Prima segura
- Limpieza y Desinfección
- Manejo Integrado de Plagas
- Alimentos identificados
- Transportes seguros



CONSUMO SEGURO

Buenas Prácticas de Consumo

- Alimentos identificados
- Cocción suficiente (cuando desaparece el color rosado) de carnes y chacinados frescos

USTED PUEDE EVITAR ESTA ENFERMEDAD

ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTA O ALERTA
DIRÍJASE AL RESPONSABLE DEL ÁREA DE ALIMENTOS DE SU MUNICIPIO O COMUNA

Dirección Provincial
de Promoción y Prevención
• de la Salud •


GOBIERNO DE SANTA FE


Agencia Santafesina de Seguridad Alimentaria
Ministerio de Salud • Provincia de Santa Fe

Francia 2690 (3000) Santa Fe | Línea Rotativa: 0342 4573718 | Mail: assal@santafe.gov.ar - www.assal.gov.ar

Ficha epidemiología:

Subsecretaría de Asuntos Agrarios

**Asuntos Agrarios
y Producción**

**Buenos Aires
LA PROVINCIA**

Dirección de Producción Ganadera y Alimentos
Departamento de Campañas Sanitarias y Laboratorio
Calle 12 y 81 Toros 1 Piso 8 – La Plata (1900) – Bz. Aa.
Teléfono: (0221) 429-8380/81 Fax: (0221) 429-8381
✉ sanidad@maa.gba.gov.ar coprova@maa.gba.gov.ar

**DENUNCIA DE LABORATORIOS
OFICIALES O PRIVADOS**

DENUNCIA OBLIGATORIA DE TRIQUINOSIS

Ley Provincial 10.510 – Ley Nacional 15.465

En el día de la fecha el Laboratorio.....
con ubicación en el partido de.....

Se diagnosticó la presencia de *Trichinella spiralis* por el método de:

☐ Digestión Artificial ☐ Triquinoscopia Directa

MUESTRA DE CARNE FRESCA:

Músculo:.....
Especie Animal:.....
Categoría:.....
Propietario:.....
Origen: ☐ Familiar ☐ Comercial ☐ Planta de Faena

MUESTRA DE CHACINADOS:

Variedad:.....
Tipo: ☐ Casero ☐ Comercial
Elaborador o Fabrica:.....
Peso de la muestra Analizada:.....Grs.
Carga larvina:.....L/g.

Muestra remitida a este laboratorio por:

Sr/a:.....

Dirección:.....

Partido:..... Localidad:.....

Teléfono:.....

Observaciones:.....

.....

.....

.....

Fecha

Firma



Ministerio de Salud
PRESIDENCIA DE LA NACION

FICHA DE INVESTIGACION DE CASOS
INTOXICACION ALIMENTARIA (ETA)

ET

FICHA EPIDEMIOLOGICA DE INTOXICACIÓN ALIMENTARIA (ETA)
INDIVIDUAL

A-IDENTIFICACION PERSONAL Y ALGUNAS CARACTERISTICAS DE LA PERSONA		ENTREVISTADA (marcar lo que corresponda)		
1-Nombre y Apellido.....				
2- Domicilio:.....				
Calle y número..... Localidad..... Municipio.....				
3-Edad:.....años Sexo: F () M ()				
4- Situación del entrevistado: Hospitalizado () Ambulatorio () Domicilio ()				
5-Su relación con el brote de ETA: Manipulador () Comensal () Otra:..... especificar.....				
B-SINTOMAS CLINICOS Y TRATAMIENTO				
6-Síntomas predominantes:				
() no ha presentado () náuseas () diarrea () calambres abdominales ningún síntoma () vómitos () fiebre () otro..... especificar.....				
7-Si enfermó indicar momento en que se iniciaron los síntomas:...../...../..... Hora:..... día mes año				
8-Si recibió medicación, indicar: 8.1 Nombre del medicamento..... 8.2 Inicio del tratamiento:...../...../..... Hora:..... día mes año				
C-ALIMENTOS INGERIDOS SEGUN DIA, HORA Y LUGAR DONDE FUERON CONSUMIDOS:				
Día de la ingestión	9-Alimentos ingeridos	10-Hora de la ingestión	11-Lugar y dirección donde se consumieron	
Día del inicio de los síntomas				
Día anterior al inicio de los síntomas				
Dos días antes del inicio de los síntomas				
D-MUESTRAS CLINICAS Y/O ALIMENTOS Y/O SUPERFICIE AMBIENTAL ENVIADAS Y RESULTADOS DE LABORATORIO				
12-Muestra	13-Enviada SI NO	14-Agente etiológico detectado	15-Recuento	16-Interpretación
Heces.....				
Vómitos.....				
Sangre.....				
Restos de alimentos..				
17- Fecha...../...../..... Responsable:..... día mes año Firma y aclaración				

Bibliografía

1. Durgul Ozdemir, MD, et al; Acute Trichinellosis in Children Compared With Adults
Pediatr Infect Dis J 2005;24: 897–900
2. FAO/WHO/OIE Guidelines for the surveillance, management, prevention and control of trichinellosis 2007
3. Manual de normas y procedimientos de Vigilancia y Control de Enfermedades de Notificación Obligatoria, Revisión nacional 2007, REPUBLICA ARGENTINA
4. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación, ProNACEZ (Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas) Situación epidemiológica de triquinosis en Argentina 2006-2012.
5. Red de helmintología para América Latina y el Caribe, Epidemiología de la trichinellosis: situación en la Argentina. Mejoramiento del control de la trichinellosis en Argentina: Proyecto TCP ARG 3003 entre la FAO y el Gobierno Argentino Caracostantogolo, J.; Martinez, M.L.; Ruiz, ML.; Morici, G.; et al.
<http://cni.inta.gov.ar/helminto>
6. Riva E.; Steffan PE y Fiel CA. Trichinellosis: Aspectos Múltiples de una Zoonosis Global 2007 www.trichi.iss.it www.senasa.gov.ar

RABIA

Coordinadores: Dr. Alfredo Martín Caruso*, Dra. Miriam Bruno**

Grupo de trabajo: Dra Laura Alvarez **, Dr. Emiliano Muñoz***, Dra. Anabella Erviti ****,
Cristian Biscayart*****, Dra Gabriela Vidal*****, Dr. Alejandro Lepetic*****

*Hospital de Niños "Dr.Hector Quintana" de Jujuy .Jujuy

**Hospital General de Agudos Carlos G. Durand. Buenos Aires

***Hospital General de Agudos J. A. Penna. Buenos Aires

****Hospital Italiano. Buenos Aires

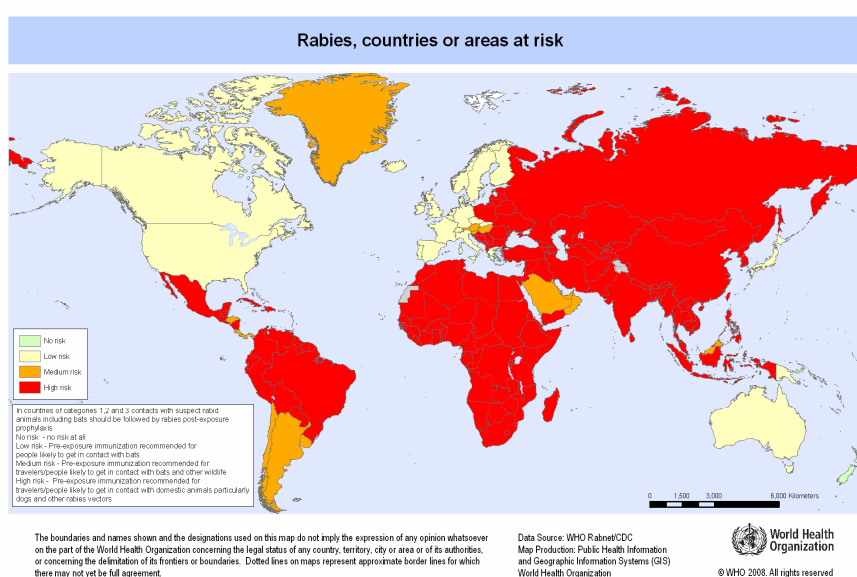
*****Pronacei. Ministerio de Salud de la Nación

***** SADI

a) Magnitud del problema a nivel mundial

La rabia se distribuye actualmente en todo el mundo, menos en la Antártida y en algunas naciones insulares. En el año 2007, 103 países informaron la presencia de Rabia, 42 reportaron su ausencia. (fig 1) Los perros fueron los responsables del 54% de la transmisión, los animales silvestres un 42%, y los murciélagos el 4%.

Figura 1: Mapa Mundial, riesgo de rabia por países y áreas.



http://www.who.int/rabies/rabies_maps/en/index.html

La organización mundial de la salud estimó que aproximadamente 55.000 personas mueren de rabia anualmente. Estas muertes representan probablemente una subestimación de la tasa de incidencia mundial de la enfermedad, que puede causar hasta 100.000 muertes al año. Esto se debe a que existen hoy en día sistemas de vigilancia epidemiológicas débiles, asociado a la falta de experiencia en el diagnóstico y limitada evaluación post-mortem.

Un número desproporcionado de los afectados son niños menores de 15 años.

Más del 99 % de los casos se producen en los países en vías de desarrollo, en los que la rabia canina sigue siendo endémica, especialmente en India y China.

En la mayoría de las áreas donde la rabia de los animales domésticos no ha sido adecuadamente controlada los perros explican el 90 % o más de los casos comunicados en seres humanos y animales. El porcentaje restante lo ocasionan otros animales como, gatos, caballos, ovejas, cerdos, ganado bovino, etc. Por el contrario, en áreas donde la rabia de los animales domésticos se encuentra controlada, como en países de Europa Occidental, Canadá y Estados Unidos, los perros explican menos del 5 % de los casos animales comunicados. Los principales vectores de vida salvaje son: mangosta, chacal, zorro, murciélago vampiro o hematófago, zorrino, mapache y el murciélago insectívoro. Los pequeños roedores (ratas, cobayos, ardillas) y los reptiles, rara vez o nunca sirven como reservorio de rabia en la naturaleza o como vectores para el hombre.

Por lo dicho, los viajeros a regiones con alta incidencia de rabia deben tener en cuenta el riesgo estimado, en base a algunos ítems tales como:

- Relación número de humanos por perro (3 a 150)
- Incidencia de mordeduras: 1.9% por año en India
- 10 a 250 por 100.000 habitantes requerirán profilaxis post-exposición
- 100 mordeduras por animales rabidos por 100.000 habitantes en Asia (Rural) y África (Urbana y Rural)
- 120 mordeduras por animales rabidos por 100.000 habitantes en Asia (Urbana)
- Riesgo de rabia en viajeros: 0.002 por 1000 viajeros por mes de estadía

Cuando el viajero visita áreas endémicas considerar riesgo:

- **En relación a la exposición**
- **En relación a la disponibilidad de tratamiento adecuado**
- Tipo de vacuna
- Acceso a gammaglobulina
- Tiempo de administración y posibilidad de cumplir el esquema.

b) Situación epidemiológica en América Latina

Los casos de rabia transmitida por perros bajaron en un 95% desde 1980 en las Américas, a partir de un programa implementado por los países de la región y coordinado por la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), que incluye la vacunación masiva de perros y la tenencia responsable de animales, la aplicación oportuna de profilaxis pre y postexposición, la vigilancia epidemiológica, diagnóstico de laboratorio, y la educación sanitaria a la comunidad, en todos los casos de rabia transmitida por especies de vida silvestre presentaron un comportamiento cíclico y recurrente, destacándose la persistencia de factores de riesgo de rabia transmitida por vampiros en áreas tropicales y subtropicales.

En el año 2009 se confirmaron 567 casos de rabia canina en las Américas, 268 en el 2010, 486 en 2011 y 249 casos en los primeros 10 meses de 2012.

La enfermedad ha estado **presente en 11 países de la región** y aunque el número de casos sea bajo el número de personas que viven en las zonas de riesgo (perro con rabia) sigue siendo alta.

Actualmente existen áreas con circulación activa de virus de la rabia en la especie canina en gran parte de Bolivia, áreas de Perú, Honduras, Haití, Cuba, Guatemala, El Salvador y República Dominicana.

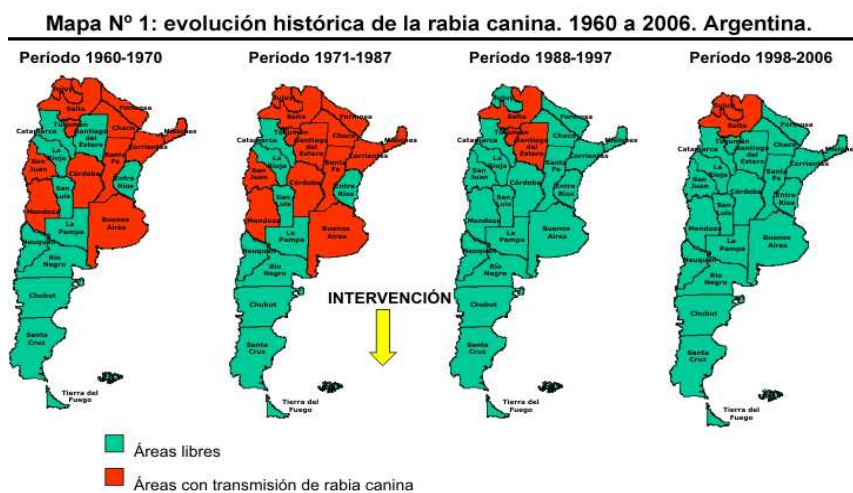
c) Situación epidemiológica en Argentina

En la década del sesenta, la República Argentina presentaba una compleja situación con doce provincias con transmisión de rabia canina, sumándose en la década siguiente una nueva provincia. Es en el año 1976 cuando la enfermedad adquiere mayor magnitud y gravedad con 19 casos de rabia humana y 5573 casos de rabia animal. A raíz de tal situación se fortalece el Programa de Control de Rabia tomando medidas de intervención basadas en vacunación masiva de animales, eliminación de reservorios sin

dueño y sin control, vigilancia epidemiológica y educación para la promoción de la salud. Por otra parte, cabe destacar que la enorme merma en la casuística se debió principalmente al control canino efectuado en la provincia de Buenos Aires que constituía más del 95% de la casuística nacional. Se logró entonces reducir en el período 1988-1997 a tres las provincias afectadas, presentando ya para el período 1998-2006 brotes en las provincias de Jujuy y Salta. En esta última provincia desde el año 2005 no se registran casos de rabia canina.

Los últimos casos de rabia humana secundaria a mordedura de perro, fueron en 1994 en Tucumán y el caso notificado más reciente fue en la provincia de Jujuy en julio de 2008. Otros casos relacionados a murciélago fueron reportados 1997 en Chaco y en 2001 en Corrientes (fig 2).

Figura 2: Mapa Local



Fuente: Departamento de Zoonosis y Vectores. Ministerio de Salud de Nación.

<http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/manual-rabia.pdf>

En lo que respecta a casos de rabia canina se documentaron brotes de rabia urbana en Salta entre los años 2003-2005 y en Jujuy entre los años 2003-2008. En octubre de 2010 se confirmó un caso positivo de un cachorro de 4 meses de edad en la ciudad de Tartagal en Salta, brote que fue controlado.

Luego de ausencia de casos en el año 2011, en febrero de 2012 se informó un caso de rabia en un cachorro en la localidad de Isla Verde, Provincia de Buenos Aires, en este caso el virus actuante se tipificó como Virus murciélago.

Con respecto a la rabia en otras especies, se observa un aumento del 75% de casos de rabia parejante en bovinos en el año 2006, comparando con el año 2005. La tendencia de rabia en murciélagos se muestra en ascenso en los últimos 10 años (a pesar de la disminución de casos en el período 2004-2006) por mayor número de animales de dicha especie estudiados actualmente. La serie de casos de rabia en otras especies domésticas (equinos, ovinos, porcinos) y en especies silvestres, si bien muestra una tendencia estable y con un diagnóstico menor comparado con el resto, hay que tener en cuenta la baja proporción de animales muertos de causas desconocidas que son estudiados, principalmente en áreas rurales.

d) Características de la enfermedad

La rabia es una zoonosis viral que puede afectar a todo tipo de mamíferos. Los reservorios primarios, sin embargo, pertenecen a los órdenes Carnivora (subórdenes Caniformia —cánidos— y Feliformia —felinos—) y Chiroptera (murciélagos). El perro doméstico (*Canis familiaris*) es la especie más significativa en cuanto a la transmisión del virus al ser humano y, como tal, es responsable de millones de exposiciones y decenas de miles de muertes humanas por año en todo el mundo. Se estima que 10 millones de personas reciben anualmente tratamiento postexposición para prevenir la rabia. La encefalitis por rabia, de curso fatal, se presenta cuando una persona tiene un accidente

con un animal transmisor y no se adoptan las medidas profilácticas adecuadas para prevenirla, que incluyen un adecuado cuidado de la herida, más el uso de vacuna y, cuando es necesario, gammaglobulina específica.

Se inocula por mordedura, arañazos o a través de lameduras de zonas donde la piel ha perdido su integridad. Está descrita como puerta de entrada excepcional, la vía aérea superior y la transmisión persona a persona a través de transplante de órganos.

Después de la inoculación se piensa que el virus se fija a la superficie de las células musculares y el mismo puede entrar inmediatamente en los nervios periféricos. En las infecciones naturales suele seguir un periodo de incubación que varía entre los 20 y 90 días, dependiendo de la cepa, tamaño del inóculo y grado de innervación y proximidad del SNC. Durante este periodo el virus se amplifica hasta alcanzar concentración suficiente que permite que las unidades infectantes atraviesen la unión neuromuscular e ingresen al SNC. Es durante este periodo de incubación que se puede prevenir la enfermedad con inmunización.

Después de la replicación local en los tejidos durante semanas o meses, el virus se adhiere a los receptores nicotínicos que proporcionan acceso al sistema nervioso periférico por medio de la placa neuromuscular. El virus de la rabia se mueve por los nervios periféricos de manera centrípeta, a una velocidad de 100 mm / día o superior. Una vez en la médula espinal, el virus se propaga rápidamente a las neuronas cerebrales de manera retrógrada a través de las sinapsis (una sinapsis por día). Luego se produce la propagación centrífuga a lo largo de los axones motores, sensoriales y autonómicos diversos órganos, (incluyendo los folículos pilosos), y en particular de glándulas salivales y lagrimales.

e) Agente etiológico

El virus de la rabia, junto a los virus Lagos, Mogola y Duvenhage pertenecen a la familia **Rhabdoviridae** y dentro de ésta, al **género Lyssavirus**, pudiendo diferenciarse distintas cepas por anticuerpos monoclonales según su origen geográfico. El virus de la rabia contiene una copia de una sola hebra, no segmentada, negativa (no codificante) de ARN de aproximadamente 12.000 nucleótidos. El virión, con característica forma de bala, mide aproximadamente 75 nm. de diámetro y 160-180 nm. de longitud. Existen dos componentes funcionales-estructurales, un core de ribonúcleo-proteínas (nucleocápside) y una envoltura lipoproteica circundante; de ésta se proyectan espigas que cubren la superficie del virión.(fig 3)

Figura 3: Morfología del virus de la Rabia



Microscopía electrónica del virus de la rabia. Aumento original: 55,000 x.

Fuente: (SARICE L. BASSIN, CHARLES E. RUPPRECHT, THOMAS P. BLECK. Rhabdoviruses.

De: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed.2009, 2249 - 2258

El virus contiene múltiples copias de 5 proteínas estructurales: polimerasa viral (L), glucoproteína (G), nucleoproteína (N), proteína asociada a la nucleocápside (NS o P), y matriz proteica (M). La envoltura del virus contiene picos de glicoproteínas (G) que se unen a las células. La proteína de la matriz (M) se encuentra en la envoltura interior del virus, dentro de la cual la nucleoproteína del virus (N) se une estrechamente al ARN viral para formar la nucleocápside central. Este núcleo, junto con una proteína transcriptasa grande (L) y una proteína fosforilada (P o NS), es la nucleocápside del virus de la rabia (RNP) (Figura 3: Morfología del virus de la Rabia). La glucoproteína y la proteína de la nucleocápside inducen protección contra la rabia en animales experimentales; la primera a través de la inducción de anticuerpos neutralizantes, y la segunda por inducción de células T citotóxicas.

Se encuentra en la saliva del animal rabioso y también se halla en otras secreciones como la pancreática, lagrime y leche (menor concentración). La mayor concentración de virus se encuentra en el cerebro, cerebelo y bulbo del animal enfermo, lo que representa un riesgo para los laboratoristas o quienes realizan las autopsias de estos animales.

f) Mecanismos de transmisión:

El virus ingresa a través de disrupciones en la barrera cutánea, superficies mucosas o tracto respiratorio.

La rabia es transmitida al humano usualmente por contacto con saliva de un animal enfermo con la piel no indemne sea por mordedura o contaminación de una herida previa o contacto de la saliva con membranas mucosas (lameduras, salpicaduras sobre conjuntiva boca o nariz), también puede transmitirse a través del tracto respiratorio ya sea por inhalación de partículas salivales aerosolizadas (por ejemplo al manipular la boca de un animal) o por virus aerosolizado proveniente de otros materiales como se ha

documentado en accidentes de laboratorio o en trabajos en cuevas con gran cantidad de murciélagos, la transmisión interhumana se ha dado a través de trasplantes de órganos como corneas, riñón, hígado, y otros órganos y tejidos (el virus de la rabia está presente en los pequeños nervios de órganos y arterias y los receptores de trasplantes están inmunodeprimidos para prevenir el rechazo del injerto).

g) Factores de riesgo:

Riesgo de exposición a rabia por su ocupación: veterinarios, empleados de zoológicos y reservas, empleados de laboratorio que trabajan con el virus de la rabia, espeleólogos y personas que manipulan murciélagos. Viajeros a zonas con alta prevalencia de rabia canina y acceso limitado al sistema de salud o potencial carencia de vacunas y gammaglobulina. La transmisión al personal de salud que atiende al paciente con rabia es teóricamente posible por contacto de heridas o mucosas con secreciones del paciente, la educación con respecto a las medidas de aislamiento universal, el uso de barbijo, antiparras, guantes y camisolín, al realizar procedimientos que puedan producir contacto con secreciones (intubación, aspiración, punción lumbar) del paciente evitan tratamientos postexposición y por ende disminuyen costos y efectos adversos.

Riesgo asociado al inóculo viral: tiene que ver con la extensión de la lesión (múltiples mordeduras transmiten más probablemente la enfermedad que una), contaminación salival en la piel expuesta (en una mordedura a través de la ropa ésta remueve gran parte de la saliva), localización de la lesión (zonas más inervadas por ende con más receptores para el virus).

Riesgo según la especie animal: la susceptibilidad a la rabia difiere entre las distintas especies animales se cree en parte debido a la cantidad de receptores de acetilcolina de tipo nicotínicos presentes en la placa neuromuscular, a alta concentración de receptores alta susceptibilidad como en coyotes, lobos, zorros, chacales y viceversa a

baja concentración baja susceptibilidad como en comadreas; los perros y primates tienen moderada susceptibilidad. Independiente de la susceptibilidad a la enfermedad es la epidemiología que dará a cada zona las especies que son más relevantes para transmitir la enfermedad.

Es raro que los roedores transmitan rabia al hombre, en la mayoría de las situaciones de mordeduras por roedores pequeños no se necesitará profilaxis postexposición, pero esto depende de la epidemiología de cada región. Estos animales presentan formas paralíticas o inclusive mueren sin mostrar ningún síntoma que ofrezca sospecha de enfermedad neurológica por lo que no sirven como reservorios de la infección.

h) Cuadro clínico

A su ingreso el virus de la rabia se replica en las células musculares, pasa a la placa neuromuscular y de allí al nervio que la inerva se disemina centrípetamente por los axones de éstas neuronas; se replica en las neuronas periféricas no en la glia, a través de ellas alcanza el sistema nervioso central (SNC) donde se disemina y reproduce siguiendo los patrones de sinapsis, luego de la infección del SNC vía nervios periféricos alcanza el resto de los tejidos del cuerpo como las glándulas salivales.

La enfermedad presenta dos formas clínicas: **furiosa (encefalítica)** que se da en aproximadamente el 80% de los casos y, **paralítica** en un 20%. (tabla 1) Diferencias en la respuesta inmune del huésped parecen determinar cuándo se desarrolla una forma u otra; los que desarrollan una respuesta inmune de tipo celular tienden a desarrollar la forma furiosa y mueren más rápido.

La anatomía patológica del cerebro, en la rabia furiosa, es una encefalitis (con el infiltrado perivascular linfocitario y necrosis que las caracteriza) con los cuerpos de Negri, la rabia paralítica afecta más la médula espinal y el tronco cerebral está afectado en

menor medida, sin embargo, cualquiera sea la forma clínica los cambios en el cerebro son principalmente inflamatorios, cambios de tipo neurodegenerativos pueden ser leves o escasos lo que lleva a pensar que la signosintomatología se debe más a disfunción neuronal que a muerte neuronal.

El período de incubación es usualmente de 20 a 90 días aunque un 25% de los casos pueden presentar períodos mayores. Los síntomas iniciales conforman un pródromo de aproximadamente 4 días de duración similar a otras infecciones virales donde puede presentarse fiebre, cefalea, malestar general, odinofagia, anorexia, náuseas, vómitos. Los síntomas neurológicos comienzan con sutiles cambios en la personalidad y cognición; dolor, parestesias o prurito en el sitio de exposición en un momento de la evolución donde la herida se encuentra resuelta.

Rabia furiosa: caracterizada por la hidrofobia; ésta es un reflejo exagerado del tracto respiratorio, un espasmo de los músculos inspiratorios incluido el diafragma al intentar tomar líquidos, que se cree se origina en la afectación del núcleo ambiguo en el tronco cerebral. Los espasmos empeoran con el curso de la enfermedad afectando más músculos, lo que genera una respiración rápida y superficial y lleva a una postura en opistótonos. El reflejo llega a ser desencadenado tan solo con ver u oír agua o impresiones que causen esa sensación. **Los espasmos en respuesta a estímulos táctiles, auditivos, visual u olfatorios alternan con los períodos de lucidez, agitación, excitación y confusión**; estos espasmos ocurren en los pacientes rábicos en quienes la excitación es prominente, sin embargo espasmos inspiratorios espontáneos se continúan hasta la muerte. **Se presentan convulsiones, hiperventilación, disfunción autonómica** (dilatación pupilar, anisocoria, piloerección, salivación, sudoración, arritmias cardíacas), miocarditis, junto al coma pueden aparecer desórdenes del balance hídrico (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, diabetes insípida).

Rabia paralítica: se manifiesta con una **parálisis ascendente, hipotonía con miodema** a la percusión sobre todo del tórax, deltoides y muslos, de aparición temprana y que persiste durante la enfermedad; la debilidad puede ser más severa en la extremidad por donde ingresó el virus. La excitación/agitación es menos evidente y los espasmos fóbicos pueden aparecer en el 50% de estos pacientes. El sensorio inicialmente es normal pudiendo haber síntomas meníngeos como cefalea y rigidez de nuca, luego evoluciona con deterioro del sensorio a confusión y coma.

La muerte es causada por edema cerebral o miocarditis que causa arritmia o falla cardíaca congestiva.

Hay formas atípicas o no clásicas de presentación, por ejemplo con trismus y tetania, que están comenzando a reconocerse y reportarse, lo que hace pensar en la existencia de sub-registro.

Tabla 1: Cuadro Clínico

Etapa	Duración (% de casos)	Síntomas
Período de incubación	Menor de 30 días(25%) 30-90 días(50%) 90 días a un año (20%) Más de un año (5%)	Ninguno
Pródromo, síntomas iniciales	2-10 días	Parestesias, dolor en el sitio de la herida, fiebre, malestar, síntomas tracto respiratorio superior y gastrointestinal
Enfermedad neurológica aguda, rabia furiosa	2-7 días	Hidrofobia,disfunción autonómica, alucinaciones, comportamiento bizarro, agitación, SIADH

Rabia paralítica	2-7 días	Parálisis flácida Ascendente
Como, muerte	0-14 días	

SIADH: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

i) Métodos diagnósticos:

Durante el período de incubación no hay estudios diagnósticos de utilidad, el antecedente epidemiológico permite la instauración temprana de un tratamiento antirrábico.(tabla 2)

El diagnóstico se debe considerar ante cualquier encefalitis progresiva inexplicada.

casos en la primera semana y en un 87% en la segunda, predominantemente mononuclear con escasos glóbulos rojos, con proteinorraquia ligeramente elevada y glucorraquia normal.

La presencia de virus rábico puede detectarse en muestras de saliva, nervios cutáneos, piel, córnea u otros tejidos. Además, la detección de anticuerpos en suero en individuos sin vacunar también sugiere la infección por el virus de la rabia.

Debido a que no todas las muestras de tejidos son positivas, en todos los casos humanos, en cada diagnóstico debería incluirse muestras de: biopsia de piel, saliva, y suero. Una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) es necesaria si el paciente ha recibido tratamiento antirrábico.

Si todos los ensayos son negativos y se sigue sospechando rabia, es necesario solicitar nuevas muestras en un período más tardío de la enfermedad, **los test negativos**

no excluyen el diagnóstico ya que la eliminación viral es intermitente, el virus no es transportado en la sangre y puede ser encontrado intermitentemente en saliva, LCR, orina y dentro de los tejidos.

Las muestras de epitelio corneal resultan difíciles de muestrear correctamente, por lo cual no es un procedimiento recomendable y ha caído en desuso. El diagnóstico post mortem se hace mediante el examen de tejido nervioso se realiza inmunofluorescencia en improntas de tejido cerebral. Las muestras de médula, cerebelo e hipocampo deben refrigerarse y enviarse al Laboratorio Coordinador.

Información y muestras requeridas:

1. Historia Clínica del Paciente

Completar la ficha clínica detallando la historia del paciente y el nombre y número de fax del médico al que deberán enviarse los resultados.

2. Muestras

Los tubos y cualquier otro recipiente que contenga muestras deberán sellarse con cinta alrededor de su tapa y no abrirse durante su envío. Si no es posible enviarlas inmediatamente, las muestras deben conservarse a -20°C o menor temperatura. Las **muestras deben enviarse refrigeradas en recipientes que cumplan con las normas de bioseguridad vigentes**. No debe agregarse ningún material preservativo a ningún tipo de muestra. Las muestras de saliva no deben ser tomadas por hisopados con lo que se ha visto disminuye la sensibilidad.

Biopsia de nuca: Se toma una sección de piel de 5 a 6 mm de diámetro de la región posterior de la nuca en la línea del cabello. La biopsia debe contener por lo menos 10 folículos pilosos y ser lo suficientemente profunda como para incluir los nervios cutáneos de la base del folículo. Colocarla sobre una gasa estéril humedecida con agua destilada estéril e introducir en un contenedor sellado.

Tabla 2: Métodos Diagnósticos

Métodos Diagnósticos		Tipo de Muestra				
Ag	Atc	Diagnóstico premortem				Diagnóstico postmortem
		Biopsia nuca	Saliva	Suero	LCR	Biopsia de cerebro
IFD		X				X
PCR		X	X			X
EB			X			
	IFI			X	X	
	SN			X	X	
	RIFFT			X		

1) Detección de antígeno:

-Inmunofluorescencia directa: Es el procedimiento estándar para el diagnóstico.

Durante la primera semana de evolución clínica el 50 % de las muestras revela la presencia del virus; porcentaje que aumenta con la evolución.

Puede realizarse sobre biopsias de cerebro o de nuca. El anticuerpo responsable de la tinción en la prueba de inmunofluorescencia directa (IFD) es aquel dirigido contra el antígeno de la nucleocápside del virus. El anticuerpo marcado con un fluorocromo reacciona con el antígeno específico cuya presencia se quiere determinar y se observa el resultado de la reacción con un microscopio de fluorescencia. El fluorocromo usado para marcar los anticuerpos es el isotiocianato de fluoresceína y el anticuerpo marcado se denomina conjugado. El conjugado debe evaluarse para determinar la dilución a la cual produce la máxima tinción específica sin tinción inespecífica. Si el conjugado no cumple los criterios establecidos no debe usarse.

-Ensayo biológico por inoculación en ratones (EB): La inoculación en ratones es el método más sensible para detectar rabia. Todas las cepas de ratones parecen ser susceptibles a rabia. Sin embargo, el ratón gris no debe usarse debido a su dificultad de

manejo y contención. La inoculación intracerebral de ratones albinos suizos con virus rábico produce infección típica. Los ratones inoculados con las cepas salvajes usualmente enferman entre los 7 y 15 días, y una vez que muestran signos de enfermedad, puede detectarse el antígeno rábico. A pesar que los ratones lactantes (3 días o menos) son los más sensibles, se observan muertes inespecíficas causadas por trauma de inoculación, toxicidad del inoculo y canibalismo, en cuyo caso deberá repetirse la prueba. Las muertes que ocurran dentro del período de incubación para rabia deben ser confirmadas por otras pruebas.

-Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): se puede realizar en LCR, biopsia de nuca o cerebro, suero, saliva. Las técnicas de biología molecular pueden entregar resultados en horas y han emergido con resultados promisorios en el diagnóstico ante mortem y para secuenciación e identificación de variantes virales en la vigilancia epidemiológica. Tienen como obstáculo el costo y complejidad, pero el objetivo es estandarizar estos métodos para aumentar la sensibilidad y rapidez de diagnóstico en el futuro.

2) Detección de anticuerpos:

-Prueba de neutralización en ratones (SN): es un procedimiento de serología básica, y su alto grado de especificidad lo convierte en el estándar con el cual otros métodos serológicos son usualmente evaluados. Su determinación es de gran utilidad para conocer el estado inmune tanto del hombre como de los animales, para establecer el diagnóstico de la enfermedad y para realizar estudios sero-epidemiológicos. Con el ensayo de SN, la falta de anticuerpos es evidenciada por muerte o enfermedad del huésped. En este tipo de ensayo, una cantidad de virus estándar, se enfrenta con varias diluciones de suero. Los resultados son expresados en términos de un título de suero, que es definido como la máxima dilución de suero que neutraliza una cantidad estándar de

virus. Tiene el inconveniente de la demora en la obtención de los resultados definitivos, además de exigir la utilización y manutención de ratones, con lo que esto conlleva.

-Método Rápido de inhibición de focos fluorescentes (RIFFT): Consiste en incubar diluciones sucesivas de los sueros a titular y un suero de referencia cuyo título en UI/ ml es conocido, con una dosis constante de virus. A continuación se agrega una suspensión de células sensibles (BHK o BSR). Después de 24hs de incubación se podrá apreciar la diferencia en el número de focos de infección entre las celdillas que recibieron el suero de referencia y aquellas que han recibido los sueros desconocidos. La disminución del título infeccioso permite calcular el título de los sueros desconocidos por comparación con el suero de referencia. Es el método más usado en los países desarrollados y permite obtener resultados en 26 hs teniendo una sensibilidad equivalente al test de la seroneutralización.

-Método inmunoenzimático (ELISA): La técnica inmunoenzimática permite la detección de anticuerpos antiglicoproteína del virus rábico en suero o plasma del hombre y algunas especies animales como perros, conejos, monos y cobayos. Las muestras de suero son depositadas en celdillas de una fase sólida sensibilizada con la glicoproteína y la presencia de anticuerpos se revela con el agregado de un conjugado enzimático. La titulación en paralelo de un suero de referencia cuyo título en UI/ml es conocido permite, por comparación de densidades ópticas, apreciar la concentración de anticuerpos de cada muestra desconocida. Esta prueba presenta numerosas ventajas: puede ser utilizada con un equipo muy simple, es práctica para el estudio de grandes series de sueros y permite la obtención de resultados en un tiempo muy breve, 4hs.

-Técnica de contrainmunolectroforesis (CIE): se basa en la unión de los anticuerpos antirrábicos presentes en diluciones variables de un suero problema con una cantidad constante de antígeno (virus rábico inactivado). La reacción se pone en

evidencia mediante una corrida electroforética simultánea de las mezclas antígeno-anticuerpo y de un suero antirrábico hiperinmune (suero indicador), corriendo virus rábico (con carga negativa) hacia el polo positivo. La presencia de bandas de precipitación indica que no hay anticuerpos antirrábicos en el suero problema, por lo cual el antígeno libre reacciona con el suero indicador. Resultados variables y poco precisos.

-Inmunofluorescencia indirecta (IFI): Para la determinación de anticuerpos en LCR y suero. La presencia de anticuerpos contra el virus rábico en suero es diagnóstico si el paciente no ha recibido vacuna antirrábica o suero inmune y las pruebas en LCR son innecesarias. Por el contrario los anticuerpos antirrábicos en LCR, a pesar de antecedentes de vacunación sugieren infección con el virus de la rabia.

j) Diagnósticos diferenciales:

- **Encefalitis viral:** en la rabia furiosa es el principal diagnóstico diferencial. Sin poseer el dato epidemiológico de exposición a un animal rábico y si la hiperactividad e hidrofobia no son prominentes, la distinción entre ambos cuadros es muy difícil. Los hallazgos en el LCR y electroencefalográficos (EEG) pueden imitar a las encefalitis herpéticas.
- **Tétanos:** puede ser un diagnóstico diferencial en los casos que el paciente se encuentra en opistótonos, pero en éste el LCR y EEG son normales.
- **Intoxicación con estricnina:** debe ser considerada y evaluada por laboratorio.
- **Encefalomielitis aguda diseminada (ADEM):** es un síndrome asociado a múltiples determinantes, entre ellos las formas más antiguas de vacunas antirrábicas (con restos de mielina). La diferencia en la distribución de las lesiones en la resonancia magnética (RM) puede contribuir a diferenciar rabia de ADEM. La positividad del LCR en la prueba de inhibición de focos fluorescentes es sugestiva de rabia en estos pacientes, aun habiendo recibido vacuna.

- **Polineuropatía aguda inflamatoria (Guillain-Barré), mielitis transversa o poliomyelitis:** pueden ser sospechadas en la rabia paralítica. El electromiograma es útil para diagnosticar las polineuropatías. En la mielitis transversa la presencia de nivel sensorial es característica, más dolor a nivel de la lesión y una señal más intensa en T2 en la RM hace el diagnóstico diferencial. La poliomyelitis está precedida de cuadro febril previo y el historial de vacunación debe ser indagado.
- **Las enfermedades por priones:** los cambios espongiiformes en el cerebro que produce la rabia se asemejan.

k) Tratamiento:

No hay establecido un tratamiento específico de la enfermedad, una vez que comenzaron los síntomas. A excepción de escasos reportes, de pacientes sobrevivientes (6 casos desde 1970, 5 de los cuales habían recibido alguna forma de profilaxis) eventualmente todos los enfermos mueren ya sea a causa del virus o sus complicaciones.

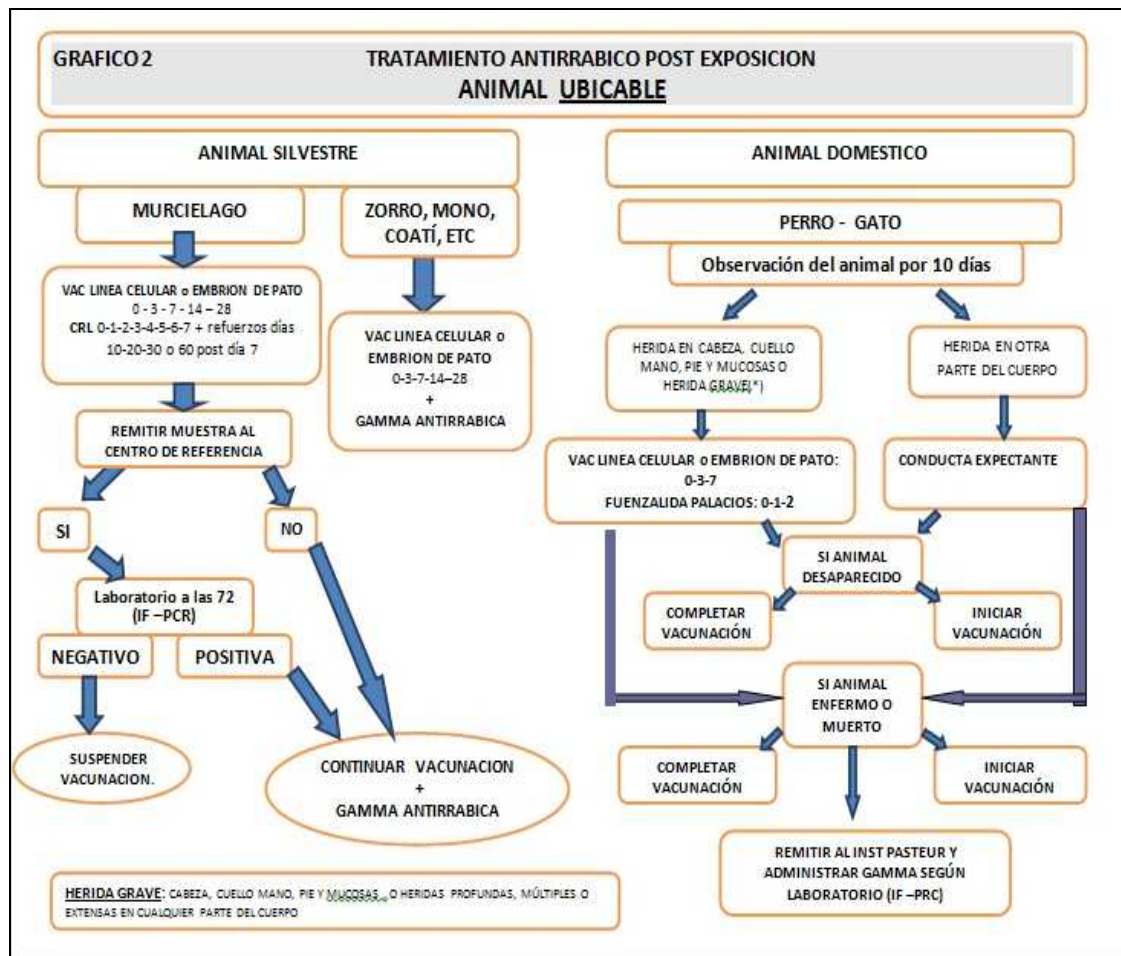
Se requieren más trabajos de investigación básica en modelos animales y cultivos celulares para identificar un tratamiento efectivo, se han intentado terapias con vacuna antirrábica, ribavirina, interferón alfa y ketamina; puede considerarse su administración pero no se ha comprobado eficacia. El curso clínico de la enfermedad conlleva mucho sufrimiento para el paciente por lo que se recomienda una adecuada sedación (la administración de morfina intravenosa ha demostrado ser efectiva para tratar la agitación y espasmos) y confort en un espacio tranquilo libre de corrientes de aire con el mínimo posible de estímulos evitando procedimientos invasivos una vez obtenido el diagnóstico.

Se denomina tratamiento antirrábico, clásicamente al tratamiento preventivo que se instaura luego de la exposición (profilaxis postexposición) cuya piedra angular es la atención de la herida, lo cual reduce el riesgo de rabia potencialmente en un 90%.

Las heridas deben ser lavadas escrupulosamente con agua y jabón neutro por al menos 15 minutos tratando de generar un efecto de arrastre en la lesión, seguido de la aplicación de un desinfectante (alcohol 70%, iodopovidona, clorhexidina al 2%). De ser necesario suturar, colocar la menor cantidad de puntos posible sin agredir los tejidos dañados. Si está indicada la aplicación de gammaglobulina debe realizarse previo a la sutura.

Debe indicarse tratamiento antibiótico profiláctico, amoxicilina-ácido clavulánico; fluoroquinolonas más clindamicina en caso de alergia a beta-lactámicos.

El tratamiento antirrábico o profilaxis postexposición se completa con la aplicación de vacuna y gamaglobulina según tipo de exposición y riesgo, como condiciones generales del tratamiento antirrábico humano.



Fuente: Centro antirrábico de la Ciudad de Buenos Aires. Hospital General de Agudos C. G. Durand

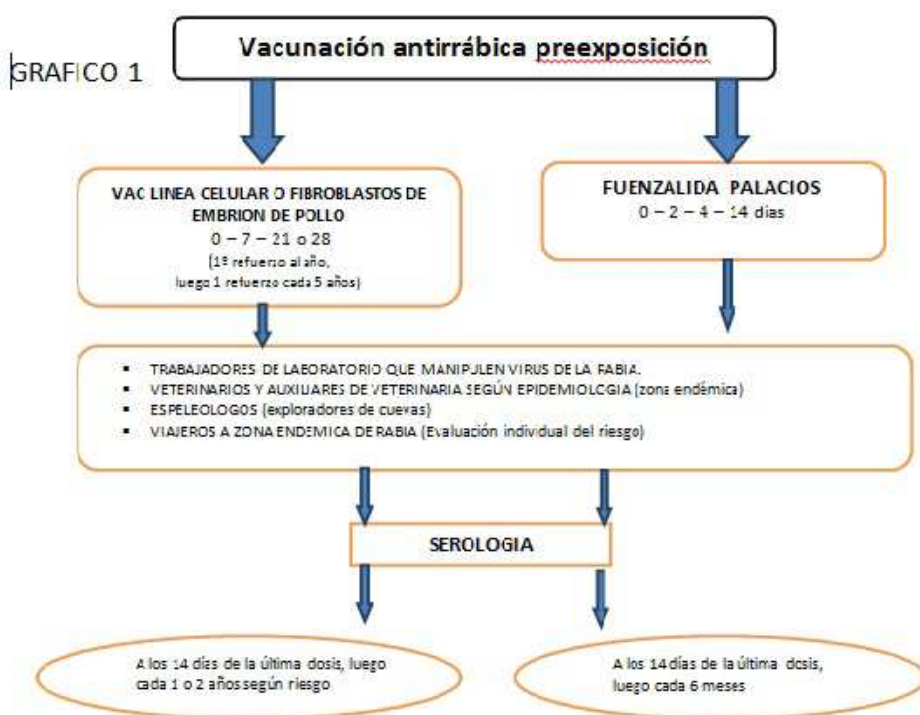
Deben darse a los propietarios, de los animales mordedores, las indicaciones precisas para vigilar y cuidar al animal, o como proceder si éste fallece. Cuando no es factible realizar la observación en un centro de zoonosis, podrá realizarse en el domicilio, siempre bajo la supervisión y responsabilidad del veterinario local

I) Prevención y medidas de control:

- La comunidad debe reconocer a la rabia como problema de salud pública. El riesgo de los perros no vacunados y otros animales en la cadena de transmisión. La tenencia responsable de mascotas.

- Vacunar a la mascota (perro, gato) una sola vez no es suficiente, debe ser anual y de por vida.
- No dejar perros sueltos en la vía pública ya que puede ser agredido por un animal rabioso, como también morder a las personas. Ley Nacional Nº 22953/83, Ley de la provincia de Buenos Aires de Profilaxis de la Rabia 8056/73 y Dec. Reg. 4669 de la provincia de Buenos Aires y Ley Nº 24836/97 (Convenio de Salud fronteriza Argentina-Paraguay).
- Ante un accidente, de presunta exposición a virus rábico, consultar en forma inmediata al servicio especializado y luego cumplir estrictamente las indicaciones según normas.
- Impulsar las actividades para el control de los reservorios. El objetivo es vacunar un mínimo de 80% de la población canina de un área geográfica particular. Las vacunas aplicadas por los organismos oficiales (Salud Pública, Municipio) son gratuitas.
- Concientizar a la población para que notifique en forma inmediata a las autoridades competentes la presencia de animales sospechosos de padecer la rabia.
- Informar sobre la obligatoriedad de los propietarios o poseedores para que vacunen contra la rabia a sus animales que se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad.
- Capacitar al personal médico y paramédico en relación al tratamiento antirrábico en general y medidas profilácticas. La vacuna antirrábica se utiliza en dos modalidades estratégicas: esquemas de pre-exposición y de post-exposición (o tratamiento antirrábico, como clásicamente se lo ha denominado).

- Establecimiento de programas de cuarentena obligatoria y vacunación para todos los animales susceptibles procedentes de regiones donde exista rabia.
- Vacunación preexposición en grupos de riesgo (veterinarios, personal de laboratorio, viajeros a zonas de alta endemicidad, etc.) Es imprescindible verificar que la profilaxis pre-exposición induzca la producción de anticuerpos protectores, en valor mínimo de 0,5 UI/ml o la neutralización completa en dilución sérica de 1:5 mediante el método rápido de inhibición de focos fluorescentes (RIFFT)



Fuente: : Centro antirrábico de la Ciudad de Buenos Aires. Hospital General de Agudos C. G. Durand

m) Inmunoprofilaxis:

m.1. Vacunas:

Las vacunas antirrábicas de uso humano se elaboran con el **virus inactivado**. En la Argentina se dispone de tres tipos de vacuna, que se diferencian por el sustrato en el que se realiza la replicación del virus:

- vacunas antirrábicas producidas en tejido nervioso de animales

-Fuenzalida-Palacios (CRL)

- vacuna antirrábica producida en cultivo en líneas celulares

-células diploides humanas (HDCV).

-células de riñón de mono (células Vero) (PVRV).

- vacuna producida en huevos embrionados.

- embrión de pato purificado (PDEV).

- células primarias de embrión de pollo (PCECV)

Vacunas antirrábicas producidas en tejido nervioso de animales: Vacuna CRL (Fuenzalida-Palacios). La vacuna producida en ratón lactante desarrollado por los científicos chilenos Fuenzalida y Palacios a comienzos de la década de 1950 permitió, a diferencia de la de conejo adulto usada hasta ese tiempo, el empleo de menor dosis de tejido nervioso y con menor cantidad de mielina al tratarse de lactantes lo que disminuyó la probabilidad de accidentes post-vacunales. El Centro Panamericano de Zoonosis consideró la vacuna CRL diez veces menos paralitógena que las vacunas previas. Esta comenzó a usarse en perros en 1958, y en seres humanos en 1963 (Chile y Uruguay), 1964 (Argentina y Perú), 1965 (Brasil y Venezuela), 1966 (Colombia), 1967 (Cuba y México) y 1969 (Ecuador y Guatemala).

La vacuna se conserva refrigerada a entre 2 y 8 °C. Si se congela, se inutiliza. Tiene validez por un año a partir de la fecha de producción. Se administra por vía

subcutánea, y la cantidad de dosis necesarias hace virtualmente imprescindible la rotación de los sitios de inoculación.

No hay evidencias disponibles acerca de la utilidad o pertinencia de la realización de pruebas intradérmicas, antes de comenzar el esquema de inmunización.

Los niveles protectores (0,5 l/ml) se alcanzan a los diez días de la aplicación de cinco o más dosis.

Vacuna en células de riñón de mono verde africano: (*Cercopithecus aethiops*) (células Vero 76) (PVRV), de producción mundial. Se han realizado grandes esfuerzos a nivel mundial para producir vacunas más asequibles, sin sacrificar potencia ni seguridad. Una línea celular continua en células Vero se ha usado como sustrato para la producción de vacunas virales. Una de las ventajas de este sistema de producción es su alto rendimiento. Se utiliza la cepa viral Wistar Pitman-Moore PM/WI381503-3M. El virus se inactiva mediante betapropiolactona. El producto final contiene albúmina humana y maltosa. Es necesario conservarla refrigerada a entre 2 y 8 °C.

Se administra por vía intramuscular, en el músculo deltoides en adultos y en la cara lateral del muslo en los niños que todavía no deambulan. Siempre debe aplicarse en un sitio diferente al de la gammaglobulina, cuando es necesario administrar este producto biológico también según el esquema post-exposición.

A los siete días de la vacunación ya se detectan anticuerpos y a los catorce días del inicio se verifica la seroconversión en el 99% de los vacunados con las tres primeras dosis.

Vacuna producida en embrión de pato: Vacuna antirrábica producida en células fibroblásticas de embrión de pato, altamente purificada y utiliza la cepa Flury LEP de virus de la rabia inactivado. El virus se inactiva con beta-propionolactona. Puede presentar trazas de proteínas de origen animal pero carece totalmente de mielina. También contiene

trazas de cloranfenicol, estreptomina y timerosal sodico. Se presenta en frasco /vial de vacuna liofilizada y se reconstituye con 2 ml de agua destilada estéril. Una vez reconstituida se debe agitar y utilizar. Su aplicación es intramuscular en la región deltoidea del brazo al igual que las otras vacunas y en niños menores de 1 año en cara anterolateral del muslo. Debe conservarse refrigerada entre 2° y 8° C.

La conversión serológica se debe realizar luego de completado el esquema preexposición y si no hay adecuada respuesta de anticuerpos (>0.5 IU/ml) se debe administrar una dosis booster de acuerdo a las normas oficiales al igual que con vacuna vero. Los niveles protectores de anticuerpos se alcanzan a los 14 días de la primera dosis de vacuna.

En los tratamientos profilácticos post-exposición, con esta vacuna, se diferencian aquellas personas que han recibido alguna vez tratamiento con vacuna antirrábica de las que nunca lo realizaron. En el primer caso se puede realizar tratamiento con dos dosis (1 ml c/u) de vacuna en los días 0 y 3. En las personas que nunca han recibido la vacuna pueden acceder a dos esquemas de aplicación:

- Esquema de 5 dosis (0; 3; 7; 14 y 21 o 28) una por día igual que con vacunas de líneas celulares. Este esquema es sugerido en aquellos pacientes con mordeduras graves en cara o cuello.

- Esquema de 4 dosis pero aplicadas en 3 días (día cero primer y segunda dosis una en cada deltoides; día 7 tercera dosis y día 21 cuarta dosis.

En el caso de pacientes inmunocomprometidos se sugiere utilizar esquema de 5 dosis ya que la respuesta inmune puede modificarse en estos casos. Dosar anticuerpos a los 14 días de finalizada la vacunación y si es necesario se vacunara con doble dosis, por única vez, en diferentes brazos y en el mismo momento.

m.2. gammaglobulina antirrábica humana

La inmunoglobulina antirrábica humana es una solución concentrada y purificada de anticuerpos preparada a partir de hemoderivados de individuos sanos inmunizados. Es de producción limitada, de baja disponibilidad y costosa. Debe ser conservado a temperatura entre 2 y 8 °C, protegido de la luz.

Dosis: 20 UI/kg de peso.

Se debe aplicar todo el volumen en el sitio de las lesiones, siempre que fuera anatómicamente posible. Es necesario tener especial cuidado de no producir síndromes compartimentales, especialmente en los miembros. Si la región no permitiera la infiltración de toda la dosis, la cantidad restante (la menor posible) debe inyectarse por vía intramuscular en la región glútea.

Cuando las lesiones fuesen muy extensas o múltiples, la dosis indicada deberá diluirse en solución fisiológica normal (0,9%) para que todas puedan tratarse por igual. No obstante, hay que tener sumo cuidado en no excederse en la dilución (no más de dos diluciones).

Cuando no se pudiera determinar el sitio anatómico de contacto con el animal, o si este se hubiera producido en membranas mucosas, debe procederse a la administración intramuscular en la región glútea.

En el caso de que el paciente consultara tiempo después del accidente y fuera necesario administrar gammaglobulina como parte de la profilaxis postexposición, tiene que administrarse de igual modo que ante accidentes recientes. Esto significa que debe infiltrarse el sitio anatómico afectado, aunque allí no hubieran quedado cicatrices visibles. Si no se pudiera infiltrar toda la cantidad necesaria en ese lugar, el resto deberá inyectarse en sitio anatómico diferente, por vía intramuscular.

La gammaglobulina es eficaz cuando se indica de manera simultánea con la primera dosis de vacuna el día “cero”, y siempre debe aplicarse en sitios anatómicos

diferentes. Si no hubiese podido inyectarse en ocasión de la primera dosis de la vacuna, puede administrarse hasta el séptimo día de iniciado el esquema de vacunación (desde luego, en el caso en que su uso estuviera indicado).

Profilaxis post-exposición (tratamiento antirrábico) (tabla 3)

- La profilaxis post-exposición debe efectuarse lo más precozmente posible, en caso de que la situación clínica lo hiciese recomendable. No es una emergencia, pero sí una urgencia médica.
- No hay un lapso de tiempo límite para efectuarla, cuando fuera considerada necesaria
- La literatura médica documenta varios casos de fallos por omisiones de procedimientos, retrasos o desvíos de los esquemas de vacunación.
- Si el animal responsable de la agresión es un potencial vector en una región donde la rabia es endémica, no debe esperarse el resultado de la observación del animal (si este se considera observable), ni resultados de laboratorio (serología de la persona agredida) para iniciar la profilaxis post-exposición, si esta estuviera indicada por las características del accidente y el sitio anatómico de la agresión (cabeza y cuello, pulpejo de dedos, dedos de los pies y genitales).
- Si se interrumpe el tratamiento con vacuna de cultivo en cerebro de ratón lactante (Fuenzalida-Palacios, o CRL) antes de la quinta dosis y han transcurrido más de diez días desde la aplicación de la última dosis, se recomienda reiniciar el esquema, a menos que se pudieran titular los anticuerpos neutralizantes.
- En el caso de los abandonos de tratamiento con vacunas de cultivo en líneas celulares, si el lapso transcurrido desde la última dosis aplicada fuera de unos pocos días, puede proseguirse con el esquema sin recomenzarlo. Esta

recomendación se basa en la potencia de este tipo de vacunas, que inducen una respuesta inmune más predecible que la obtenida con vacuna CRL.

- La gammaglobulina, cuando el tipo de accidente hiciera aconsejable su indicación, no se debe utilizar más allá del séptimo día después de la primera dosis de vacuna (para no afectar los mecanismos de respuesta inmune).
- Las dosis de vacuna en pediatría son las mismas que en población adulta. No se deben reducir por ningún motivo.
- Se pueden administrar conjuntamente con otras vacunas.
- El embarazo no constituye una contraindicación para la profilaxis post-exposición.

En esta situación, el beneficio de la profilaxis supera ampliamente cualquier riesgo sobre el feto, por tratarse de una enfermedad mortal.

Tabla 3: Categorías de contactos según la OMS y profilaxis postexposición recomendada contra la Rabia

Tipo de exposición al animal presuntamente rabioso	Medidas postexposición
Tipo I: Alimentación de animales, contacto con ellos, o lameduras en zonas con piel intacta (es decir, ausencia de exposición)	Ninguna
Tipo II: Mordisqueo de piel no cubierta, arañazos o abrasiones menores sin sangrado	Vacunación y tratamiento local de la herida inmediatos
Tipo III: Mordeduras o arañazos transdérmicos únicos o múltiples, lameduras sobre piel no intacta; contaminación de membranas mucosas por lameduras; exposición a murciélagos	Vacunación y administración inmediata de inmunoglobulina antirrábica; tratamiento local de la herida

Contacto con murciélago: Se recomienda la profilaxis post-exposición a todo individuo que tuviera contacto físico con un murciélago —aun cuando éste contacto no fuera una mordedura, un rasguño o una exposición mucosa—, si el animal no hubiese podido ser estudiado para evaluar su estado de portación mediante pruebas diagnósticas validadas, procesadas por laboratorios de referencia. **Una persona que se despierta y encuentra un murciélago en la habitación debe ser inmunizada**, con este mismo criterio y bajo la misma condición, porque en ese caso podría ser imposible determinar de manera fehaciente si ha habido o no exposición al quiróptero.

Si el murciélago pudiera ser estudiado, se iniciará la vacunación antirrábica. La aplicación de gammaglobulina podrá diferirse 72 horas, hasta obtener el resultado. Si fuera positivo, se administrará la gammaglobulina y se continuará con el esquema de vacunación. Si fuera negativo, por laboratorio de referencia y método adecuado, se podrá suspender el tratamiento antirrábico. Ante cualquier duda en cuanto al diagnóstico del animal, la profilaxis debe completarse.

Contacto con animales domésticos de interés económico o de producción :

Este punto debe tenerse en cuenta en las regiones de nuestro país en las que existe rabia transmitida por el vampiro común (*Desmodus rotundus*), que se alimenta del ganado y puede además transmitir rabia a otros mamíferos (variante antigénica 3). Los animales domésticos de interés económico o de producción, como bovinos, caprinos, ovinos, equinos, pilíferos, etc., tienen riesgo de contraer la enfermedad. Es importante conocer el tipo, la frecuencia y el grado de contacto o exposición que tienen los encargados de su cuidado, o los profesionales que se relacionan con ellos. Por ejemplo, la manipulación de la boca de un animal favorece el contacto directo con su saliva y la posibilidad de inhalar microgotas o de sufrir salpicaduras sobre mucosas (conjuntiva, boca, nariz, etc.). Por otra parte, la extracción de tejido nervioso es también un

procedimiento de alto riesgo para el operador y, a fin de realizarlo, deben usarse guantes y máscaras protectoras.

Contacto con roedores:

Si bien es verdaderamente raro que los roedores transmitan rabia al hombre, un contacto de riesgo, con uno de estos animales ha de evaluarse médicamente como cualquier otro. Como regla, en la amplia mayoría de las situaciones de mordeduras por roedores pequeños se podrá descartar con toda confianza el uso de profilaxis post-exposición pero, esto depende de la epidemiología de la región. Si bien la epidemiología en nuestra región no es directamente equiparable con la norteamericana, debe tenerse en cuenta que en Sudamérica se ha documentado rabia paralítica en carpinchos.

Interrupción de esquemas:

Si se emplea la vacuna CRL y el esquema se interrumpe antes de la administración de la quinta dosis, se recomienda recomenzar el esquema desde la primera dosis. En los casos, de abandonos a partir de la sexta dosis se deben evaluar, en lo posible, mediante determinación serológica de anticuerpos. Si esto no fuera posible, el esquema se completa con una dosis cuando el abandono se hubiera producido antes de los diez días de la dosis previa y se indicarán refuerzos los días 10, 20 y 40, Si el abandono superara los diez días, se aplicará un esquema complementario de tres dosis los días 0, 2 y 4, a partir del nuevo contacto con el paciente, más los tres refuerzos.

Cuando se hubieran utilizado vacunas de cultivo en líneas celulares en el esquema de vacunación, el American Committee for Immunization Practices y autoridades como Stanley Plotkin recomiendan no recomenzar esquemas, frente a interrupciones de esquemas de unos pocos días.

No hay experiencia en abandono de tratamientos con vacunas PVRV o PCECV; sin embargo, se sabe que la seroconversión es cercana al 100% luego de recibir tres

dosis, con niveles próximos al umbral de protección (0,5 UI/ml), con lo que se debe proceder igual que como se hace con esquemas pre-exposición con vacunas de cultivos en líneas celulares.

Revacunación (nuevas exposiciones) (tabla 4)

Si el paciente tuviese un contacto de riesgo dentro del año de finalizado el tratamiento anterior, se deberá indicar refuerzo de vacunación (esto vale para todas las vacunas descritas en este consenso).

Si el tratamiento previo se hubiera realizado con vacuna de cultivo en líneas celulares, se aplicarán dos dosis de refuerzo (0-3 días); si hubiese recibido esquema incompleto (p. ej., dos dosis), se aplicará esquema post-exposición completo. Lo mismo sucede si se utiliza vacuna de embrión de pato.

Si se hubiese realizado con vacuna CRL, se aplicará un refuerzo y se realizará medición de anticuerpos (dentro de las 48 horas). Si esto no fuera posible, se indicará esquema post-exposición, según corresponda al tipo de accidente. En toda nueva exposición que se produjese después de un año, se procederá como se indica a continuación:

-Si el tratamiento previo se hubiera realizado con vacunas de cultivo en líneas celulares, se aplicarán dos dosis los días 0 y 3.

-Si se hubiese realizado con vacuna CRL, la conducta médica se deberá basar en la medición de los anticuerpos circulantes. Si no se pudiera hacer esto, se deberá indicar un esquema completo. Siempre que se indiquen dosis de refuerzo, se priorizará la indicación de vacuna de cultivo en líneas celulares, en lugar de usar vacuna CRL.

-Si se tratara de pacientes con inmunodeficiencia conocida debido a una enfermedad inmunosupresora o a un tratamiento inmunosupresor concomitante, debe

realizarse un control serológico de anticuerpos entre dos a cuatro semanas después de la vacunación, sin excepción.

Tabla 4: Revacunación

Tiempo transcurrido desde el tratamiento anterior	Tipo de vacuna utilizada en tratamiento previo	Opción 1*	Opción 2*
< de 1 año	CRL	1 dosis + Ac †	Esquema post-exposición
	Línea celular y embrión pato	2 dosis (0-3)	
> de 1 año	CRL	Ac	Esquema completo
	Línea celular y embrión pato	2 dosis (0-3)	
*En pacientes inmunocomprometidos, siempre se deberá realizar determinación de anticuerpos Postvacunación †Determinación de anticuerpos **Vacunas de cultivo en línea celular			

Efectos adversos de las vacunas

1) Reacciones sistémicas generales

Suelen ser bien toleradas y se han documentado muy escasos accidentes graves en la Argentina. Se han reportado efectos adversos leves y moderados que pueden desencadenarse durante una serie de vacunación antirrábica, como fiebre, cefalea, insomnio, palpitaciones y diarrea.

2) Reacciones locales

De 7 a 10 días después del comienzo del tratamiento, pueden presentarse placas eritematosas y edema sobre la piel, unas pocas horas después de la vacunación.

3) Reacciones graves

Los accidentes neuromielíticos constituyen el mayor riesgo de las vacunas en tejido nervioso. La vacuna CRL, aun si se considera su alto grado de pureza, puede inducir la producción de anticuerpos antimielina y, por lo tanto, desencadenar de forma infrecuente reacciones neuromielíticas, que suelen presentarse entre los trece y quince días de comenzada la profilaxis, bajo tres formas clínicas:

- Tipo Landry (ascendente): Aparece rápidamente. El paciente se presenta con hipertermia y dolor lumbar, y parálisis flácida de miembros inferiores que, en 24 horas compromete los miembros superiores. La parálisis incluye la cara, la lengua y otros músculos. La tasa de letalidad puede ascender al 30%. En el 70% restante la recuperación es rápida. La incidencia documentada, según Stanley Plotkin, oscila entre 1/7000 hasta 1/42.000 personas vacunadas.

- Dolor dorsolumbar: Es de menor gravedad que la parálisis de Landry y el más común de los accidentes neuropáticos. Los hallazgos clínicos corresponden fisiopatológicamente a una mielitis dorsolumbar. El paciente puede presentarse febril y con decaimiento, con paresia de los miembros inferiores, hipoestesia y trastornos esfinterianos. La mortalidad es baja: alrededor del 5%.

- Tipo neurítico: En este tipo de accidente, el paciente desarrolla fiebre y suele presentar parálisis facial, glossofaríngea, del nervio neumogástrico o vago y de los músculos oculomotores. También se ha reportado neuritis óptica.

Eventos secundarios al uso de la gammaglobulina

1) Manifestaciones locales

Puede provocar reacciones de carácter benigno, como dolor, edema, eritema e induración y, más raramente, abscesos.

2) Manifestaciones sistémicas

Los eventos adversos más comúnmente reportados con el uso de gammaglobulina humana son cefalea y fiebre. No se observa enfermedad del suero, como sí puede suceder con el derivado de equinos (que, de todas formas, no está disponible en nuestro país).

Contraindicaciones de las vacunas antirrábicas

No tiene. Es una vacuna inactivada y las partículas virales que la componen no conservan capacidad para multiplicarse. Las personas que hubieran manifestado hipersensibilidad al sustrato (tejido nervioso animal) deberían recibir vacunas producidas en otro sistema (células Vero, fibroblastos de embrión de pato, etcétera). El embarazo tampoco es una contraindicación para la vacunación porque la enfermedad es siempre fatal.

La solución a los aspectos relacionados con la seguridad y la menor potencia de las vacunas antirrábicas producidas en tejido nervioso murino, radicó en el desarrollo y la producción de productos preparados con virus cultivados en líneas celulares libres de tejido nervioso o en modelos aviarios.

n) Recomendaciones para padres y la comunidad



Ante la mordedura de animal debemos tener en cuenta ciertas pautas:



Lavar la herida con abundante agua y con jabón.

No secar refregando la herida.

Se debe acudir a un centro asistencial para recibir adecuado tratamiento de la herida.

Se debe acudir a un centro antirrábico para evaluar, en caso de ser necesario, vacunación específica.

Bibliografía:

1. Ashwathnarayana DH, Madhusudana SN, Sampath G, Sathpathy DM, et al. A comparative study on the safety and immunogenicity of purified duck embryo cell vaccine (PDEV, Vaxirab) with purified chick embryo cell vaccine (PCEC, Rabipur) and purified vero cell rabies vaccine (PVRV, Verorab). *Vaccine* 2010; 28: 148-51.
2. Bonito RF, de Oliveira NM, Nishioka S. Adverse reactions associated with a Fuenzalida-Palacios rabies vaccine: a quasi-experimental study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004 Jan-Feb; 37(1):7-13.
3. CDC. Human rabies prevention, United States 2008. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2008; 57
4. Cisterna D, Bonaventura R, Caillou S, Pozo O, et al. Antigenic and molecular characterization of rabies virus in Argentina. *Virus Res.* 2005 May; 109(2):139-47.
5. Delpietro HA, Lord RD, Russo RG, Gury-Dhomen F. Observations of sylvatic rabies in Northern Argentina during outbreaks of paralytic cattle rabies transmitted by vampire bats (*Desmodus rotundus*). *J Wildl Dis.* 2009 Oct;45(4):1169-73.
6. Eidson M, Matthews SD, Willsey AL, Cherry B, et al . Rabies virus infection in a pet guinea pig and seven pet rabbits. *J Am Vet Med Assoc.* 2005 Sep 15;227(6):932-5
7. Gelinck LB, Jol-van der Zijde CM, Jansen-Hoogendijk AM, Brinkman DM, et al Restoration of the antibody response upon rabies vaccination in HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS* 2009;23:2451-8

8. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. – 2009.
9. Ministerio de Salud de la Nación Recomendaciones Nacionales de Vacunación, Rabia, 2011, 2.Organización Mundial de la Salud <http://www.who.int/rabies/en/>
10. Ministerio de Salud de la Nación Manual de normas y procedimientos para la vigilancia, prevención y control de la rabia, 2007, Dirección de Epidemiología. Programa Nacional de Control de Enfermedades Zoonóticas Centro Nacional de Referencia y Coordinación (CNRC).
11. WHO Publication world health organization,immunization vacciones and biological,20 de august 2010(7140-7142).
12. Rabipur Monograph Vaccines and diagnostics Novartis Dra Gabriela Vidal.august 2012.
13. Rupprecht C, Gibbons R. Prophylaxis against rabies. N Engl J Med 2004; 351: 2626-3
14. Sudarshan MK, Mahendra BJ, Madhusudana SN. Assessing the relationship between antigenicity and immunogenicity of human rabies vaccines: results of a meta-analysis. Hum Vaccine 2005; 1: 187-90
15. Toovey S. Preventing rabies with the Verorab vaccine 1985-2005. Travel Med Infect Dis 2007; 5: 327-48.

HANTAVIRUS

COORDINADORAS: Dra. Rosana Corazza*, Dra. Elizabeth Bogdanowicz**Dra Carmen Libonatti***

* Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) Eva Perón San Martin.

**Hospital de Clínicas José de San Martin

***Hospital Interzonal General de Agudos Dr Diego Paroissien de la Matanza

a) Magnitud del problema a nivel mundial

Los hantavirus pertenecen a la familia *Bunyaviridae*, cuyos miembros tienen una amplia distribución mundial y se asocian a enfermedades de carácter zoonótico; causan un variado espectro sindromático que incluye: fiebres inespecíficas, cuadros de encefalitis, neumonías graves con compromiso cardiovascular y fiebres hemorrágicas. Los otros géneros dentro de la familia *Bunyaviridae* son transmitidos por vectores (garrapatas, mosquitos) con la única excepción de los hantavirus, que se vehiculizan a través de aerosoles provenientes de orina, heces y otras secreciones de los roedores infectados, que actúan como reservorios. En ellos producen una infección persistente y asintomática. Existe una adaptación estrecha y específica entre cada hantavirus y la especie de roedor que le sirve de huésped. La distribución mundial de los hantavirus y las enfermedades relacionadas pueden agruparse en dos complejos.

El euroasiático incluye los virus causantes de la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) y los reservorios son roedores del Viejo Mundo pertenecientes a la subfamilia Murinae. El *virus Seoul*, causante de FHSR, se valora que tiene distribución mundial en relación a su reservorio, *Rattus norvegicus*. El virus Puumala es causante de una forma leve de FRSR, conocida como nefropatía epidémica. Los otros hantavirus del Viejo Mundo, hasta ahora descritos, causan FHSR graves (*Hantaan*, *Dobrava*, etc.) A diferencia de lo que ocurre en Europa y Asia,

b) Situación epidemiológica en América Latina

Los hantavirus reconocidos en América se relacionan con el denominado Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH), neumopatía grave frecuentemente acompañada por colapso cardiocirculatorio. Los huéspedes son roedores exclusivamente americanos de la

subfamilia Sigmodontinae, que vulgarmente y en forma amplia se denominan en Argentina “colilargos”. En el período 2000-2010 se notificaron alrededor de 600 casos, con una letalidad que varía entre las regiones entre un 13% y un 50% (media 16%).

Además de la epidemia conocida en América del Norte , en América Latina han reportado casos Paraguay y Bolivia (virus Laguna Negra) , Brasil (virus Juquitiba) , Chile (virus Andes) y Panamá (virus Choclo)

c) Situación epidemiológica en Argentina

En nuestro país se han reconocido cuatro zonas con notificación autóctona de casos de SPH:

1. **Región noroeste:** Salta, Jujuy: En el período 2000-2010 esta fue la región de mayor notificación (43% de los casos), con una fuerte concentración en Orán, provincia de Salta (genotipo Orán). Durante el año 2011 los casos notificados en la región correspondieron al 7% del total dado un incremento exponencial de casos en la zona centro país. La región noroeste, es la región histórica de enfermedad por hantavirus, ya que fue allí donde se elaboró el primer cuadro clínico y epidemiológico (síndrome de Orán) y se asoció con los hantavirus. La transmisión muestra un típico patrón rural, predominando en el sexo masculino, y es allí donde se han descripto más casos pediátricos (el menor fue un niño de un año de vida). En la provincia de Jujuy circula el genotipo Bermejo y el Laguna Negra-like, con una epidemiología similar a la de Orán.
2. **Región noreste:** Formosa y Misiones. El conocimiento de la enfermedad es reciente y se limita a pocos enfermos y el virus circulante es Juquitiba.

3. **Región centro:** Buenos Aires, Santa Fe y Entre Ríos durante los años 2010-2011 centraron el 76,5% del total de casos acumulados de hantavirosis en el país. Durante el año 2011, a consecuencia de un brote epidémico desarrollado en la provincia de Santa Fe, la región centro contuvo el 85,5% de todos los casos notificados en el país. En los últimos 10 años la provincia de Buenos Aires ha demostrado un incremento en la notificación de casos, con transmisión periurbana y agrupamiento de casos intrafamiliares (genotipo HU39694 y Lechiguanas). Una de las áreas de mayor preocupación es el corredor Buenos Aires-La Plata, donde se conjuga un modelo de transmisión periurbano con una alta concentración de población y una letalidad que supera a la de la región noroeste. Se han encontrado seroprevalencias cercanas a un 3%, lo que indicaría infecciones sin enfermedad asociada (casos asintomáticos) y en reservorios como *Oligoryzomys flavescens* porcentajes de infección de hasta un 10%. La provincia de Entre Ríos ha presentado casos agrupados en la ciudad de Victoria con transmisión rural (genotipo Lechiguanas) y alta letalidad. Situación especial epidemiológica es la de la Provincia de Santa Fe la cual padeció, durante el año 2011, un brote epidémico concentrando 131 de los 180 casos totales notificados, con incremento de casos en el periurbano, lo cual expresa la dispersión y el problema que para la salud pública implica la aparición de enfermos en áreas densamente pobladas.
4. **Región patagónica:** Chubut, Río Negro, Neuquén y Santa Cruz. En los últimos dos años la región patagónica notificó el 6% de los casos de Argentina. Circula el genotipo Andes, la letalidad es una de las más altas del país y se demostró transmisión de persona a persona en un brote ocurrido

en Río Negro con casos secundarios en Buenos Aires. Se detectaron seroprevalencias de hasta un 4,2%. En reservorios, las seroprevalencias son importantes, como en *O. longicaudatus*: 10% en Río Negro o 13% en Chubut.

Todavía se desconoce el papel patógeno de los genotipos Maciel y Pergamino, encontrados en Argentina. Por otra parte, se han hallado evidencias de circulación de virus del Viejo Mundo. En un estudio reciente se encontró una seroprevalencia del 31% para virus Seoul en *Rattus norvegicus* de un asentamiento precario de la Ciudad de Buenos Aires, sin evidencia de infección en la población humana conviviente. Los mecanismos involucrados en la aparición de casos humanos y el mantenimiento de la infección en los reservorios son hechos complejos que se relacionan con la biología de los roedores, modificaciones en los ecosistemas y actividades humanas que posibilitan el contacto hombre/roedor.

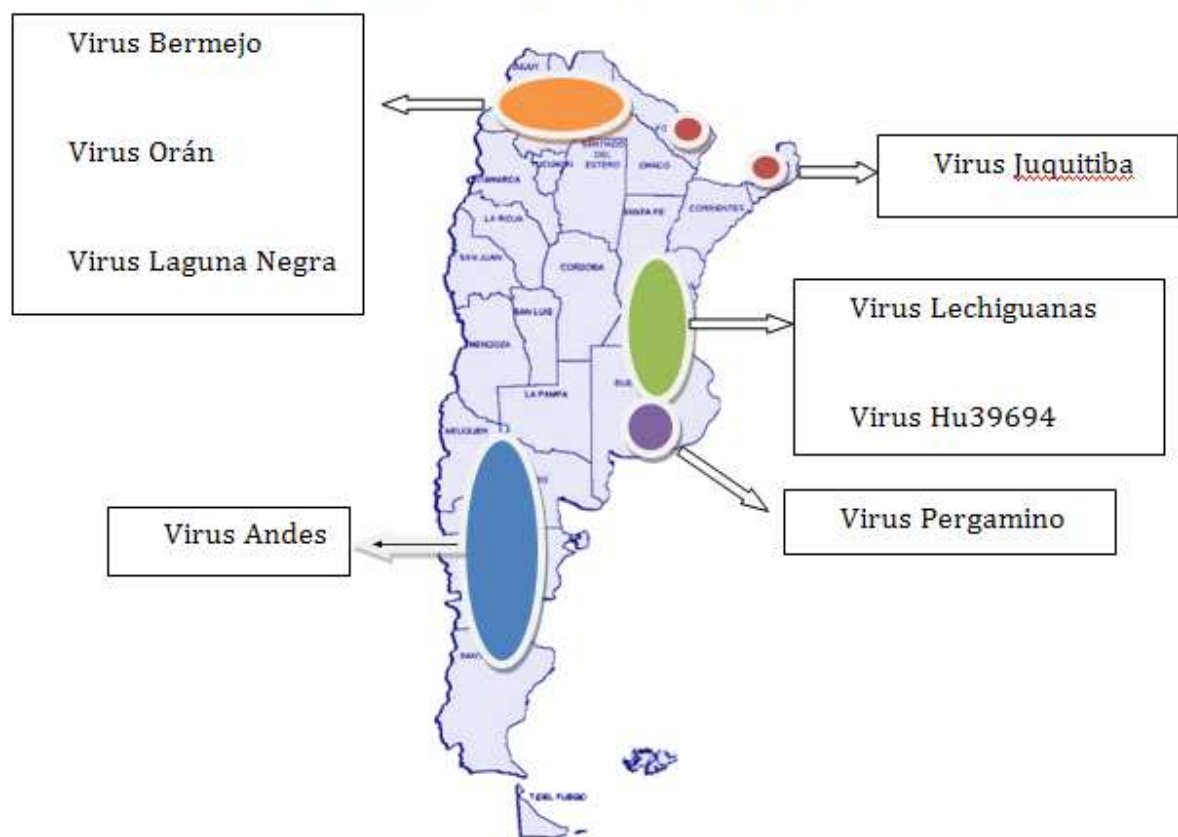
Cuadro N° 1 Hantavirus en Argentina

Virus	Reservorio original	Lugar geográfico	Enfermedad en humanos
Oran	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Argentina	SPH
Lechiguanas	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Argentina	SPH
Bermejo	<i>Oligoryzomys chacoensis</i>	Argentina	Se desconoce
Maciel	<i>Necromys benefactus</i>	Argentina	Se desconoce

Pergamino	Akodon azarae	Argentina	Se desconoce
Juquitiba	Se desconoce	Brasil	SPH
HU39694	Se desconoce	Argentina	SPH

Fuente: Adaptado de : Cuaderno Técnico No. 47 Hantavirus en las Américas guía para el diagnóstico, el tratamiento , la prevención y el control.

Distribución de Virus Hanta en Argentina



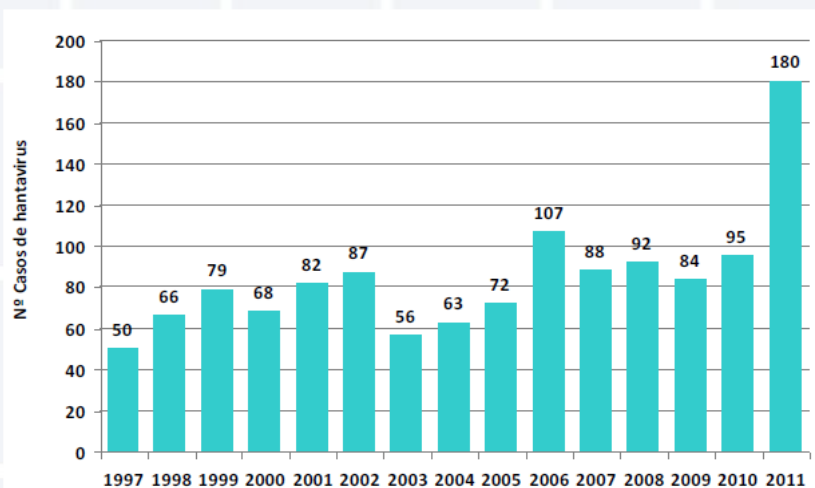
Casos Notificados de hantavirus en Argentina 2010. 2011 SE 35

Provincia	2010	2011
Ciudad de Buenos Aires	5	0
Buenos Aires	21	19
Entre Ríos	5	131
Santa Fé	4	4
Formosa	1	3
Jujuy	8	1
Salta	20	12

Chubut	1	0
Neuquén	2	5
Rio Negro	0	5

Fuente:SINAVE. Situación de Hantavirus Argentina 2011. Ministerio de Salud de la Nación

Casos notificados de hantavirus. Argentina. 1997-2011



Fuente: SINAVE – SNVS C2

Hantavirus
Casos Acumulados hasta la 27ª semana epidemiológica
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2012 - 2013

PROVINCIA	2012		2013		Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 CONF.
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.		
Total Notificado CABA	2	1	1	0	-1	-1
Buenos Aires	115	13	148	12	28,69%	-1
Córdoba	4	1	7	0	3	-1
Entre Ríos	66	3	60	1	-9,09%	-2
Santa Fe	186	4	250	5	34,40%	1
Centro	373	22	466	18	24,93%	-4
La Rioja	0	0	0	0	0	0
Mendoza	0	0	1	0	1	0
San Juan	0	0	0	0	0	0
San Luis	1	0	2	0	1	0
Cuyo	1	0	3	0	2	0
Corrientes	7	0	0	0	-7	0
Chaco	5	2	24	0	19	-2
Formosa	0	0	0	0	0	0
Misiones	4	0	1	0	-3	0
NEA	16	2	25	0	9	-2
Catamarca	0	0	1	0	1	0
Jujuy	146	16	298	9	104,1%	-7
Salta	124	20	153	19	23,38%	-1
Santiago del Estero	0	0	1	0	1	0
Tucumán	0	0	0	0	0	0
NOA	270	36	453	28	67,77%	-22,2%
Chubut	5	1	3	0	-2	-1
La Pampa	1	0	3	0	2	0
Neuquén	9	0	10	1	1	1
Río Negro	3	1	12	0	9	-1
Santa Cruz	1	0	0	0	-1	0
Tierra del Fuego	0	0	0	0	0	0
Sur	19	2	28	1	9	-1
Total PAIS ARGENTINA	679	62	975	47	43,59%	-24,1%

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS - C2/SIVILA

d) Características de la enfermedad

Después de la exposición a aerosoles y la llegada del virus al parénquima del pulmón, comienza la infección. Inicialmente surge un período virémico con consecuente compromiso importante del endotelio pulmonar. El comienzo de los síntomas coincide con el de la respuesta inmunitaria, que puede disminuir la excreción de virus y sugerir que el proceso patológico por sí mismo es de origen inmunitario. A semejanza de otros patógenos que ingresan en forma de aerosoles, la replicación viral se cumple en los linfáticos del tracto respiratorio superior y, a partir de esta localización, se disemina por vía

linfohemática. Existen indicios de que la viremia puede anteceder a la aparición de los signos clínicos.

En el SPH se encuentran abundantes partículas virales en las células endoteliales de los pulmones, luego en bazo y, en cantidades decrecientes, en riñón, ganglios linfáticos, hígado y otros tejidos (adrenal, pancreático etc.). Los pulmones son los órganos blanco de la diseminación viral, pero no se detectan lesiones histopatológicas; sin embargo, se produce un formidable escape capilar de líquido plasmático que lleva a la insuficiencia respiratoria y al choque hipovolémico. El hallazgo histopatológico reside en la presencia de edema con abundante líquido en el intersticio, los alvéolos y el espacio pleural. Su peso, en promedio, está duplicado. El volumen de líquido extravasado, incluido el derrame pleural, puede ser de varios litros, lo que explica la hipovolemia. Como la pérdida capilar no involucra elementos figurados de la sangre se relacionará a un aumento del hematocrito por hemoconcentración. El líquido es similar al plasma, con alto contenido proteico e hipoproteinemia consecuente.

La enfermedad es autolimitada. La progresión de los episodios patogénicos y fisiopatológicos es rápida: el paciente pasa en horas a la insuficiencia respiratoria. Una vez que cesan los mecanismos del síndrome de escape capilar (48-72 h), si el paciente superó la fase de edema pulmonar, el restablecimiento también es rápido, en la medida que no se produzca una falla cardiocirculatoria. Se desconocen los mecanismos involucrados en la insuficiencia cardíaca aguda, que en general es la causa de muerte. En estos casos, la respuesta a inotrópicos es mala. El cuadro hemodinámico corresponde al choque hipovolémico, con resistencias vasculares periféricas normales o incluso aumentadas, una diferencia con los cambios hemodinámicos de la sepsis.

Los anticuerpos de clase M, G y E aparecen en los primeros días de la enfermedad y existe una inmunidad cruzada entre los distintos serotipos de hantavirus, utilizada en la prueba serológica de diagnóstico (ELISA).

e) Agente etiológico:

El género hantavirus pertenece a la familia *Bunyaviridae*, que comparte algunas características morfológicas, estructurales y genéticas con otros virus de esta familia, aunque no se ha encontrado reacción serológica cruzada entre ellos. A diferencia de otros géneros de esta familia, al hantavirus no se le conoce transmisión por vectores artrópodos; se transmiten por la saliva, la orina y excreta aerolizada de los roedores silvestres inmunocompetentes, infectados persistentemente. La partícula viral, a menudo de 110 a 210 nm de largo, presenta espículas o cilindros huecos de 12 nm de diámetro que al microscopio electrónico dan la impresión de una superficie organizada, como la de una rejilla. Son virus con tres segmentos de RNA de una sola cadena y con sentido negativo, que se designan como largo(L), mediano (M) y pequeño (S). Estos segmentos junto a numerosas copias de una proteína de la nucleocápside, aparentan tener simetría helicoidal. Tienen una polimerasa asociada a la partícula viral, que copia el genoma viral de sentido negativo al de un RNA mensajero (sentido positivo). Como otros virus envueltos, son susceptibles a la mayoría de los desinfectantes: soluciones de hipoclorito diluido, fenoles, detergentes, alcohol al 70% y otros desinfectantes caseros. Se desconoce cuanto tiempo sobrevive el virus en líquidos, aerosoles y en estado seco. La partícula viral es sensible a pH <5, pero mantiene su infectividad en soluciones neutrales por algunas horas a 37°C y por algunos días a bajas temperaturas. En las infecciones naturales, el hantavirus establece de rutina infecciones persistentes no citolíticas en el pulmón de los roedores, un hallazgo que parece consistente con su persistencia no-

patogénica en su huésped natural

f) Mecanismos de transmisión

Hasta el momento, la forma de infección que ha sido reconocida, en la casi totalidad de los casos, fue la inhalación de aerosoles formados por excretas o secreciones de roedores. Otra vía de infección probable es la contaminación directa a través de heridas o excoriaciones de la piel, o de mucosas y conjuntivas. Todos o algunos de estos mecanismos podrían estar involucrados en la transmisión interhumana. Las secreciones respiratorias y eventualmente otros fluidos humanos deben considerarse potencialmente peligrosos en los casos de atención al enfermo con SPH u otras formas clínicas, y adoptarse en consecuencia las medidas universales de bioseguridad.

g) Factores de riesgo

Los factores de riesgo se vinculan directamente a aquellos lugares geográficos que presenten alta densidad en población de roedores. Por ello se han descripto como factores de riesgo a los relacionados con labor agrícola, trabajos en lugares cerrados con probabilidad de existencia de roedores (galpones, graneros) del mismo modo ingresan en alto riesgo de enfermedad los trabajadores en centros de investigación que utilicen roedores.

h) Cuadro Clínico

Datos clínicos de orientación diagnóstica

La búsqueda retrospectiva de infecciones por hantavirus indicaría en la Argentina por lo menos cuatro situaciones:

- 1- Infecciones subclínicas, con casos que son luego identificados en las encuestas de seroprevalencia.
- 2- Síndromes febriles inespecíficos o indiferenciado
- 3- Cuadros característicos de SPH

a) injuria pulmonar moderada sin compromiso hemodinámico

b) injuria cardio-pulmonar severa con compromiso hemodinámico y buena respuesta al tratamiento

c) injuria pulmonar severa con shock refractario al tratamiento. Cabe destacar que el 50% tiene manifestaciones hemorrágicas.

- 4- Síndromes febriles con manifestaciones del SNC.

En un estudio realizado en el INEVH más del 80% de los casos, sin embargo, entraba dentro de la definición de caso de SPH.

El **período de incubación** es variable, desde pocos días hasta dos meses, con un promedio de dos semanas. Los casos demostrados de transmisión interhumana y otros sugestivos de la misma forma de contagio tuvieron un período de incubación de 20-30 días. Por convención se ha establecido un período promedio de 30 días. La enfermedad muestra un desarrollo en fases bien distintas:

La primer fase o prodrómica corresponde al síndrome febril agudo que se extiende en los primeros 5 días, con un rango de 1 a 12 días. Esta forma de inicio es similar a la de otras enfermedades, con las cuales debe establecerse el diagnóstico diferencial, como leptospirosis, dengue, fiebre hemorrágica argentina (ver capítulos

respectivos).

Cuadro N° 2: Manifestaciones constantes de la fase prodrómica

SINTOMAS PREVALENTES DE SPH	
Signosintomatología	Frecuencia (%)
Fiebre	100
Mialgias	76
Astenia	72
Cefaleas	72
Disnea	64
Tos	64
Sudoración	52
Escalofríos	48
Vómitos	44
Desasosiego	28
Lumbalgia	24
Dolor abdominal	20
Mareos	16
Artralgias	16
Dolor torácico	12

Hipertermia: De comienzo es agudo, con temperatura axilar superior a 38,5°C y escalofríos. En niños la temperatura suele ser continúa y elevada, mientras que los adultos en el inicio de la enfermedad pueden presentar febrícula.

Cefalea , que no suelen asociarse a fotofobia, característica que se mantiene a lo largo de todo el cuadro el cuadro clínico e indica la inexistencia de repercusión meníngea.

Mialgias generalizadas. En niños es frecuente que se localicen fundamentalmente en miembros inferiores

Astenia: signo frecuentemente presente en todos los pacientes

Dolor Abdominal: Las manifestaciones digestivas son comunes: dolor abdominal, náuseas y vómitos, pero no hay signos de afectación de la vía aérea superior. Este dato negativo es muy importante para diferenciar el SPH de cuadros respiratorios graves causados por virus de la influenza y parainfluenza, adenovirus y virus sincicial respiratorio

Hiperemia conjuntival no es frecuente y, salvo excepciones, no se observan lesiones enantemáticas. Estos datos pueden ser útiles para evaluar el diagnóstico diferencial con leptospirosis y otras fiebres hemorrágicas incluidas las producidas por arenavirus (fiebre hemorrágica Argentina y otras), otros hantavirus, flavivirus (fiebre amarilla, dengue).

Urinarios : No hay referencia a coluria.

Dermatológicos: No es frecuente la presencia de exantemas a excepción de algún rash fugaz propio de la hipertermia. -En algunos casos pueden observarse petequias.

Respiratorios Habitualmente no ocurren manifestaciones de compromiso de las vías respiratorias superiores, tales como faringitis, rinorrea, sinusitis y dolor de oídos. En esta fase, los pacientes no tienen tos ni disnea; en general, se les diagnostica “cuadro viral” o “estado gripal” o, si las manifestaciones abdominales son intensas, “abdomen agudo”. En algunos casos no hay consulta médica y el paciente se automedica con antitérmicos.

Desde la **evolución clínica** la enfermedad se divide en cuatro fases:

- **Febril**
- **Cardiopulmonar**
- **De diuresis**
- **Convalecencia .**

En la **fase febril** pueden reconocerse la fiebre elevada, la astenia marcada y las mialgias. En la fase cardiopulmonar se caracteriza por la hipotensión y el edema pulmonar que evoluciona en forma rápida en 4 a 24 hrs. Transcurridos de tres a ocho días, en una

progresión muy rápida de los fenómenos clínicos que puede medirse en horas se produce la **insuficiencia respiratoria**. La disnea es progresiva con taquipnea (signo clínico muy importante en la evaluación del paciente todavía ambulatorio). La tos es al comienzo irritativa y luego productiva por el líquido extravasado o bien puede estar ausente. El enfermo puede estar hipóxico antes de que se observen anormalidades radiológicas o de que la auscultación pulmonar indique la afección respiratoria. Esto tiene su correlato con los cambios que se suceden a nivel del tejido pulmonar. Cuando el edema ocupa el intersticio, la difusión de gases está comprometida pero no hay condiciones físicas para su auscultación. Un examen detenido de las radiografías de tórax puede mostrar el compromiso intersticial, habitualmente como líneas de Kerley tipo B (líneas finas y rectas paralelas al diafragma), pero dadas las circunstancias en que se obtienen estas radiografías, pasan generalmente inadvertidas.

Al progresar el edema al espacio alveolar el patrón radiológico adopta una configuración mixta alvéolo-intersticial, con infiltrados bilaterales que tienden a ser basales y parahiliares. La disociación clínico-radiológica es habitual, pero si el edema alveolar es extenso se detectan rales crepitantes que recuerdan la auscultación del edema de pulmón por falla hemodinámica. La auscultación de estos rales se asocia con peor pronóstico. El derrame pleural es constante, y de acuerdo a su magnitud podrá ser detectado por el examen clínico, radiológico, ecográfico o bien ser un hallazgo de la autopsia. El edema pulmonar no tiene origen cardíaco, lo cual lo evidencia las presiones capilares pulmonares normales y el tamaño normal del corazón. La resultante del paso del líquido de la sangre circulante al intersticio y al espacio alveolar pulmonar contribuyen al desarrollo de hipotensión la depresión miocárdica y oliguria. El paciente ingresa así en una rápida insuficiencia respiratoria, con falla hemodinámica o sin ella con una letalidad que puede alcanzar al 50%.

El SPH cumple con los criterios clínicos del SDRA: es una lesión propia de los pulmones que se establece en forma aguda, los infiltrados son difusos y bilaterales y el grado de alteración del intercambio gaseoso y de la mecánica pulmonar grave. Por la evolución corresponde a los denominados SDRA de “recuperación rápida”. La hipotensión y la taquicardia, debidas a la hipovolemia, son también signos característicos de esta etapa. Las complicaciones sobrevienen en horas, con disfunción miocárdica e hipotensión refractaria al tratamiento, aún en los casos en que se logró mejorar la hipoxia con asistencia respiratoria. La aparición de arritmias indica un mal pronóstico.

En la **fase de diuresis** ocurre diuresis espontánea significativa , se caracteriza por la desaparición del edema de pulmón , la resolución del cuadro febril y con defervescencia de la misma sobreviene la mejoría de la condición hemodinámica

En la **fase de convalecencia** el paciente se recupera lentamente entre las dos semanas a dos meses subsiguientes La recuperación es completa sin desarrollo de bronquiolitis obliterante como puede verse en pulmones agredidos por virus respiratorios que ejercen su actividad patogénica sobre el epitelio respiratorio y no sobre el endotelio de los vasos pulmonares como lo hace Hantavirus

i) Métodos diagnósticos:

i.1- Hallazgos de Laboratorio

Fase Prodrómica:

Lo más característico son las alteraciones del hemograma: Presencia de inmunoblastos en > 10% al 45%, Leucocitosis: > 12.000 con desvío a la izquierda y Trombocitopenia con ESD normal o ligeramente aumentada. En la fase prodrómica la

radiología puede ser normal, o presentar escaso infiltrado intersticial inespecífico. Una radiografía normal no descarta infección por hantavirus durante esta fase y debe de repetirse a las 4 a 6 horas.

Fase Cardiopulmonar

Hematológicos: Leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda, plaquetopenia y hematocrito elevado. En una serie de 22 enfermos con SPH de Orán (Salta), los porcentuales fueron neutrofilia (81%), plaquetopenia (80%) y hematocrito elevado (73%). Sin embargo, en otros centros que asistieron pacientes con SPH, la trombocitopenia fue constante y el hematocrito sólo se elevó en un 30% de ellos. Característicamente aparecen, en sangre periférica, linfocitos atípicos.

ESD: La velocidad de sedimentación globular está normal, el tiempo parcial de tromboplastina está prolongado

Enzimas hepáticas: Elevadas en dos a tres veces los valores de aspartato aminotransferasa, como expresión de la disfunción hepatocelular y francamente elevada la lacticodehidrogenasa. En algunos casos se han comunicado elevaciones por diez de las transaminasas, pero la ictericia es excepcional.

Función Renal: La urea y la creatinina suelen estar discretamente elevadas, aunque algunos pacientes pueden desarrollar un grado mayor de insuficiencia renal, según las series consideradas.

Medio Interno: La acidosis metabólica con lactoacidemia aparece en los casos refractarios a la terapia de sostén. Si se maneja adecuadamente la hipoxia y la administración de líquidos, al cesar el escape capilar, el paciente se recupera en pocos

días.

En el otro extremo, algunos enfermos desarrollan un colapso cardiocirculatorio refractario a las medidas terapéuticas, con hipotensión irreversible.

Es por ello que actualmente se consideran dos formas clínicas del SPH:

- I. Aquellas donde predominan los signos de insuficiencia respiratoria (de mejor pronóstico) y
- II. Aquellas donde el fallo de bomba cardíaca suele ser irreversible (síndrome cardiorrespiratorio por hantavirus).

Signos de mal pronóstico: Taquicardia, taquipnea, hemorragias, hipotensión y shock refractario a fármacos con persistencia de acidosis.

i.2- Diagnóstico etiológico

Se basa en la demostración de anticuerpos en el suero de los pacientes o de material genómico en suero y material de necropsias. La técnica serológica que se emplea es un enzimoimmunoanálisis con antígeno del genotipo Andes, Maciel u otros y no identifica el virus infectante ya que todos los hantavirus cruzan entre sí.

Detección de Ac IgM ELISA o seroconversión de Ig G Elisa Hantavirus

El hallazgo de IgM específica es diagnóstico, pero la presencia sólo de anticuerpos IgG exige la toma de una segunda muestra para descartar una infección previa no reconocida. Ambas eventualidades son poco frecuentes en nuestro medio; sin embargo, estudios recientes en población aborígen del noroeste argentino indicarían en algunos grupos seroprevalencias muy altas. La técnica es altamente sensible.

Detección de genoma viral por RT_PCR en suero/coágulos y/o órganos

El reconocimiento del material genómico se realiza con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en materiales como coágulo o sangre entera, dentro de la primera semana de enfermedad o en muestras de tejidos pulmonar, hepático, renal o en otros de biopsias o necropsias.

Los materiales se deben conservar congelados (a -20°C a -70°C) o enviar refrigerados inmediatamente a los laboratorios de referencia. Es posible obtener un resultado positivo hasta los 7 a 10 días de comienzo de los síntomas.

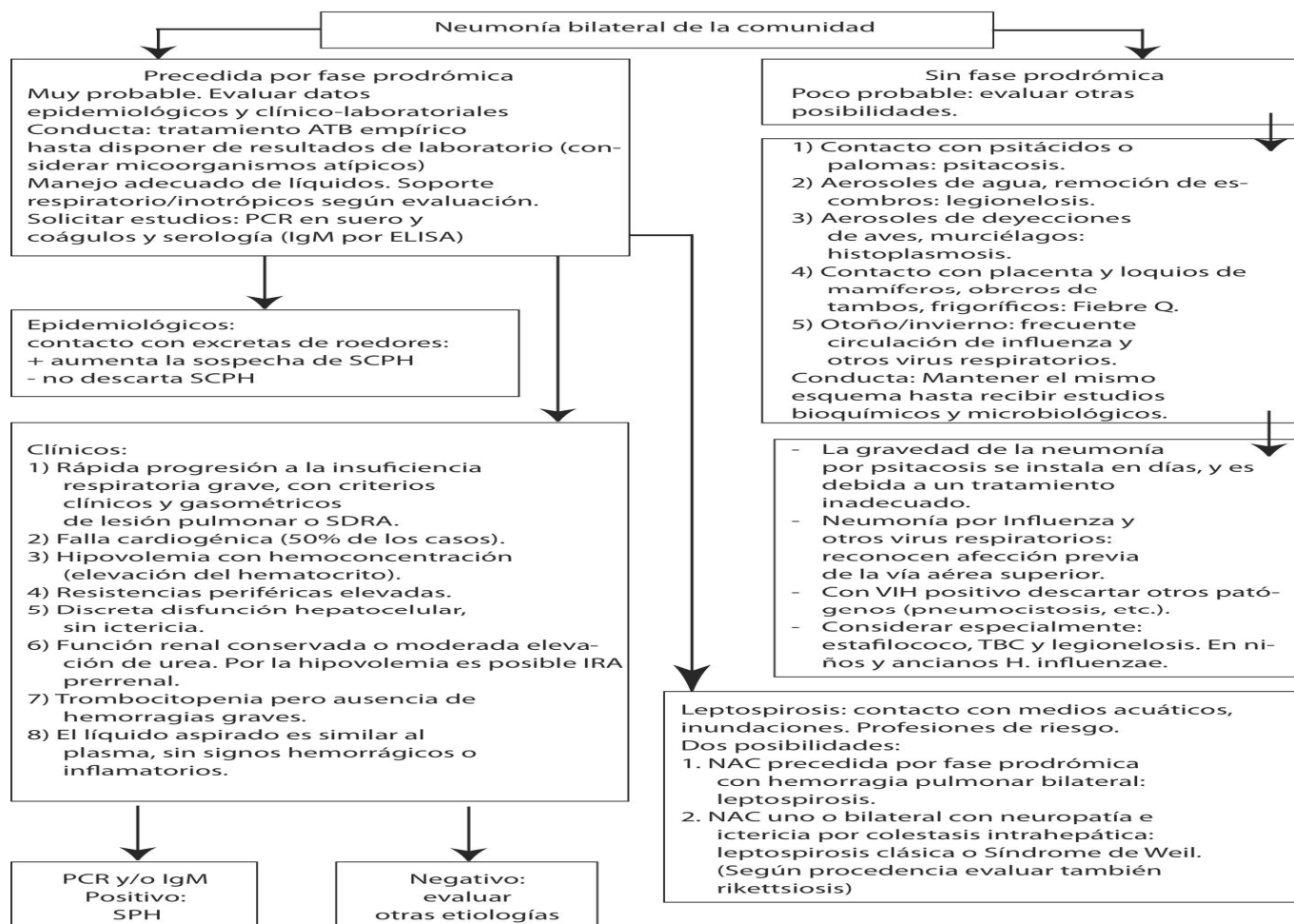
Técnicas Inmunohistoquímicas Se ha desarrollado una técnica histoquímica para demostrar las partículas virales en tejidos provenientes de autopsias. El genotipo infectante se determina por secuenciación, pero ni la PCR ni la serología lo establecen.

Definición de caso: *toda neumonía bilateral de la comunidad precedida de fase prodrómica. Como se verá, se consideran las neumonías independientemente de la gravedad o de si cumplen los criterios de SDRA, ya que existen indicios de pacientes con formas clínicas atenuadas. Tampoco se incluye el criterio epidemiológico de exposición a roedores, debido a que este dato puede ser ambiguo o surgir tardíamente. De igual forma, la exposición de riesgo ambiental puede ser confusa, y es necesario tener en cuenta, especialmente en el conurbano bonaerense, aquellos casos con transmisión en zonas de transición urbana e incluso intradomiciliarios.*

En el período de estado,

Neumonía consecutiva a la fase prodrómica, caracterizada por infiltrados alvéolo-intersticiales, de rápida progresión, con trombocitopenia, aparición en sangre periférica de linfomonocitos activados, con leucocitosis o desviación a la izquierda o sin ellas, hematocrito alto o en ascenso en dos exámenes repetidos en el día y aspirado de material respiratorio de un líquido mucoso/viscoso sin que se observen polimorfonucleares en un examen directo, indicaría con bastante consistencia el diagnóstico de SPH.

SPH: algoritmo de diagnóstico



Hantavirus Guía para el equipo de Salud. Ministerio de Salud de la Nación Argentina 2011

j) Diagnósticos Diferenciales

Leptospirosis: El diagnóstico diferencial por excelencia es la hemorragia pulmonar debida a leptospirosis, forma clínica particular habitualmente sin ictericia,

nefropatía o sangrados fuera del pulmonar, que comparte con el SPH la fase prodrómica, la progresión clínica a la neumonía bilateral y las manifestaciones cardiovasculares. Por otra parte, los antecedentes epidemiológicos pueden ser similares en cuanto a la exposición ambiental a roedores. Los elementos diferenciales a tener en cuenta, a favor de la leptospirosis, son: velocidad de sedimentación globular francamente aumentada, neutrofilia con desviación a la izquierda sin inmunocitos y hematócrito normal o bajo según la extensión del sangrado. El material respiratorio obtenido indica la presencia de sangre.

Rickettsias: Existen indicios de circulación de *R. rickettsii* (y de otras rickettsias) en varios países de la región, incluida la República Argentina, por lo que debe considerarse este diagnóstico. En las formas clínicas graves con fallo multisistémico se produce extravasación plasmática en pulmón, pero además se observa edema tegumentario generalizado y la diferencia más importante está dada por la aparición del síndrome purpúrico, que remeda la meningococemia.

Psitacosis: Se deben valorar los antecedentes de exposición a psitácidos o palomas pues la infección por *C. psittaci* es frecuente en nuestro medio. No se produce fenómeno de escape capilar y la evolución desfavorable se relaciona más con la demora en iniciar el tratamiento con tetraciclinas o macrólidos. La fase prodrómica está ausente, suele ser unilateral y no se asocia a colapso cardiocirculatorio.

Neumonía multifocal bacteriana La neumonía bilateral por *S. pneumoniae* es un diagnóstico a tener siempre en cuenta dada la incidencia de este microorganismo. Carece de fase prodrómica. Las formas agudas de estafilococia pulmonar tampoco presentan fase prodrómica, pero en ambas neumonías bacterianas, la patogenia inflamatoria y

supurativa, distinta al SPH, se demuestra en el material respiratorio por la presencia de leucocitos polimorfonucleares. La peste ha vuelto a emerger en varios países en forma de brotes epidémicos que incluyen formas de presentación como neumonía grave (Perú, 1995). De igual forma se han comunicado neumonías hiperagudas por B. anthracis (carbunco). En estos casos, la exposición ambiental ayuda a sospechar la etiología.

Dengue En nuestro medio otros diagnósticos diferenciales son el dengue , especialmente en su manifestación hemorrágica y la fiebre hemorrágica argentina

Pielonefritis e Infecciones abdominales Si ocurre dolor abdominal intenso deben plantearse diagnósticos diferenciales tales como pielonefritis y apendicitis

Cuadro N°3 diagnósticos diferenciales

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	HALLAZGOS ORIENTADORES Y ALGUNAS DIFERENCIAS
Neumonía grave de la comunidad	No cursa usualmente con hemoconcentración y plaquetopenia
Neumonía por Influenza	Presencia de síntomas y signos respiratorios de vía aérea superior como tos, odinofagia, coriza y conjuntivitis.
Insuficiencia cardíaca	Antecedentes clínicos previos orientadores Presencia de edemas periféricos Rx con cardiomegalia , redistribución de flujo con o sin derrame pleural bilateral
Leptospirosis	Presencia de ictericia (alteración hepatorenal) sin esplenomegalia. Leucocitosis y neutrofilia. La eritrosedimentación está elevada. Puede o no haber trombocitopenia
Sepsis y shock séptico	Presencia de fiebre alta, signos de shock;

	se debe descartar foco específico.
Psitacosis	Presencia de fiebre, escalofríos, cefalea, fotofobia, tos y mialgias. No se reconoce fase prodrómica y habitualmente no cursa con colapso hemodinámico
Triquinosis	Presencia de fiebre, edema bipalpebral, mialgias y eosinofilia elevada. La eritrosedimentación está elevada. La eosinofilia es el hallazgo e indicador de laboratorio más temprano y característico de la triquinosis.
Apendicitis	Dolor abdominal persistente , leucocitosis , temperatura diferencias Ausencia de signos de hemoconcentración La ecografía abdominal resulta orientadora
Fiebre Q	Antecedentes epidemiológicos orientadores Neumonía con compromiso intersticial de instalación mas progresiva en general ausencia de plaquetopenia
Fiebre Hemorrágica Argentina	Síndrome febril de comienzo insidioso acompañado de astenia, anorexia,mialgias, lumbalgia, artralgias, cefalea, nauseas o vómitos, mareos. Presencia de hemorragias. Leucopenia. Trombocitopenia. Eritrosedimentación baja.
Dengue	Síndrome febril inespecífico, acompañado de cefalea, dolor retroorbitario,mialgias, dolor abdominal, artralgias, erupción cutánea y leucopenia, plaquetopenia y manifestaciones hemorrágicas.
Paludismo	Presencia de fiebre intermitente con escalofríos, sudoración, anorexia, náuseas,cefalea, mialgias. Hemograma normal o

	trombocitopenia y/o anemia hemolítica. Eritrosedimentación normal o moderadamente elevada. Esplenomegalia frecuente Puede evolucionar a encefalopatía, insuficiencia renal y dificultad respiratoria.
--	--

Fuente. adaptado de : Enfermedades infecciosas **Hantavirus** Diagnóstico de Hantavirus

GUIA PARA EL EQUIPO DE SALUD. MSAL . Enero 2012

k) Tratamiento

El tratamiento de pacientes con síndrome cardiopulmonar por hantavirus es de **soporte** y debe de realizarse en centros médicos que cuenten con **acceso a unidades de cuidados intensivos**.

En la fase prodrómica se indica reposo estricto, hidratación y administración de paracetamol o ibuprofeno.

En la fase cardiopulmonar o de distrés, la terapéutica se basa en corregir la hipoxemia con administración de oxígeno (la modalidad se adecua al estado gasométrico) y, si es necesario, administrar inotrópicos (dopamina o dobutamina).

Evitar episodios de hipoxia aportándose oxigenoterapia en el 100% de los casos con la finalidad de obtener saturaciones igual o mayor al 90%.

Antes de ingreso a ARM se sugiere considerar la ventilación no invasiva extremándose medidas de bioseguridad ya que este procedimiento genera aerosolización de partículas. La medida debe de ser reevaluada a las 2 horas.

Se debe de considerar ventilación mecánica en aquellos pacientes que presenten:

A) Aumento de trabajo respiratorio con frecuencias > 35 x minuto y uso de musculatura accesoria

B) Hipoxemia refractaria con saturación < 90% pese a administración de oxígeno al 100%.

C) Compromiso hemodinámico: hipotensión en presencia de fallo de órganos.

Aporte hidroelectrolítico controlado a fin de corregir el estado hemodinámico.

Algunos especialistas con experiencia en la atención de SPH reducen los ingresos de líquidos a valores mínimos para no incrementar el edema pulmonar. Al cesar la pérdida capilar inician la expansión vascular. En la experiencia de Orán, el cambio a la conducta de restricción acuosa en la fase de edema pulmonar fue más útil, para reducir la letalidad, que tratar de restituir la volemia. Sin embargo, no hay acuerdo entre los especialistas sobre esta conducta.

La administración de corticoides (hidrocortisona 4-7 mg/kg peso/día) en la fase cardiopulmonar es una alternativa también discutida; su empleo se apoya en los hallazgos inmunopatológicos. En el estudio comentado se utilizó en forma estándar en los enfermos de Orán y Buenos Aires.

Control de mialgias con paracetamol. No utilizar aspirina

Antibióticoterapia: No se encuentra indicada para esta afección. Aquellos pacientes que reciben a su ingreso por presencia de diagnóstico diferencial con NAC deben de suspender la administración de los mismos una vez confirmado el diagnóstico de hantavirus

Corticoides: Hay actualmente un estudio a doble ciego sobre la utilidad de los corticoides que se está realizando en Chile.

Antivirales: La ribavirina, por vía intravenosa, se encuentra en etapa de evaluación y tendría su mayor utilidad en etapa prodrómica, aunque hasta ahora no hay evidencia científica que justifique su uso. Tampoco hay evidencia que justifique su uso vía oral en los contactos cercanos de un caso documentado

MANEJO DE LA INFECCION POR HANTAVIRUS : FORMAS LEVES
- Vigilar la evolución de los parámetros hemodinámicos y ventilatorios - Registrar en forma continua la presión arterial - Medir el porcentaje de saturación de O2 - Utilizar oxigenoterapia, para obtener una saturación arterial de a lo menos 90% - Evitar la sobrecarga de volumen - Control de la fiebre y las mialgias con paracetamol NO utilizando aspirina
MANEJO DE LA INFECCION POR HANTAVIRUS : FORMAS SEVERAS
• Internación temprana en la Unidad de Cuidados Intensivos. • Monitoreo cuidadoso de la oxigenación, del balance de líquidos y la tensión arterial. • Evitar episodios de hipoxia con el uso de oxigenoterapia en el 100% de los casos, para obtener una saturación arterial de al menos 90%. • Apoyo ventilatorio para corregir la hipoxemia con ventilación asistida temprana. • Vigilancia y corrección del estado hemodinámico con reposición hídrica controlada. • Uso de agentes inotrópicos en forma temprana. • Medidas de bioseguridad. • Control de la fiebre y las mialgias con paracetamol NO utilizando aspirina

OTRAS CONSIDERACIONES PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON SPH
Si el paciente se encuentra en un centro de baja complejidad, se recomienda el traslado con personal entrenado y con equipamiento adecuado lo más precozmente posible a un centro que cuente con una Unidad de Cuidados Intensivos, previa coordinación con dicho centro
Durante el traslado se debe asegurar la estabilidad hemodinámica y los parámetros ventilatorios así como aplicar las medidas de bioseguridad, incluyendo el uso de barbijos de alta eficiencia.
El transporte de estos enfermos graves, ventilados o potencialmente inestables, es considerado como un evento de riesgo, incluso dentro de un mismo centro, de manera que se debe evitar al máximo su traslado injustificado.

I) Prevención y control

No se dispone actualmente de una vacuna eficaz para el SPH. La prevención se basa en evitar el contacto con excretas de roedores. Los ambientes cerrados donde se sospeche su circulación deben ser aireados y los pisos y otros lugares lavados con soluciones acuosas de hipoclorito de sodio (1%).

Para ingresar en estos lugares deben utilizarse barbijo, lentes y ropa que proteja la piel. La eliminación adecuada de residuos, la protección de alimentos y el evitar que los roedores convivan en el peridomicilio son medidas muy importantes para prevenir las enfermedades donde actúan como reservorios, pero las personas deben abstenerse de encarar otras acciones que competen a personal experto (captura, desratizaciones en madrigueras, etc.). No deben imponerse restricciones al turismo o al intercambio comercial con las zonas en donde se han comprobado casos de SPH. Los estudios serológicos de los contactos o personas expuestas al mismo riesgo que un enfermo no

son útiles. En estos casos se hace vigilancia clínica. La atención del enfermo con SPH supone respetar las normas universales de bioseguridad, una recomendación para la atención de toda **Notificación Epidemiológica**

El hantavirus es una enfermedad de notificación obligatoria de la categoría Transmisible del grupo de las zoonóticas. Las estrategias que se utilizan para su vigilancia son la clínica y laboratorial.

A partir de la sospecha clínica el profesional tratante envía la muestra al laboratorio local y debe de notificar el caso como sospechoso en hoja de consulta, libro de guardia o internación. El responsable del armado del consolidado semanal C2 deberá tomar de las hojas de consulta, internación y guardia los siguientes sinónimos diagnósticos para su confección: “*sospecha de hantavirus*”, “*hantavirosis*”, “*hantavirus*”, “*síndrome cardiopulmonar por hantavirus*”. Esa información deberá de ser cargada al Software del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, Módulo C2 (SNVS-C2) desde el usuario local. Todo caso sospechoso de hantavirus se debe notificar a través del módulo C2 del SNVS y efectuar la investigación epidemiológica, completando la ficha de investigación correspondiente. Ante la recepción de una muestra proveniente de un caso sospechoso de Hantavirosis deberá abrirse una ficha individual inmediata a través de la Notificación Individual del SIVILA neumonía grave de la comunidad.

Cuadro N ° 4 Medidas de prevención para excursionistas y acampantes

MEDIDAS DE PREVENCIÓN PARA EXCURSIONISTAS O ACAMPANTES
Evitar el contacto con roedores y sus madrigueras
Evitar la utilización de albergues o cabañas que hayan permanecido mucho tiempo cerrados sin haber sido recientemente limpiados y ventilados
No instalar carpas o bolsas de dormir en zonas donde se detecten heces de roedores o existan madrigueras o cerca de donde se acumulan leños
Evitar dormir en el suelo , recomendándose el uso de catres que tengan una altura de

por lo menos 30 cm del suelo
Preferir el uso de carpas con piso
Conservar alimentos en recipientes seguros fuera del alcance de los roedores
Enterrar la basura y restos de comida lejos del área de acampe
Evitar comer frutos de árboles locales y consumir agua de cursos naturales
Utilizar agua embotellada o hervida o sometida a cloración o yodación para beber , cocinar , lavar enseres y para la higiene personal

Cuadro N° 5 Medidas de prevención para la población residente en áreas donde se registrados casos de SPH

MEDIDAS DE PREVENCIÓN PARA LA POBLACIÓN RESIDENTE EN ÁREAS DONDE SE REGISTRADOS CASOS DE SPH
Sellar todas las rendijas de la casa de más de dos centímetros de abertura, tanto en el interior como en el exterior de la casa con mallas de acero, cemento u otro material resistente a la acción de los ratones.
Eliminar del interior todos los elementos en desuso que puedan servir para la anidación de roedores.
Mantener todos los alimentos almacenados en lugares o envases resistentes a ratones .
No dejar restos de alimentos al alcance de los roedores
Eliminar los alimentos sobrantes de los animales domésticos junto con la basura
Guardar el alimento de animales domésticos en recipientes herméticos
Limpiar diariamente pisos y repisas, usando una solución de agua con cloro o detergentes de uso doméstico.
Usar trampas de resorte para roedores dentro de la casa
Desmalezar el área alrededor de casas y campamentos con la protección adecuada de la vía aérea y con guantes
No comer frutos silvestres
No tomar agua de cursos naturales

Las recomendaciones del Ministerio de Salud de argentina se pueden consultar en

<http://www.msal.gov.ar/htm/site/pdf/hantavirus.pdf>

n) Recomendaciones para padres y la Comunidad

- Prevenir el acceso de roedores a sitios habitados.
- Cortar el pasto a ras del piso, por lo menos 30 metros alrededor de la casa.
- Cerrar los sitios de posibles accesos por donde el roedor pueda ingresar.
- Evitar dejar alimentos descubiertos y usar trampas para roedores.
- Consumir agua segura; ante la duda hervirla,
- Antes de ingresar a una vivienda desocupada o galpón abandonado, cubrirse la nariz y la boca con un pañuelo y protegerse las manos con guantes de goma, luego abrir las puertas y ventanas.
- Permanecer afuera por un espacio no inferior a 30 minutos, permitiendo la ventilación del lugar.
- Reingresar con las mismas precauciones y desinfectar con lavandina diluida al 10% (una taza de lavandina en un balde con agua, aproximadamente), baldeando, no barrer en seco. El virus muere por exposición a los rayos ultravioletas y al hipoclorito de sodio.
- No eliminar los depredadores naturales de los roedores silvestres: lechuzas, culebras, chimangos.
- No desratizar ni usar tramperas sin el asesoramiento técnico adecuado.



Las recomendaciones del Ministerio de Salud de Argentina se pueden ver en
<http://www.msai.gov.ar/html/site/pdf/hantavirus.pdf>

La notificación de caso sospechoso debe realizarse en la Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación
 Av. 9 de Julio 1925 (C1073ABA), Cdad. Autónoma de Bs. As., República Argentina
 Teléfono: (54-11) 4379-9000 / Web: www.msai.gov.ar

Los laboratorios nacionales de referencia son:
 "Laboratorio de diagnóstico e investigación en hantavirus"
 INEI-ANLIS "Dr. C. G. Malbrán" Av. Vélez Sarsfield 563 Ciudad de Buenos Aires
 Dra. Paula Padula
 TE: 4301-3146; hantavirus@anlis.gov.ar

Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio I. Maiztegui", ANLIS Centro de Referencia para Fiebres Hemorrágicas Virales de OPS/OMS
 Monteagudo 2510 (2700) Pergamino- Pcia. Buenos Aires
 TEL: (02477) 433044 / 429712-14 - Fax: (02477) 433045 E-mail: inevh@speedy.com.ar
 Coordinación: Dra. Delia Enria.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR HANTAVIRUS

Todo lo que Ud. debe saber

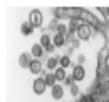


Comité Nacional de
 Infectología Pediátrica
 Sociedad Argentina de Pediatría

¿Qué es el HANTAVIRUS ?

Es un virus envuelto del tipo RNA que pertenecen a la familia *Bunyaviridae* que en humanos produce Síndrome Pulmonar y una fiebre hemorrágica con fallo renal.

Como se transmite de animales a humanos esta infección es una ZOONOSIS



¿Cómo se transmite ?

El Hantavirus se transmite por inhalación de aerosoles con partículas virales provenientes de las heces, orina y saliva de roedores infectados.

También puede ocurrir transmisión a través del contacto con excrementos o secreciones de ratones infectados con las mucosas conjuntival, nasal o bucal, o por la mordedura del roedor infectado.

Hay evidencias de transmisión persona a persona por lo que las secreciones y otros fluidos humanos deben considerarse potencialmente peligrosos en los casos de atención a pacientes con infección por hantavirus.



¿Cuál es el reservorio del HANTAVIRUS ?

Los reservorios del hantavirus son roedores de la familia Muridae, subfamilia

Sigmodontinae, como el *Oligoryzomys longicaudatus*, el *Oligoryzomys chacoensis* y *Oligoryzomys flavescens* conocidos como ratones colilargos, que viven en áreas rurales; sus madrigueras pueden hallarse entre arbustos, árboles, grietas o huecos en troncos o debajo de ellos o bien en nidales en el suelo.



¿Qué enfermedades produce ?

En nuestro país, se reconocen las siguientes formas de presentación de la infección por hantavirus:

- Forma febril indiferenciada
- Formas con compromiso abdominal, renal, hemorrágico o neurológico
- Síndrome CardioPulmonar por Hantavirus (SCPH):
 - a) injuria pulmonar moderada sin compromiso hemodinámico,
 - b) injuria cardio-pulmonar severa con compromiso hemodinámico con respuesta al tratamiento
 - c) injuria pulmonar severa con shock refractario.



La radiografía de tórax al inicio del síndrome pulmonar por hantavirus puede ser normal o presentar infiltrados intersticiales. Por lo que si existe sospecha epidemiológica y clínica, una radiografía de tórax normal no debe descartar una infección por hantavirus y debe repetirse dentro de las 4 horas.

¿Cómo se diagnostica la infección por HANTAVIRUS ?

En zonas donde se han reconocido casos el diagnóstico debe sospecharse ante todo paciente con un síndrome febril inespecífico.

En esta situación debe solicitarse hemograma y radiografía de tórax.

La identificación temprana de los casos permite mejorar las posibilidades de sobrevida, a través de la aplicación oportuna de medidas de apoyo. Por ello, la identificación de los casos debe ser realizada en la etapa prodrómica.

La confirmación del caso se realiza mediante la búsqueda de anticuerpos específicos o mediante la identificación del genoma viral por PCR en tejidos



¿Qué tratamiento efectivo existe ?

El tratamiento de los pacientes con síndrome cardiopulmonar por hantavirus incluye:

- Internación temprana en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Monitoreo cuidadoso de la oxigenación, del balance de líquidos y la tensión arterial.
- Evitar episodios de hipoxia con el uso de oxigenoterapia en el 100% de los casos, para obtener una saturación arterial de al menos 90%.
- Apoyo ventilatorio para corregir la hipoxemia con ventilación asistida temprana.
- Vigilancia y corrección del estado hemodinámico con reposición hídrica controlada.
- Uso de agentes inotrópicos en forma temprana.
- Medidas de bioseguridad.
- Control de la fiebre y las mialgias con paracetamol NO utilizando aspirina.



¿Cuáles son las medidas de prevención recomendadas ?

Sellar todas las rendijas de la casa de más de dos centímetros de abertura, tanto en el interior como en el exterior de la casa con mallas de acero, cemento u otro material resistente a la acción de los ratones.

Eliminar del interior todos los elementos en desuso que puedan servir para la anidación de roedores.

Mantener todos los alimentos almacenados en lugares o envases resistentes a ratones.

No dejar restos de alimentos al alcance de los roedores. Eliminar los alimentos sobrantes de los animales domésticos junto con la basura.

Guardar el alimento de animales domésticos en recipientes herméticos.

Limpiar diariamente pisos y repisas, usando una solución de agua con cloro o detergentes de uso doméstico.

Usar trampas de resorte para roedores dentro de la casa.

Desmalezar el área alrededor de casas y campamentos con la protección adecuada de la vía aérea y con guantes.

No comer frutos silvestres.

No tomar agua de cursos naturales.

Bibliografía

1. Barragán Artemio G., María Haydeé Loaiza B., Adriana Flores S., Filiberto de la Garza O., y col . Hantavirus: un problema latente de salud pública en México, Ciencia UANL/ Vol.V, No. 2, Abril-Junio 2002.
2. Bello Osvaldo, Sehabiague Graciela, Prego Javier, De Leonardis Daniel. Síndrome pulmonar por hantavirus Archivos de Pediatría del Uruguay, 2003.
3. Enria D. Situación de los Hantavirus en la Argentina. En: Clínicas infectológicas del Hospital Muñiz. Eds: A. Seijo, L. de Vedia, M. Corti, H. Metta. Congreso Nacional del Hospital F. J. Muñiz para la Salud Pública 2009: 129-132.
4. Enria DA, Briggiler AM, Pini N, Levis SC. Clinical manifestations of New World Hantaviruses. En: Hantaviruses. Current Topics in Microbiology and Immunology. Eds: Connie Schmaljhon and Stuart Nichol, 2001; 256: 117-134.
5. Fulhorst CF, Koster FT, Enria DA, Peters CJ. Hantavirus Infections. En:Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, & Practice. Eds.: Richard I. Guerrant, David H. Walker, Peter F. Weller, W.B. Saunders, 2010; 71.
6. Lázaro ME, Resa A, Barclay C, et al. Síndrome pulmonar por hantavirus en el sur andino argentino. Medicina (B. Aires) 2000; 3:289-301.
7. Levis S, García J, Pini N, Calderón G, y col Hantavirus pulmonary syndrome in northwestern Argentina: circulation of Laguna Negra virus associated with Calomys callosus. Am J Trop Med Hyg, 2004; 71 (5): 658-663.
8. Ministerio de Salud de Chile, Diagnóstico y Manejo del Síndrome Cardiopulmonar por hantavirus, Guía clínica, Año 2008
9. Ministerio de Salud de la nación Guía para el tratamiento, control y prevención de Hantavirus. 2011

10. Pini N, Levis S, Calderón G, Ramirez J, et al Hantavirus Infection in Humans and Rodents, Northwestern Argentina. *Emerging Infectious Diseases*, 2003; 9 (9): 1070-1076.
11. Seijo A, Pini N, Levis S, et al. Estudio de hantavirus Seoul en una población de humanos y roedores de un asentamiento precario de la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B. Aires)*, 2003; 63: 193-196.

BRUCELOSIS

COORDINADORES: Dra. Ana María Rosáenz*, Dra. Andrea Falaschi*

COLABORADORES: Dra. Carolina Aguirre*, Dra. Nelida Lorena Duci*, Dra. Liliana Lima*, Bioq. Sandra Grucci*, Bioq. Clara Pott Godoy*, Dra. Ana Houdeck**, Dr. Cristian Garcia***, Dra. Marcela Mengual***, Dra. Nidia Lucero****, Dr. Eduardo Bagnat *****

* Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mza. Comité de Infectología SAP filial Mza.

** Programa Salud Escolar Nación (ProSanE). Comité de Infectología SAP filial Mza

*** Hospital Rawson, San Juan. Sociedad de Pediatría filial San Juan.

**** Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. Carlos Malbran.

***** Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA)

a) Magnitud del problema a nivel mundial:

La brucelosis es considerada como la zoonosis más difundida en el mundo y producida por una bacteria del género *Brucella*. Ha recibido distintas denominaciones de acuerdo al curso de la enfermedad o según el lugar donde se presentó: fiebre ondulante, fiebre gástrica remitente, fiebre de Malta, fiebre de Crimea, fiebre del Mediterráneo.

Tiene una importante repercusión en Salud Pública, en patología animal, y ocasiona significativas pérdidas económicas. Es de distribución universal, rural o suburbana; afecta a más de 500.000 personas/año y es endémica en los países mediterráneos de Europa, Norte y Este de África, la India, Asia Central, México, América Central y del Sur (Perú, Noroeste Argentino, Paraguay y Bolivia). El 60 % de los casos de brucelosis humana en EEUU actualmente se reportan en Texas y California.

Las especies de *Brucella* varían en su distribución geográfica. *B. abortus* tiene distribución universal, sobre todo en las regiones ganaderas con excepción de Japón, Canadá, algunos países europeos, Australia, Nueva Zelanda e Israel, donde ha sido erradicada.

B. melitensis es común en el Mediterráneo, además se presenta en el medio Oriente y Asia Central, alrededor del Golfo Pérsico y en algunos países de América Central. Se ha informado la presencia de este organismo en África e India, aunque no parece ser endémico en el norte de Europa, América del Norte (excepto México), sureste de Asia, Australia o Nueva Zelanda.

B. ovis se presenta en la mayoría de las regiones de cría de ovejas del mundo; también se ha informada en Australia, Nueva Zelanda, América del Norte y del Sur, Sudáfrica y muchos países de Europa.

En el pasado, *B. suis* se encontraba en todo el mundo en las regiones productoras del ganado porcino. Este organismo ha sido erradicado de los cerdos domésticos de EE. UU., Canadá, muchos países europeos y de otras naciones. Sin embargo, aún persiste en las poblaciones de cerdos salvajes y/o cimarrones en Estados Unidos, Europa y Queensland, Australia. En piaras y en humanos se informan brotes esporádicos debido a la transmisión por las poblaciones salvajes. La *B. suis* continúa existiendo, en algunos países de América Central y del Sur, México y Asia.

B. canis probablemente está presente en la mayor parte del mundo; sin embargo, Nueva Zelanda y Australia parecen ser libres de este organismo.

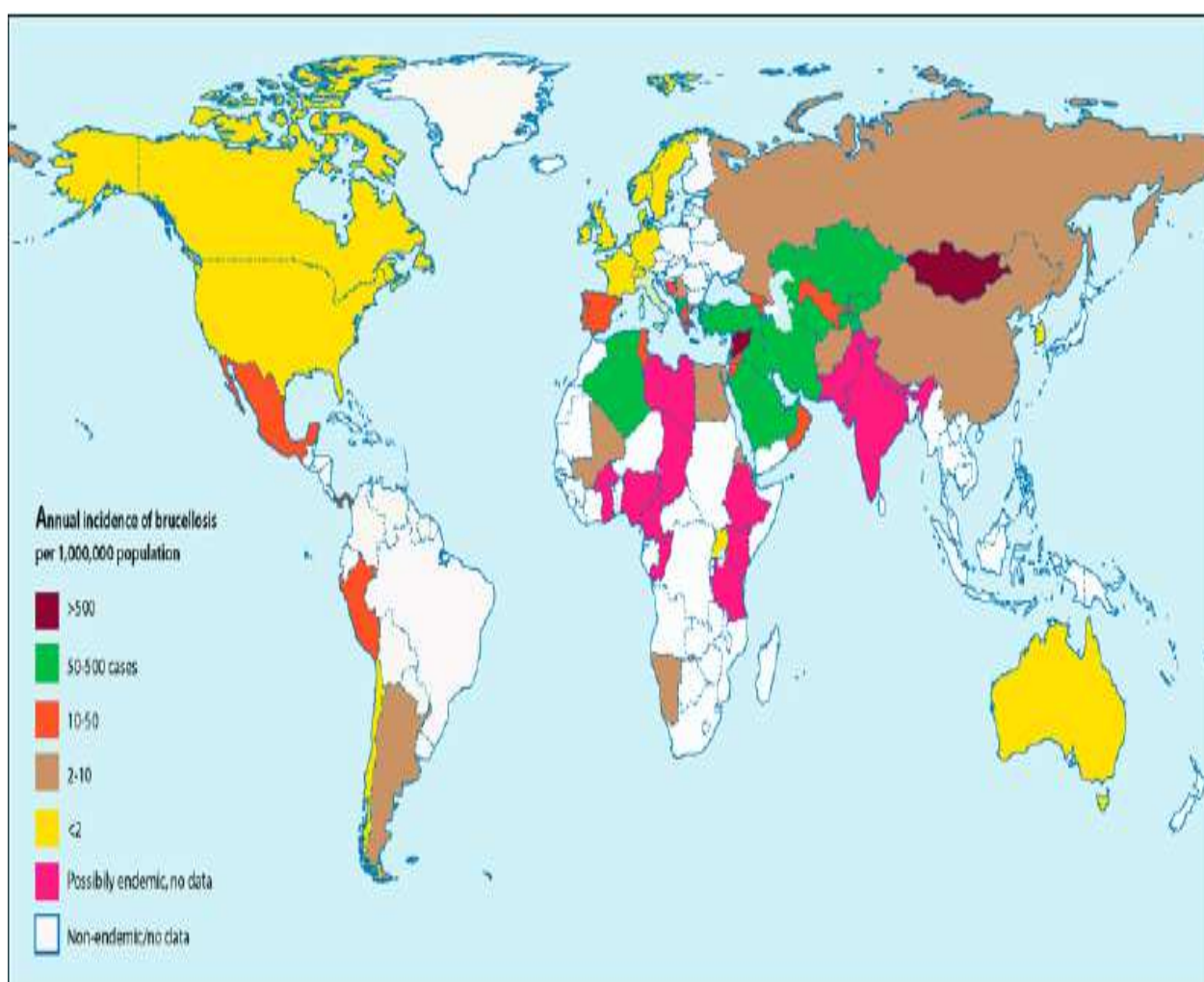
Se han descrito otras especies de brucella. *B. cetaceae* en ballenas y delfines, *B. pinnipediae* en focas y lobos marinos y *B. neotomae* presente en ratas. No se descartan infecciones cruzadas con las diferentes especies entre el ganado bovino; los perros pueden transmitir la infección a los animales silvestres, quienes actuarían como reservorios.

Según una estimación de la OMS la verdadera incidencia de la enfermedad es 10 a 25 veces mayor que la reportada.

La incidencia de casos por millón de habitantes varía de acuerdo a los países, siendo en el 2006-2005 para Perú (34,9), México (28,7), Argentina (8,4), Chile (0,6), Grecia (20,9), Turquía (262,2), Iran (29,8), Arabia Saudita (328), Siria (1.603,4), Jordania (204) Canadá (0,09) y EE.UU. (0,4). España mantiene una de las más altas incidencias anuales de brucelosis humana (15,1/10⁶) en Europa, no obstante haber declinado el número de casos por año. Más del 95% de ellos se debe a *B. melitensis*; donde la ingesta de productos no pasteurizados es frecuente.

En EE.UU., el control de la enfermedad en el ganado bovino ha disminuido la incidencia de brucelosis humana; en la última década se notificaron menos de 100 - 200 casos/año, 10% de los cuales corresponden a menores de 19 años. La vía de contagio sería la ingesta de quesos de cabra artesanales importados de Méjico o por viajes al exterior. (fig 1)

Figura 1: Mapa con distribución mundial de casos de Brucelosis humana



Fuente: Incidencia global de Brucelosis humana reproducido de Pappas G et al .The new global map of human brucellosis Lancet Infect Dis 2006; 6: 91-99

b) Situación epidemiológica en América Latina.

En Brasil y países vecinos, los datos para enfermedad animal y humana no son valorables ya que los informes son insuficientes al no ser obligatoria la notificación. En Chile prevalecen *Brucella abortus* y *Brucella canis*. Según datos del Departamento de Epidemiología DIPLAS- MINSAL Chile las tasas de incidencia de brucelosis, entre 1990 y 2011, variaron entre 0,21/ 100.000 habitantes a 0,02 /100.000 habitantes.

c) Situación epidemiológica en Argentina

En Argentina se estima entre 10.000 y 20.000 nuevos casos por año. Se notificaron 1.469 casos de enfermedad humana entre los años 2001-2005, 26% de los cuales correspondieron a Mendoza y 17% a Buenos Aires.

Durante los años 2008, 2009 y 2010 (hasta la 18ª semana), se notificaron 178 casos de brucelosis humana, con tasas entre 0,18 a 0,11/ 100.000 habitantes. El 41% (73) correspondió a la región de Cuyo, siendo Mendoza la provincia con más casos: 52/73 (71,21%).

Durante el año 2011 se notificaron 10 casos confirmados (un caso en < de 14 años) y en lo que va del 2012 se notificaron 5 casos en pacientes adultos en la provincia de Mendoza.

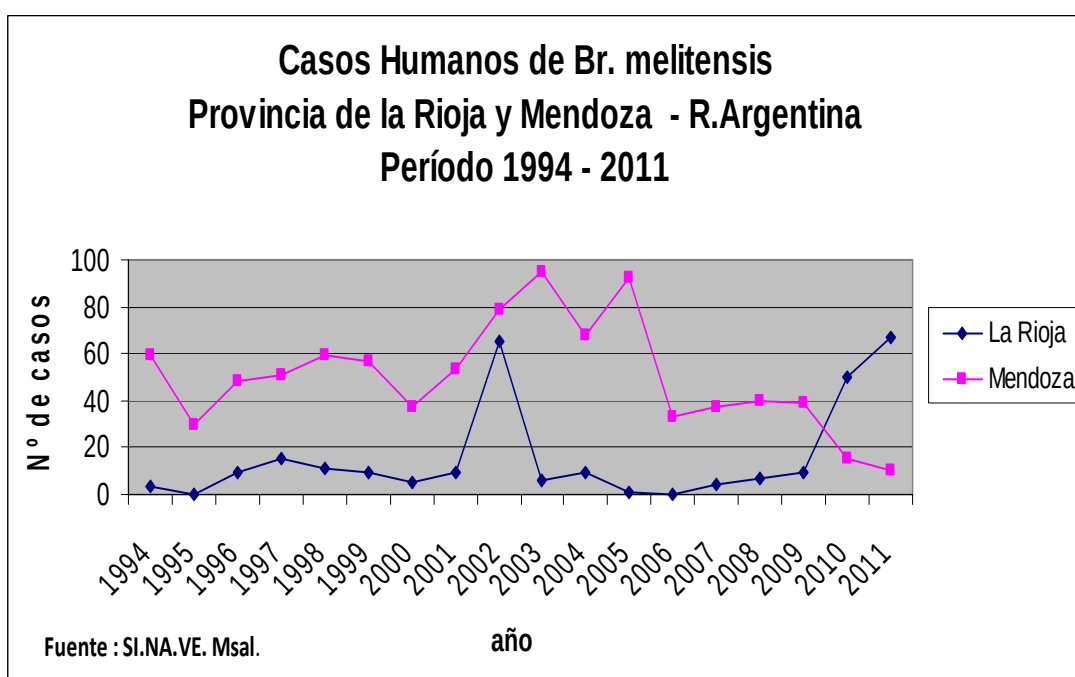
Brucella abortus prevalece en el Este de la Argentina y la enfermedad, en el ganado bovino, ha descendido con la vacunación.

Según las regiones varía entre 2,4-5,7%; es baja en porcinos y muy alta en el ganado caprino.

En la provincia de Mendoza, en el 2005, se detectó que más del 20% de las cabras estaban infectadas y, en algunas zonas, llegaba a comprometer el 50% de los animales. Los médicos veterinarios J.C. Sánchez y R. Mera y Sierra detectaron, en toros de dicha provincia, una prevalencia del 40% en 1992 y del 37% en 1997.

En la figura 2 podemos observar los casos de *Brucella Melitensis*

Figura 2: Casos de *Brucella melitensis* en humanos 1994-2011 en las provincia de Mendoza y La Rioja



En 1940, los trabajos de Villafañe Lastra mostraron las formas crónicas de la enfermedad y años más tarde, en la provincia de Catamarca, G. Barrionuevo y col. realizaron un estudio sobre las manifestaciones clínicas en el niño. En la provincia de Mendoza, Abate y colaboradores estudiaron 27 pacientes pediátricos con brucelosis aguda entre 1982 y 1991. Observaron que la mediana para la edad era de 9 años, el 96% de los casos

procedían del área rural (donde se cría ganado caprino) y la vía de contagio más frecuente era la digestiva junto al contacto con cabras.

Ver Tabla 1,2 y 3

Tabla 1: cepas de *Brucella* aisladas en humanos por el ANLIS entre 1994-2011

Cepas de *Brucella* aisladas de humanos en Argentina

1994-2011

Fuente: INEI-ANLIS, 2012

Provincia	n	<i>B. abortus</i>			<i>B. melitensis</i>					<i>B. suis</i>	
		1	2	C19	1	1a	2a	2	3	1	1a
1 B. Aires	290	71	5	8	37	2			2	90	70
2 Catamarca	15				14	1					
3 Córdoba	41	5	1		11		1			16	7
4 Chaco	1				1						
5 Formosa	2				2						
6 Entre Ríos	4									3	
7 Jujuy	4				1	3					
8 La Pampa	8									7	1
9 La Rioja	14				13					1	
10 Mendoza	51				51						
11 Misiones	1									1	
12 Neuquén	5				3					2	
13 Río Negro	2									1	
14 San Juan	9				9						
15 San Luis	6				6						
16 Santa Cruz	1				1						
17 Santa Fé	16	1			2					7	5
Sgo. del										1	
18 Estero	2					1					
19 Salta	36				30	1		1		2	2
Tierra del											
20 Fuego	1										
21 Tucumán	3				1	2					
Total		77	6	8	182	10	1	1	2	131	85
	512		91				196				216

Tabla 2: casos de brucelosis denunciados al SINAVE 2010-11-12

Provincia	2010	2011	2012
Bs As	11	15	19
Catamarca	1	0	0
Chaco	62	73	30
Corrientes	1	0	0
Entre Rios	3	9	5
Formosa	36	25	13
La Pampa	4	39	12
La Rioja	63	75	1
Mendoza	20	22	14
Rio Negro	4	4	8
San Juan	1	8	14
San Luis	2	5	6
Santa Cruz	1	0	2
Santa Fe	3	8	27
Tierra del Fuego	0	1	0
Misiones	0	0	30
Salta	0	0	21
Tucumán	0	0	1

Tabla 3. Casos notificados y confirmados y tasas de incidencia cada 1.000.000 habitantes, según provincia y región. República Argentina. Años 2012/2013, hasta semana epidemiológica 25.

Brucelosis						
Casos Acumulados hasta la 25ª semana epidemiológica						
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2012 - 2013						
PROVINCIA	2012		2013		Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 CONF.
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.		
Total Notificado CABA	14	13	5	5	-9	-8
Buenos Aires	45	32	24	14	-46,6%	-18
Córdoba	1	1	3	1	2	0
Entre Ríos	15	7	13	1	-2	-6
Santa Fe	25	4	18	8	-7	4
Centro	100	57	63	29	-37%	-49,1%
La Rioja	21	14	4	1	-17	-13
Mendoza	16	5	14	1	-2	-4
San Juan	11	0	15	1	4	1
San Luis	5	2	1	0	-4	-2
Cuyo	53	21	34	3	-35,8%	-18
Corrientes	1	1	0	0	-1	-1
Chaco	34	5	9	3	-25	-2
Formosa	18	2	10	3	-8	1
Misiones	29	0	0	0	-29	0
NEA	82	8	19	6	-76,8%	-2
Catamarca	17	13	25	13	8	0
Jujuy	0	0	0	0	0	0
Salta	26	2	19	11	-7	9
Santiago del Estero	0	0	1	0	1	0
Tucumán	1	0	1	1	0	1
NOA	44	15	46	25	4,545%	10
Chubut	0	0	2	0	2	0
La Pampa	31	13	52	12	67,74%	-1
Neuquén	3	2	2	1	-1	-1
Río Negro	8	1	7	2	-1	1
Santa Cruz	1	0	5	0	4	0
Tierra del Fuego	3	2	2	0	-1	-2
Sur	46	18	70	15	52,17%	-3
Total PAIS ARGENTINA	325	119	232	78	-28,6%	-34,4%

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS -C2/SIVILA

d) Características de la enfermedad:

La infección en animales es crónica, afecta los órganos de la reproducción, el

sistema reticuloendotelial (SRE) y otros tejidos. En la leche, orina, secreciones vaginales y productos de la concepción de animales infectados, se encuentran gran cantidad de *Brucellas*, que constituyen un riesgo para granjeros, matarifes, veterinarios y personal de laboratorio.

Las hallazgos más frecuentes en el ganado son: abortos, nacimientos prematuros, animales débiles, esterilidad, disminución en la producción láctea (en el ganado bovino puede alcanzar entre un 20 y 25%), pérdida de brillo del pelaje, enflaquecimiento, renguera por artritis, quejidos nocturnos; orquitis y epididimitis en cerdos. Los síntomas de infección animal son la disminución de la producción láctea, el pelaje sin brillo, renguera por artritis, quejidos nocturnos, enflaquecimiento y abortos. Las *brucellas* se eliminan en la leche durante cuatro semanas, por secreciones vaginales y orina durante períodos prolongados.

La *Brucella* se elimina por 4 semanas en la leche, pero en orina y secreciones vaginales lo hace por tiempo prolongado; en quesos frescos y blandos artesanales persisten hasta 2 meses; en carnes congeladas, durante largo tiempo.

Período de incubación: es de 2-3 semanas en promedio, pero puede ser desde menos de 7 días a varios meses.

Patogenia:

Las especies de *Brucellas* carecen de los factores de virulencia clásicos como exotoxinas y endotoxinas. El liposacárido S (LPS-S) es el mayor determinante de virulencia de esta bacteria y la respuesta es predominantemente humoral, siendo la responsable de conferir protección contra la infección de la bacteria.

La *brucella*, al ingresar al organismo invade las células del sistema fagocítico mononuclear y se desarrolla dentro de ellas. Al comienzo la respuesta es mediada por linfocitos T ayudadores tipo uno, los cuales en conjunto con la activación de macrófagos se encargan en eliminar a las células infectadas. Si éstas no son eliminadas, llegan por vía linfática a los ganglios regionales y desde ahí penetran al sistema circulatorio en donde son fagocitadas por los macrófagos y polimorfonucleares, siendo transportadas a los distintos órganos, preferentemente a los del SRE (bazo, hígado, médula ósea, ganglios regionales) y allí continúan multiplicándose a través de los fagocitos tisulares. Investigaciones recientes refieren que la *brucella* produciría ureasa que la protegería al pasar por vía digestiva.

Se cree que la supervivencia de la *brucella* dentro de este tipo de células estaría mediada por sustancias antioxidantes y por la producción de AMP y GMP (guanosina 5 monofosfato) cíclicos, los cuales van a inhibir la fusión de los fagosomas con los lisosomas, la activación del factor de necrosis tumoral alfa, la degranulación y la activación del sistema mieloperoxidasa. Todos estos factores de virulencia permiten la supervivencia a nivel intracelular de al menos 15 a 30% de las *brucellas* ingeridas y la posterior replicación de las mismas.

En respuesta a la infección el sistema inmune juega un papel importante; los neutrófilos son las primeras células de defensa y los macrófagos son activados mediante la interacción de la molécula CD14 y el LPS y van a activar linfocitos T ayudadores tipo uno a través de la producción de interleucina 12, las cuales van a producir otras citocinas como interleucinas 2,3,6,12, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa.

Además la *brucella* es capaz de activar, mediante el LPS, al sistema humoral produciendo

al comienzo anticuerpos Ig M y posteriormente anticuerpos IgG e Ig A.

La capacidad de sobrevivir en el interior de las células fagocíticas, le permite protegerse de la acción de los antibióticos y de los anticuerpos, determina las características de la enfermedad, el curso ondulante, la tendencia a presentar recaídas y la frecuente evolución a formas crónicas.

B. abortus forma granulomas no caseificados; *B. suis* produce granulomas caseificados y *B. melitensis*, formas mixtas. Posteriormente evoluciona en algunos casos a la fibrosis o la calcificación.

e)Agente etiológico:

Pertenece al género ***Brucella***, es un bacilo gram negativo, inmóvil, sin cápsula y desprovisto de esporas. Para su desarrollo requiere de 5 a 10 % de CO₂, es aerobio estricto y de crecimiento lento. En los medios de cultivo tradicionales (Bifásico de Castañeda), el resultado es positivo dentro de los 15 días de siembra y se esperan 45 días antes de informarlo como negativo. Con el advenimiento de métodos automatizados (BACTEC o BACTALERT) y de los de lisis centrifugación los tiempos de recuperación han disminuido a $\leq$ de 4 días. Sin embargo aún con estos métodos es necesario prolongar el tiempo de incubación hasta 4 semanas.

Son gérmenes sensibles al calor y a los desinfectantes, sometidos a la ebullición y a 60° durante 15 minutos se destruyen.

J.A. Martson la describió en 1859, con el nombre de “Mediterranean remittent fever”, y en 1887 David Bruce aísla el microorganismo del bazo de cinco pacientes. En 1905, en Malta, la *brucella* se aísla por primera vez en cabras, que se consideran como su

reservorio.

Brucella spp, se clasifica entre los microorganismos de clase III, cuya manipulación en el laboratorio se considera de gran riesgo. Debe ser manipulada en cabina de flujo laminar.

Se han identificado seis especies de *Brucella*:

B. melitensis (biovar1-3)	La más frecuente en el hombre, se encuentra en el centro-oeste de Argentina. Cabras y ovejas
B. abortus (biovar 1-7 y 9)	Se encuentra en el ganado bovino
B. suis (biovar1-5)	Frecuente en zona pampeana y mesopotámica, puede infectar porcinos y liebres
B. neotomae	Ratas
B. ovis	Oveja, carnero
B. canis	Perros

f)Mecanismos de transmisión.

Los animales infectados son fuente de contagio para el ser humano, siendo eliminadores de *Brucella* de por vida. Los seres humanos son huéspedes accidentales que contraen la enfermedad por

vía digestiva: ingestión de productos lácteos no pasteurizados , crudos o mal cocidos (leche, y otros lácteos, cárnicos y embutidos);

vía aérea: inhalación del polvo de lana o corrales;

contacto directo o cutánea: con animales infectados, sus esqueletos y sus secreciones (sangre, orina, vaginales), fetos abortados y en especial placenta penetrando la *Brucella* en piel erosionada y

vía ocular: contacto con la mucosa conjuntival.

Se ha descrito raramente la transmisión por transfusiones de hemoderivados o trasplante de médula ósea. La vía de transmisión inhalatoria ha cobrado interés por riesgo de ataques terroristas y otra vía no frecuente es la autoinoculación accidental de vacunas (*Brucella* de la cepa 19 y Rev-1) de uso en medicina veterinaria.

También existe transmisión sexual (se han hallado *brucellas* en espermatozoides de bancos de semen). La transmisión interpersonal es rara, no obstante se han comunicado casos de brucelosis congénita y por lactancia materna.

La brucelosis en el embarazo aumenta el riesgo de aborto y de transmisión intrauterina. Ha sido descrita la asociación entre brucelosis y aborto en animales por un componente que poseen que es el eritritol, el cual estimula el crecimiento de *B.abortus*, éste no está presente en el tejido placentario humano, de igual manera *Brucella*, como cualquier gram negativo, puede ocasionar bacteriemias con el consecuente aborto, especialmente, si esto ocurre en los primeros trimestres de la gestación. También se ha visto un incremento de partos prematuros, e infecciones intrauterinas con muerte fetal en gestantes con brucelosis. En las últimas décadas se han reportado casos aislados de brucelosis neonatal en algunas zonas endémicas, siendo la presentación y evolución clínica variadas. Esta puede ser por transmisión transplacentaria (congénita), por contacto con secreciones infectadas en el canal del parto o por transfusiones sanguíneas. A diferencia del ganado caprino enfermo no se ha aislado la *B. melitensis* en leche materna

pero existen datos epidemiológicos que sugieren la posibilidad de transmisión a través de ésta.

g) Factores de riesgo.

En la edad pediátrica se presenta en edades en la que los niños participan de tareas rurales, juegan en los corrales o por ingestión de leches o quesos no pasteurizados.

h) Cuadro clínico:

La enfermedad pediátrica se presenta en las edades en que los niños participan en tareas rurales o juegan en los corrales o por ingestión de leche o quesos no pasteurizados.

Es una enfermedad sistémica de comienzo agudo o insidioso que, luego de 2-4 semanas de la exposición, presenta síntomas inespecíficos con escasas manifestaciones en el examen físico. En los niños, son frecuentes las formas asintomáticas. El síntoma predominante es la fiebre (70-90%) que se presenta como síndrome febril prolongado con cierta frecuencia en niños o como fiebre continua, intermitente, irregular, ondulante, a veces remitente, de entre 37,5-40°C. Además, existe sudoración profusa, maloliente (40-90%), anorexia (48-68%), artralgias (20-70%), malestar general (29-91%), cefaleas, adelgazamiento, escalofríos y astenia. Al examen físico, los hallazgos pueden ser escasos; los más frecuentes son: linfadenopatías (10-20%) y hepatoesplenomegalia (20-30%). En los niños, el compromiso del aparato locomotor es frecuente (85%); existen artromialgias (20-70%) y artritis (20-30%). Las articulaciones más afectadas son: rodillas, caderas y tobillos. A nivel gastrointestinal el 70% de los casos refieren: anorexia, náuseas, vómitos y bajo peso. Las manifestaciones cutáneas pueden ser lesiones eritémato-

papulares, purpúricas y Síndrome de Steven Johnson.

Es frecuente la anemia (26%). El 9% tiene leucocitosis (cuando esté presente descartar compromiso focal). La leucopenia y trombocitopenia están presentes en el 10% y 11% respectivamente.

La infección crónica es poco frecuente en pediatría (3-10% casos reportados en el mundo), es aquella con una evolución mayor de 6 meses, por persistencia de focos localizados, profundos (huesos, hígado o bazo) o por recidivas cuando el tratamiento no fue adecuado en el tiempo.

Complicaciones focales más comunes:

-Osteoarticular: sacroileítis (20-30%). Rara en niños y frecuente en adultos. Difícil de diagnosticar ya que las radiografías son normales.

-Tracto genitourinario: orquiepididimitis (2-49%)

-Neurobrucelosis: meningitis (1-2%) es la forma de presentación más común y el LCR exhibe: pleocitosis a predominio linfocitario, hiperproteinorraquia e hipoglucorraquia. Menos del 50% de los cultivos del LCR son positivos, pero en la mayoría se determinan anticuerpos específicos. Menos común: neuropatía óptica, papiledema, radiculopatía, hemorragia intracraneal, neuropatía periférica y de pares craneales, corea, ataques isquémicos transitorios y manifestaciones psiquiátricas.

-Endocarditis (1%). Afecta válvulas nativas y protésicas.

-Absceso hepático (1%), hepatitis aguda, granulomas no caseificados y abscesos.

-Menos comunes: Abscesos en bazo, tiroides y epidural. Neumonitis, neumonía y derrame (16% de los casos), uveítis, peritonitis, aneurismas de aorta, de vasos cerebrales.

La enfermedad en la embarazada puede ser asintomática o tener una presentación subclínica. Por lo general estas mujeres no tienen un adecuado control prenatal, viven en zonas rurales y tienen el antecedente de tener a su cuidado cabras, ovejas y ganado.

En las últimas décadas se han reportado casos aislados de brucelosis neonatal en zonas endémicas. Pueden presentar signos y síntomas inespecíficos: como fiebre, rechazo del alimento, falta de progresión de peso o fracaso en el crecimiento, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, exantema cutáneo, náuseas, vómitos y signos clínicos de sepsis, a veces, difícil de diferenciar de otras infecciones perinatales. Puede existir anemia, trombocitopenia y trastornos de la coagulación.

i) Métodos diagnósticos:

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos: recuento leucocitario normal o disminuido, anemia y plaquetopenia; la ERS es variable, no muy elevada y de escaso valor diagnóstico. Las enzimas hepáticas pueden estar elevadas cuando existe compromiso hepático.

En pacientes con complicaciones focales, los métodos de diagnóstico por imágenes serán necesarios para planear el tratamiento médico-quirúrgico. Los métodos de TAC (estudios de difusión perfusión), y RMN (FLAIR) han mejorado la sensibilidad en detectar lesiones óseas y de partes blandas. La angiografía con sustracción digital y la

ecocardiografía transesofágica han sido de mucha utilidad para detectar lesiones vasculares y valvulares en neurobrucelosis y endocarditis brucelar.

Métodos directos:

Cultivos: El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento de la bacteria, frecuentemente a partir de hemocultivos (70-85%). La sensibilidad de los métodos de cultivos depende de la fase de la enfermedad y el uso previo de antibióticos. A medida que progresa la enfermedad disminuye la posibilidad de positividad de los hemocultivos (15-20%). Deben mantenerse en incubación un tiempo no menor a 30 días debido a que *Brucella* es de crecimiento lento.. Los cultivos de sangre, médula ósea o líquido cefalorraquídeo permiten el aislamiento y la identificación de la *Brucella*. Resultados más rápidos se obtienen con métodos automatizados (Bactec, que en 5-7 días brinda información) y con métodos de concentración por lisis. El mielocultivo es altamente sensible, considerado el estándar de oro para diagnóstico de brucelosis.

PCR: método rápido, sensible y específico para identificar *Brucellas*; determina género y especie. Puede hacerse con cualquier tipo de tejido y dar resultados positivos a los 10 días de la inoculación. Para algunos autores, en pacientes con brucelosis permite el diagnóstico, seguimiento e identificación de las recaídas, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98,5%. Un factor limitante de la sensibilidad de la prueba ha sido la interferencia de algunos elementos hemáticos. Si bien es una técnica promisoriosa, es compleja, insume tiempo y falta la estandarización de los métodos de extracción y sistematización, así como un mejor conocimiento del significado clínico de los resultados. No está disponible en la mayoría de los laboratorios clínicos. PCR nested, real time PCR Y PCR-ELISA son nuevas pruebas diagnósticas, cuyo rol clínico debe definirse.

PCR podría ser particularmente útil en pacientes con neurobrucelosis, u otro tipo infecciones localizadas, ya que las pruebas serológicas a menudo fallan en estos pacientes. Las PCR en tiempo real son más rápidas, menos propensas a la contaminación y resultan por tanto de mayor utilidad clínica.

Brucella puede persistir en la sangre de los pacientes tratados por un tiempo, dentro de los macrófagos, lo que podría explicar el fracaso del tratamiento y las altas tasas de recaída. Por lo tanto, la PCR puede ser utilizada como una alternativa al cultivo en la confirmación de la brucelosis, para supervisar la eficacia del tratamiento y para el diagnóstico de pacientes que recayeron.

Métodos Indirectos:

Son el recurso diagnóstico más utilizado. La mayoría de las pruebas de laboratorio utilizan como antígenos suspensiones de *Brucella* en fase S o R según la cepa bacteriana. Son de difícil interpretación porque los anticuerpos persisten luego de la recuperación de la infección, por lo que en áreas endémicas, los títulos para considerar enfermedad suelen ser mayores.

Aglutinación con antígeno tamponado (BPA), Microaglutinación en portaobjeto para B canis (RSAT), y Rosa de Bengala son pruebas de tamizaje y solo admiten la opción positivo o negativo. La prueba de **Huddleson** también es de tamizaje pero ha sido descripta con diluciones por eso se informa la recíproca de su título. Se encuentra en desuso y en la actualidad ha sido reemplazada por BPA o RB.

Las pruebas confirmatorias son: aglutinación en tubo (Wright) y otras que permiten la detección de anticuerpos IgG específicos en el suero del paciente; Fijación de Complemento (FC), CELISA e IELISA y FPA.

Técnicas de screening:

a) Técnica de aglutinación con antígeno tamponado (BPA): Es una prueba tamiz, rápida, práctica y económica que reduce las aglutinaciones inespecíficas y es más sensible que la prueba de Rosa de Bengala. El bajo pH del antígeno favorece la aglutinación de los anticuerpos del isotipo IgG. Por su simpleza se puede realizar en los laboratorios de hospitales ya que no requiere equipos costosos. Es cualitativa y se interpreta como positiva o negativa.

b) Técnica de microaglutinación en portaobjeto (RSAT): Es una prueba tamiz, rápida, práctica y económica que fue descrita por Carmichael en 1987, para ser aplicada en el diagnóstico de brucelosis canina en perros. La técnica emplea un antígeno preparado con cepa *B. canis* M- de características mucoides que tiene la particularidad de ser estable. Ha sido propuesta para el diagnóstico de brucelosis causada por *B. canis* en humanos. Es cualitativa y se interpreta como positiva o negativa.

c) Prueba de Rosa de Bengala (RB): Es una prueba rápida en placa muy eficaz, con elevada sensibilidad y especificidad. Utilizada como tamiz o screening, si su resultado es positivo debe ser confirmada por un test de seroaglutinación. Se utiliza antígeno suspensiones de *B. Abortus* al 8,5 %, ajustadas a pH ácido, con el agregado del colorante Rosa de Bengala.

En el 99% de los casos es positiva en pacientes con enfermedad aguda o que hayan tenido contacto previo (IgM, IgG1). Si es negativa descarta la enfermedad.

c) Reacción de Huddleson: es una reacción de aglutinación rápida en placa, sencilla, específica, pero está en desuso y ha sido reemplazada por BPA o RB. Utiliza antígeno suspensión de *B. abortus* al 3-10 % de gérmenes en fenol, con verde brillante y

cristal violeta. Mide anticuerpos: IgM, IgG1, IgG2 e IgA. Título significativo: mayor de 1/40. En ocasiones se observa el fenómeno de prozona. En países endémicos, títulos > 1/160-1/320 (generalmente > 1/512) indican enfermedad aguda y disminuyen significativamente entre el 4to o 5to mes. Con tratamiento, los títulos tienden a negativizarse en un año y pueden persistir títulos positivos a niveles más bajos durante más tiempo. En personas que viven en zonas endémicas o trabajan con ganado enfermo, se pueden hallar títulos de 1/80, por simple contacto con el microorganismo o sensibilización.

En formas crónicas, recaídas, recidivas o en reinfecciones, los títulos pueden ser 1/320-1/640 y se necesitan otras pruebas para valorarlas.

Las pruebas de aglutinación son muy útiles para diagnóstico de brucelosis neonatal, pudiendo ser positivas desde el nacimiento. Cualquier título inicial debe considerarse significativo para plantear el diagnóstico. En algunos casos las pruebas pueden ser negativas, probablemente en etapas tempranas de la infección o en recién nacidos (prematuros extremos) por incapacidad para generar una respuesta humoral significativa.

Técnicas confirmatorias:

a) Aglutinación lenta en tubo de Wright (SAT): es la más antigua y la más usada para diagnóstico de brucelosis animal y humana. Se realizan diluciones crecientes del suero a investigar que se enfrentan con cantidades constantes de antígeno observándose la presencia o no de aglutinación luego de un período de incubación. El título es la máxima dilución aglutinante. Es de baja especificidad y no es de utilidad en casos crónicos. Utiliza como antígeno suspensión de *B. abortus* 1119-3 al 4,5 %. Mide IgM, IgG1 e IgG2

Título significativo: no existe consenso, por lo que debe establecerse regionalmente. No obstante sueros con 100 o más UI/ml, son indicativos de enfermedad activa.

b) Prueba de Aglutinación con y sin 2- mercaptoetanol: es una variante de la anterior que emplea el tratamiento previo con 2-ME como agente reductor que inactiva los anticuerpos de clase IgM. Su positividad evidencia presencia de anticuerpos IgG. Sin embargo, muchos pacientes tienen bajos niveles de anticuerpos IgG aglutinantes y los resultados pueden ser fácilmente mal interpretados.

Antígeno: Suspensión de *B. abortus* 1119-3 al 4,5 %. Mide anticuerpos: IgM e IgG. Título significativo: > de 1/20

c) Fijación de complemento: es una prueba altamente sensible específica y es la prueba de referencia internacional. Detecta anticuerpos de tipo IgG que predominan en casos crónicos pero tiene el inconveniente de ser muy laboriosa y poco apropiada para casos agudos. En la primera etapa de la reacción se incuban diluciones del suero inactivado con el antígeno y el complemento. En la segunda etapa se agrega el sistema hemolítico y se compara la hemólisis con los estándares correspondientes a 0,25 , 50, 75, y 100 % de lisis. Puede utilizarse una dilución 1: 200 del antígeno empleado en la reacción de Huddleson, o un antígeno soluble denominado HS que se prepara a partir de una suspensión bacteriana tratada con solución salina caliente. Dosa anticuerpos: IgG1. Título significativo: >1/20.

d) Inmunofluorescencia Indirecta: Se incuban diluciones crecientes del suero a investigar sobre una impronta de *Brucella*. Se agrega luego el anticuerpo anti-especie marcado con una sustancia fluorescente y se observa en un microscopio de fluorescencia, determinándose el título. Utiliza como antígeno: suspensión de bacterias fijadas en un

portaobjeto. Dosa anticuerpos: aglutinantes y no aglutinantes. Título significativo: > de 1/80

e) ELISA Indirecto: El antígeno se fija a placas de poliestireno, luego se incuba con el suero a investigar, posteriormente con un anti-especie conjugado con una enzima, se agrega el sustrato correspondiente y se mide el color desarrollado a la longitud de onda determinada. Pueden usarse conjugados que reconozcan distintas clases de inmunoglobulinas. Los antígenos pueden ser particulados o solubles, LPS u otras proteínas bacterianas. Se ha obtenido un antígeno libre de LPS (antígeno CP), que es altamente eficaz en detectar la respuesta a IgG durante una infección activa evitando al mismo tiempo las reacciones cruzadas debidas al LPS. Mide anticuerpos: aglutinantes y no aglutinantes.

ELISA se ha convertido en un test popular y bien estandarizado para el diagnóstico de brucelosis. La sensibilidad de ELISA preparados en el laboratorio puede ser alto, especialmente cuando la detección de anticuerpos IgM específicos se complementa con la detección de anticuerpos IgG específicos. La especificidad de ELISA, sin embargo, parece ser menor que la de las pruebas de aglutinación. Como el test ELISA para la brucelosis se basa en la detección de anticuerpos contra el lipopolisacárido liso, el valor de corte puede necesitar ajustes para optimizar la especificidad cuando se utiliza en las zonas endémicas, y esto puede influir en la sensibilidad. Los fabricantes deben tener en cuenta el hecho de que los valores de corte deben establecerse sobre la base de las condiciones epidemiológicas locales. Detecta IgM, IgA e IgG por separado; en algunos estudios muestra mayor sensibilidad que la seroaglutinación. Se debe solicitar en pacientes en los que se sospecha brucelosis con prueba de aglutinación sérica

negativa o para evaluar presunta recaída o reinfección. Por falta de un antígeno estándar no se utiliza en forma generalizada. Es una prueba específica en neurobrucelosis.

f) ELISA competitivo (C-ELISA) Se emplea un anticuerpo monoclonal que reconoce el epitope O del LPS-S que compite con los anticuerpos del suero por la unión al antígeno fijado en la placa. El revelado se efectúa con un anticuerpo anti- ratón conjugado con una enzima. Especificidad 99,7% y Sensibilidad 100%. Antígeno: LPS-S. Anticuerpos: aglutinantes y no aglutinantes. Se consideran positivos aquellos sueros con un porcentaje de inhibición mayor del 28%.

A fin de evitar los problemas diagnósticos derivados de la detección de anticuerpos anti-LPS, diversos autores intentaron desarrollar nuevos métodos utilizando distintos extractos antigénicos, en especial buscando aislar proteínas para utilizarlas como antígenos en esos ensayos.

En primer término se obtuvo un extracto de proteínas citosólicas (PC), del cual se eliminó LPS mediante inmunoadsorción con un antígeno monoclonal específico. El ensayo de ELISA indirecto desarrollado con ese antígeno demostró una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la brucelosis humana y animal. Posteriormente se obtuvo un anticuerpo monoclonal contra una proteína citosólica de *Brucella* de 18kDa (p18), con el cual se diseñó un ELISA de captura antigénica, que demostró características diagnósticas similares a las del antígeno PC. Una vez obtenida esta proteína en forma recombinante, los estudios bioquímicos, estructurales y enzimológicos demostraron que la p18 es una lumazina sintetasa, es decir una enzima involucrada en la síntesis de la riboflavina. La p18 polimeriza dando pentámeros. Esa conformación estructural podría explicar por qué p18 es un antígeno muy inmunogénico en ratones, adecuado para

estudiar la respuesta celular durante la infección, y un buen candidato para el desarrollo de una vacuna acelular, utilizándola en la generación de vacunas de DNA.

Utilidad diagnóstica de la p18

El anticuerpo monoclonal B124, que reconoce específicamente la p18, fue utilizado para diseñar un enzimoimmunoensayo (ELISA) de captura antigénica, el cual nos permite medir la respuesta inmune humoral contra esa proteína en seres humanos y en animales. En este caso, el anticuerpo B124 adsorbido a las policubetas permite capturar la p18 contenida en el antígeno PC. El lavado posterior de los pocillos permite la eliminación de todos los componentes del PC distintos de p18. Al igual que lo observado con el antígeno PC, la determinación de IgG anti- p18 resultó útil para discriminar la brucelosis humana activa e inactiva.

g) Técnica de polarización de la fluorescencia (FPA).

El método se basa en la habilidad de las moléculas de rotar con una velocidad que depende de su tamaño. Teniendo en cuenta esta particularidad el antígeno se marca con isotiocianato de fluoresceína y luego es excitado por un plano de luz polarizada a una longitud de onda apropiada. El rango de rotación de la molécula del antígeno disminuye cuando su tamaño aumenta por la unión del anticuerpo. Este cambio puede ser medido. El ensayo se realiza en pocos minutos, requiere la dilución del suero, la adición del antígeno marcado y finalmente la lectura de la variación de la rotación provocada por la interacción antígeno anticuerpo

Caso sospechoso de Brucelosis:

Fiebre de comienzo agudo e insidioso y uno o más de los siguientes signos y síntomas: transpiración nocturna, artralgia, cefalea, fatiga, anorexia, mialgia, disminución de peso, artritis/espondilitis, meningitis o afectación focal de órganos (endocarditis, orquitis/epididimitis, hepatomegalia, esplenomegalia) y uno o más de los siguientes antecedentes epidemiológicos: contacto (principalmente ocupacional) con animales de producción ganadera, consumo de productos de origen animal presuntamente contaminados, exposición en laboratorios, hijo de madre positiva.

Caso probable:

Caso sospechoso con una o más de las siguientes pruebas de tamizaje positivas:

- a. Aglutinación con antígeno tamponado (BPA)
- b. Aglutinación con Rosa de Bengala (RB)
- c. Microaglutinación en portaobjeto para *B canis* (RSAT)
- d. Prueba en placa (Huddleson)

Caso confirmado: Caso probable con uno o más de los siguientes criterios:

- a. Estudios bacteriológicos positivos: aislamiento de ***Brucella spp***
- b. Estudios serológicos positivos: aglutinación en tubo (Wright) y otras que permiten la detección de anticuerpos IgG específicos en el suero del paciente; Fijación de Complemento (FC), CELISA e IELISA y FPA
- c. Caso probable con Nexo epidemiológico con un caso confirmado.

Caso descartado:

Dos muestras con 30 días de separación entre ambas en las que no se detectan anticuerpos anti- *Brucella spp.*

Cuando el caso sospechoso tiene resultados negativos por pruebas bacteriológicas o serológicas en una sola muestra, se considera **caso sospechoso con resultado no conclusivo**.

Un resultado negativo de las pruebas bacteriológicas o serológicos de una sola muestra no descarta la infección.

Un resultado positivo de las pruebas serológicas puede indicar:

- infección activa,
- anticuerpos que persisten después de la recuperación,
- contacto accidental con el germen no necesariamente seguido de enfermedad
- exposición a un microorganismo que presente reacción cruzada con *Brucella spp.*

Mientras el aislamiento bacteriológico tiene una sola interpretación, los resultados serológicos deben estudiarse en conjunto con los datos clínicos y epidemiológicos.

No hay evidencia que sugiera que las recaídas se deban a resistencia. Un estudio de Ariza y col muestra las cepas recuperadas de pacientes con recaídas, conservaban idéntico perfil de sensibilidad de las cepas aisladas al comienzo de la enfermedad. La resistencia de las cepas de *Brucella* es rara.

j) Diagnósticos diferenciales:

La brucelosis debe ser diferenciada de otras enfermedades como: fiebre de origen desconocido, influenza, mononucleosis infecciosa, tuberculosis, fiebre tifoidea, artritis séptica, enfermedad por arañazo de gato, histoplasmosis, linfoma, histiocitosis, leishmaniasis visceral. Así también considerar la pancitopenia y púrpura trombocitopénica inmune; eritema nodoso, vasculitis leucocitoclástica, exantemas (macular, papular, etc) La epidemiología y el contacto con animales orientarán sobre el diagnóstico.

La duración de los síntomas por más de 30 días luego del diagnóstico es el factor de mayor riesgo para desarrollar una enfermedad focal. La mortalidad es baja entre el 2% y el 5%. Más frecuente en pacientes con endocarditis por brucelosis.

k) Tratamiento:

Dada la localización intracelular de la *brucella* deben elegirse antibióticos con buena penetración celular. El tratamiento se da para acortar la duración de los síntomas, prevenir recaídas y evitar complicaciones tales como la artritis, sacroileítis, espondilitis, encefalitis, endocarditis, orquiepididimitis y aborto. Las monoterapias se caracterizaron históricamente por altas tasas de recaída, se deben usar una combinación de dos fármacos. Los síntomas desaparecen en los primeros 5-10 días de tratamiento y un 10-15% de los casos presentan recaídas por su interrupción temprana. La mortalidad es menor al 5%.

Edad > de 8 años:

- Doxiciclina: 2-4 mg/kg/día c/12 h, VO (Mx: 200 mg/día), 6 semanas +
Estreptomicina: 1g/día IM, 2 semanas • Gentamicina 3-5 mg/kg/día c/8 h,
IM o EV por 1 semana.

Alternativa en > de 8 años:

- Doxiciclina: 2-4 mg/kg/día c/12 h, VO (Mx: 200 mg/día), 6 semanas +
Rifampicina: 15-20 mg/kg/día c/12 h, VO (Mx: 600-900 mg/día), 6 semanas.

< de 8 años:

- TMP-SMZ: 8-10 mg/kg/día c/12 h, VO (Mx: 480 mg de Trimetroprima), 45 días +
Rifampicina: 15-20 mg/kg/día c/12 h, VO (Mx: 600-900 mg/día), 45 días

En una revisión sistemática sobre el tratamiento de brucelosis publicada en Brithish Medical Journal se compararon los medicamentos específicos utilizados en el tratamiento, la monoterapia, los regímenes de medicamentos de doble y triple, y la duración del tratamiento en 30 ensayos controlados aleatorizados. La combinación de tetraciclina-estreptomicina fue significativamente superior a la tetraciclina y rifampicina, principalmente en cuanto a las tasas de recaída. La gentamicina puede reemplazar a la estreptomicina en los regímenes combinados Las quinolonas fueron evaluadas en combinación con rifampicina y resultaron menos efectivas que la doxiciclina y rifampicina o estreptomicina. Aunque el perfil de los eventos adversos puede favorecer al régimen de quinolonas más rifampicina, este régimen no puede ser recomendado por su menor efectividad. Regímenes de aminoglucósidos con quinolonas no se evaluaron en el metanálisis.

Los estudios publicados sobre monoterapia con tetraciclina, cotrimoxazol, ciprofloxacina o ceftriaxona comparados con terapia combinada mostraron que a igual

duración de tratamiento, el riesgo de recaída era de 2 veces mayor (RR2,56) que si se usaba terapia combinada.

La duración del tratamiento de 6 semanas o más, tuvo menor tasa de recaída que tratamientos de 3-4 semanas.

Régimen de triple asociación de doxiciclina, gentamicina, y rifampicina es superior a doxiciclina con aminoglucósido, y doxiciclina-aminoglucósido es superior a doxiciclina-rifampicina.

Los regímenes con quinolonas son inferiores a otras drogas.

Hay fuerte evidencia de que las tetraciclinas (especialmente doxiciclina y minociclina) son las drogas más eficaces para el tratamiento de la brucelosis. Producen mejora de los síntomas en 2 a 7 días, sin embargo, se necesitan 6 semanas de tratamiento, y la adherencia puede no ser buena.

La elección del esquema se debe hacer según haya compromiso focal o condiciones subyacentes que contraindiquen ciertos antibióticos. La mayoría de los individuos responde bien a la combinación de doxiciclina con aminoglucósidos o rifampicina por 6 semanas.(Tabla 4)

Si hay enfermedad focal como espondilitis o endocarditis pueden requerir tratamientos más prolongados. Los pacientes que persisten sintomáticos después de tratamientos prolongados y en quienes se ha descartado recaída o enfermedad focal plantean un manejo difícil. Se lo suele llamar brucelosis crónica y es similar al síndrome de fatiga crónico, requiriendo tratamiento sintomático.

La **meningitis, endocarditis y osteomielitis** deben tratarse por tiempo prolongado (4-6 meses) con 3 o más drogas: Doxiciclina (200 mg/día, VO) o TMP-SMX (8-10 mg/kg/día, c/12 h, VO), dependiendo de la edad, Rifampicina (15-20 mg/Kg/día c/12 h, VO). Se recomienda durante las 2 primeras semanas agregar estreptomicina o gentamicina. No está comprobado que el tratamiento con corticoides sea beneficioso en neurobrucelosis. Al tratamiento antimicrobiano se agregará el quirúrgico cuando haya infección focal, como abscesos, endocarditis, infecciones osteoarticulares, etc.

El **tratamiento en el embarazo** disminuye el número de abortos, sin embargo debido a que todos los fármacos cruzan la barrera placentaria, ha sido difícil establecer el tratamiento de elección. Existen estudios que demuestran que la administración de rifampicina sola o en combinación con trimetoprima-sulfametoxazol es efectiva y segura tanto para la madre como para el producto. La rifampicina a dosis de 600 mg día durante 6 semanas se considera como uno de los esquemas terapéuticos recomendados durante el embarazo. Recordar que la trimetroprimasulfametoxazol sólo se puede dar entre las semanas 13 y 36 de embarazo.

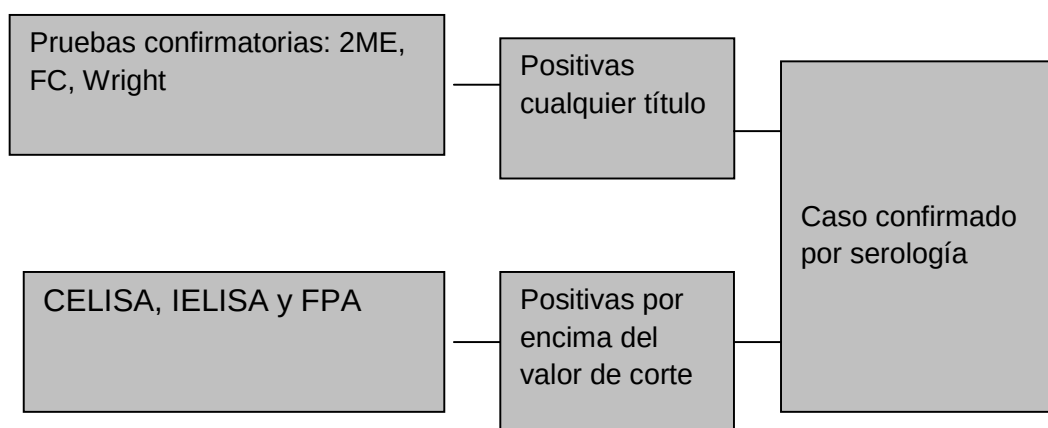
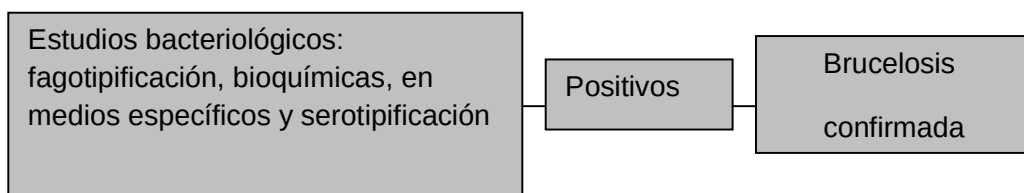
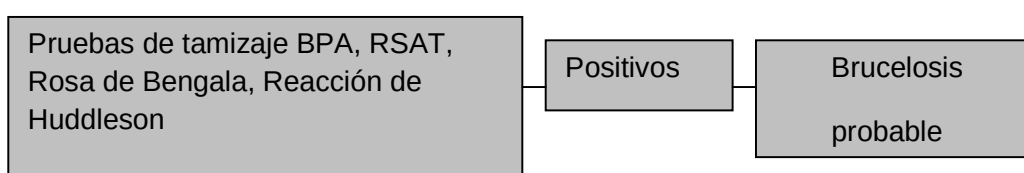
En los últimos años han surgido estudios con nuevos antibióticos como la tigeciclina, azitromicina o gentamicina encapsulada en liposomas, sin embargo se requieren más estudios en relación a estas nuevas alternativas y no hay evidencia para su recomendación.

Tabla 4: Tratamiento para Brucelosis aguda en pacientes adultos.

	OMS/FAO 1986	Ionnina 2007	Revisión BMJ 2008
De elección	Doxiciclina 6 semanas + rifampicina 6 semanas	Doxiciclina 6 semanas + estreptomicina 2-3 semanas	Doxiciclina 6 semanas + rifampicina 6 semanas + gentamicina 2 semanas ó doxiciclina 6 semanas + gentamicina 2 semanas
Alternativa	Tetraciclina 6 semanas + estreptomicina 2- 3 semanas	Doxiciclina 6 semanas + rifampicina 6 semanas	Doxiciclina 6 semanas + estreptomicina 2 semanas
Segunda línea	—	Doxicilina 6 semanas + gentamicina 1 semana	Doxiciclina + rifampicina 6 semanas ó tetraciclina 6 semanas + gentamicina /estreptomicina 2 semanas
Opcional según evidencia	TMP SMX	TMP SMX + doxiciclina + otra 6 semanas ó ofloxaxina/ciprofloxacina + dociciclina +/- otra 6 semanas	TMP SMX + doxicilina/ rifampicina 6 semanas
NO recomendada		Azitromicina o Meropenen	Monoterapia ó Menos de 30 días de tratamioento, ó

			quinolonas con o són rifampicina /doxiciclina
--	--	--	--

Monitoreo de tratamiento: cuando las pruebas de tamizaje o confirmatorias en 2 muestras con 30 días de separación son negativas el paciente está recuperado



I)Prevención y medidas de control:

La brucelosis es una enfermedad de denuncia obligatoria. En el país la estrategia de vigilancia establecida es clínica y laboratorial. La Modalidad de vigilancia es INDIVIDUAL C2/PIEC (Planilla de Investigación Epidemiológica Complementaria) + CIVILA .La periodicidad de reporte es semanal. El objetivo de la vigilancia es alertar en forma temprana acerca de la ocurrencia de casos, identificar posibles fuentes de contagio en el medio laboral, para implementar acciones correctivas y de control.

Medidas de control:

- Educación a la población general y expuesta laboralmente para evitar consumo de lácteos elaborados con leche no pasteurizada y el riesgo de manipular productos animales potencialmente infectados.
- En el personal expuesto debe implementarse una adecuada protección individual y controles serológicos periódicos (semestralmente) para la detección temprana de casos subclínicos y tratamiento apropiado para evitar cronicidad.
- Tratamiento adecuado de alimentos: pasteurizar leche y derivados.
- Inmunización y control de la infección en los animales por detección de los infectados y eliminación de los positivos de la faena. Coordinación con SENASA para el control del ganado.

La prevención y control de la brucelosis humana depende de la erradicación de la enfermedad en animales (cabras, cerdo, vacas, etc.).

Se debe mencionar que la brucelosis Caprina, es la que genera la mayor cantidad y gravedad de casos humanos de brucelosis en nuestro país y en el mundo así como también es la que produce la mayor casuística por vía alimentaria. Según datos publicados por el Ministerio de Salud Pública a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SI.NA.VE.), mientras tres provincias con ganadería vacuna como Buenos

Aires, Santa Fe y Córdoba, tuvieron 299 casos humanos registrados entre los años 2000 al 2003; tres provincias cabriteras-Mendoza, Salta, La Rioja- tuvieron 452 casos humanos durante ese mismo período a pesar de que los bovinos superan notablemente al número de caprinos.

SENASA presentó una propuesta de control mediante la vacunación a las COPROSAS (año 2004, Colectiva 117/04) para ser aplicada en las regiones donde la brucelosis caprina está claramente presente y constatada la generación de casos humanos. Este plan está basado en la aplicación masiva y sistemática de la vacuna Rev.1 El efecto esperado del Plan de Vacunación masiva y sistemática con vacuna Rev. 1 es, tal cuál ocurrió en Perú y en España, una drástica caída de los casos humanos. El Plan de Vacunación en curso, ha sido desde el año 2004 estudiado, discutido, diseñado, avalado, impulsado y concretado por el SENASA(2004), las COPROSAS, los Gobiernos Provinciales (Mendoza el primero), la MESA CAPRINA NACIONAL, el MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE LA NACIÓN, el INSTITUTO ANLIS-MALBRAN. Actualmente se están aplicando en las Provincias de San Juan y Mendoza. Promoviéndolos en las otras provincias afectadas.

En Chaco y Formosa se debe llevar a cabo la gestión, formulación y la tramitación de la Disposición o Resolución de SENASA para estas provincias hasta lograr su vigencia. En La Rioja, Catamarca y Salta (Rivadavia) se debe gestionar el Acta de la COPROSA expidiéndose favorablemente al Plan de Control mediante la vacunación, hasta obtener el acta documento.

Otras provincias con producción caprina, como San Luís, Córdoba, La Pampa, Tucumán y Jujuy requieren completar los estudios para tener un diagnóstico situación

previo a la definición de la estrategia más conveniente dentro de las alternativas de acciones sanitarias y organización

m)Inmunoprofilaxis

En medicina veterinaria existen vacunas que son eficaces para *B.abortus* y *B.melitensis*, pero hasta la fecha no existe ninguna para *B. suis* o *B.canis*.

No existe ninguna vacuna segura y eficaz para inmunizar a los humanos frente a brucelosis.

n) Recomendaciones para padres y la comunidad en general

La brucelosis es una enfermedad producida por una bacteria del género *Brucella*.



Varias especies de *Brucella* afectan a ovejas, cabras, vacas, ciervos, alces, cerdos, perros y otros animales.

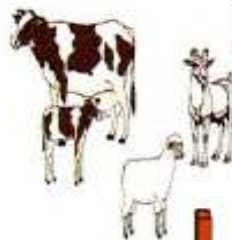
Los seres humanos se infectan al entrar en contacto con animales o productos animales contaminados con esta bacteria.

El ser humano generalmente se infecta de tres formas:

- por comer o beber algo que está contaminado con *Brucella*,
- por respirar el organismo (inhalación)
- a través de heridas en la piel.

La forma más común de infectarse es por comer o beber productos lácteos contaminados.

ANIMALES ENFERMOS



INGESTIÓN
(LECHE CRUDA Y PRODUCTOS LÁCTEOS)

CONTACTO
(PETOS, SECUNDARIAS Y SECRECIONES VAGINALES)





En los seres humanos la brucelosis puede causar una serie de **síntomas** que son **similares a la gripe** y pueden incluir fiebre, sudoración, dolores de cabeza, dolores de espalda y debilidad física. **También** puede causar **infecciones graves** del cerebro y del corazón, y síntomas de larga duración que incluyen fiebres recurrentes, dolor en las articulaciones y fatiga.

¿Cómo se puede prevenir la infección?

Los cazadores y faenadores deben usar guantes de goma para manipular las vísceras de los animales.



No consumir lácteos no pasteurizados.

ii Si no está seguro de que el producto lácteo esté pasteurizado, no lo coma!!

No hay vacuna disponible para los seres humanos

Bibliografía.

1. Al Dahou S, Nöckler K. Implications of Laboratory diagnosis on brucellosis therapy. Review. Expert Rev Anti Infect. Ther. 9(7), 2011
2. Afsharpaiman S, Mamishi S. Brucellosis review of clinical and laboratory features and therapeutic regimens in 44 children. Acta Médica Iraní, Vol. 46, N° 6 (2008)
3. Akgun C, Peker E et al. An analysis of children with brucellosis associated with pancytopenia. Pediatr Hematol Oncol 2011 Apr; 28(3): 203-8
4. American Academy of Pediatrics. Brucellosis. En: Pickering L, Baker C, Long S, Mc Millan J. Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría, 27ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007. Sección 3, págs. 253-255.
5. Aranís J. Carolina., Oporto C. Jorge, Espinoza Mónica, Riedel K. Ingrid y col. Utilidad de la determinación de anticuerpos Ig G e IgM por ELISA e inmunocaptura en una serie clínica de brucelosis humana Rev Chil Infect 2008; 25(2): 116-121
6. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: The Ioannina recommendations. PLoS Med 2007; 4(12): e317
7. Bagnat E, Manetti J. Argentinean Official Efficacy Test of Brucellosis vaccine RB51 in bovines p127 SENASA Argentina 64th Brucellosis International Research Conference 2011 Argentina Bs As.
8. Brucellosis. Control y tutorial para la notificación a través del sistema nacional de vigilancia de la salud (SNVS) C2 y Sivila: Ministerio de Salud de la Nación Argentina Septiembre de 2012
9. Boletín Integrado de Vigilancia. Secretaría de Promoción Sanitaria. Ministerio de Salud de la Nación Argentina / N° 143-SE 43-2012 Página 66 de 92.

10. CDC. Update: potential exposures to attenuated vaccine strain *Brucella* abortus RB51 during a laboratory proficiency test—United States and Canada, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 Jan 18;57(2):36–9.
11. OPS/OMS. Definiciones caso Brucelosis. Boletín Epidemiológico, Vol.21 N° 3, Sept. 2000.
12. Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud del gobierno de Chile. Atlas de Zoonosis y Enfermedades transmitidas por vectores n°21, 2012;1-3
13. Elshamy M, Ahmed A. The effects of maternal brucellosis on pregnancy outcome. *J Infect Developing Countries* 2008; 2(3):230-234.
14. Erdurana E, Makuloglub M, Mutlub M. A Rare Hematological Manifestation of Brucellosis: Reactive Hemophagocytic Syndrome. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(2):159-162
15. Ferreira P, Gama P, Correia J, Nunes L et al. Endocardite por *Brucella*-Caso Clínico e Revisao Bibliografica [90] *Rev Pol Cardiol* 2008;27:1309-15
16. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 2007 Dec;7(12):775-86
17. Ghasemi Barghi R, Meraat H, Pahlevan AA. A Review on Ophthalmic Manifestations of Brucellosis and Reporting a Case of Ophthalmic Brucellosis. *Iran Red Crescent Med J* 2011;13(5):352-353
18. Jelastopulu E, et al ; *BMC Public Health* 2008, 8:241 doi:10.1186/1471-2458-8-241.
19. Keramat F et al. A comparative trial of three therapeutic regimens: ciprofloxacin-rifampin, ciprofloxacin-doxycycline and doxycycline-rifampin in the treatment of brucellosis *TROPICAL DOCTOR* 2009; 39: 207–210 DOI: 10.1258/td.2009.090030

20. Ministerio de Salud de la Nación. Manual de normas y procedimientos de vigilancia y control de enfermedades de notificación obligatoria. Capítulo III. 2007.
21. Mesner O, Riesemberg K, Biliar N, Borstein E et al. The many faces of Human to human transmission of Brucellosis Congenital infection and outbreak of nosocomial disease related to an unrecognized clinical case. Clin Infect Dis 2007; 45: 135-140.
22. Nueva vacuna contra la brucelosis. Acta Bioquím Clín Latinoam 2006;40(1):83-8
23. Pappas G, Papadimitriou D, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis 2006; 6:91-9967.
24. Reyes Jiménez A, Villarroel B J. Brucelosis en un escolar. Rev Chil Infect 2006; 23 (4): 351-358.
25. Surucuoglu S, El S, Ural S, Gazi H et al. Evaluation of Real-Time PCR Method for Rapid Diagnosis of Brucellosis with Different Clinical Manifestations. Polish Journal of Microbiology 2009; vol.58, N°1, 15-19.
26. Solera J. Update on brucellosis: therapeutic challenges. International Journal of Antimicrobial Agents vol 36 Suppl 1 nov 2010: pag S18–S2.
27. Skalsky,K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M, Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials BMJ2008;5-8. doi:10.1136/bmj.39497.500903.25

LEPTOSPIROSIS

CORDINADORES: Dra. Alicia M. Aletti*, Dr. Juan Carlos Beltramino**

COLABORADORES: Dr. Luis Flynn***, Dra. Liliana Benegas****, Dra. Andrea Uboldi
****, Dra. Mariana Lanzotti*****, Dra. Fabiana Sardi*****, Dra. Bibiana
Vanesco*****, Dra. Pilar Rodríguez Alassia*****

* Hospital de Niños Victor J. Vilela, Rosario. Comité Infectología SAP filial Rosario

** Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe

*** Hospital Provincial y Sanatorio de Niños, Rosario

**** Maternidad Martin SSP- Hospital Español, Rosario

***** Dirección Provincial de Promoción y Prevención de la Salud. Ministerio de Salud.
Provincia de Santa Fe

***** Docente Facultad de Ciencias Médicas UNR. Instituto del Niño, Rosario

***** Comité Nacional de Infectología SAP. Hospital Pirovano, CABA

***** Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Dr. E. Coni” (INER) ANLIS.
"Malbrán" Santa Fe. Laboratorio Nacional de Referencia de Leptospirosis humana.
Coordinación y Conducción de Red Nacional de Laboratorios de Leptospirosis (RNLL)

***** Hospital de Niños Zona Norte de Rosario

a) **Magnitud del problema a nivel mundial**

La leptospirosis es un problema de salud re-emergente debido al aumento de su incidencia y múltiples brotes a nivel mundial, con alto impacto en salud pública y veterinaria.

Fue primariamente descrita por Weil en 1886, aunque recién en 1907 Stimson pudo visualizar el microorganismo en un corte de tejido renal, de un paciente fallecido durante una epidemia de fiebre amarilla. En 1915 el agente fue cultivado y aislado por los japoneses Inada e Ido, al que denominaron *Spirochaeta icterohemorrhagiae*

Según datos de la OMS se estima que 0.1 a 1/100.000 personas, que viven en climas templados, son afectadas cada año y esta cifra se eleva a 10 o más/100.000 personas que habitan en climas tropicales. En caso de epidemia la incidencia puede ser de 100 o mas/100.000.

Es más frecuente en la población rural que en la urbana y predomina en el hombre, con un pico de incidencia en la 4ª década de la vida (jóvenes y adultos de mediana edad).

Su prevalencia es mayor en las regiones tropicales y subtropicales húmedas y en menor medida las regiones templadas. Favorecen la transmisión, las condiciones ambientales prevalentes en la mayoría de países tropicales y subtropicales de América como son: lluvias abundantes, desborde de aguas residuales durante las inundaciones, suelos no ácidos y altas temperaturas.

Leptospirosis es una enfermedad poco reconocida y subdiagnosticada, pese a la magnitud del problema e incremento en la letalidad en formas clínicas severas como la hemorragia pulmonar,. El subreporte se debe a diferentes razones, entre ellas la dificultad en distinguir sus manifestaciones clínicas de las de otras enfermedades endémicas y la falta de laboratorios y de métodos diagnósticos adecuados para su detección.

La carga global es subestimada por ser una enfermedad desatendida. Se calcula una incidencia de 500.000 casos graves cada año, con tasas de letalidad superiores al 30%. El uso de un modelo matemático desarrollado por la OMS para la valoración de la carga global y los riesgos de infección podrán constituirse en una herramienta útil para el futuro diseño de intervenciones y medidas de control apropiadas.

b) Situación epidemiológica en América Latina

Se han registrado grandes epidemias en asociación con desastres naturales como inundaciones, tormentas tropicales y huracanes en el Caribe, América Central y del Sur.

Se han detectado varios brotes en Brasil, Perú, Colombia, Ecuador, Cuba y en Nicaragua y República Dominicana (1995, 1998, 2003, 2007)

c) Situación epidemiológica en Argentina

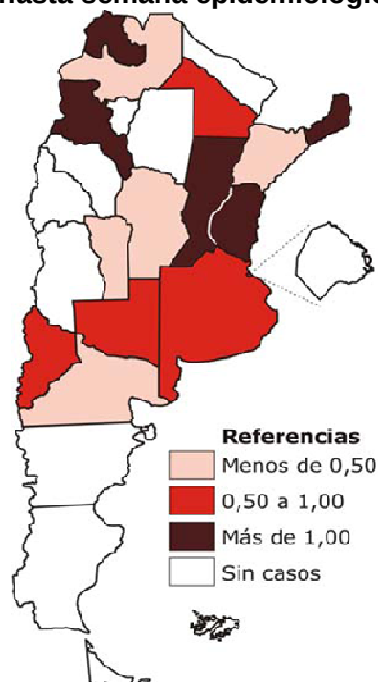
Se sabe que en Argentina causa numerosos casos aislados y brotes, tanto rurales como urbanos, durante los períodos estacionales de abundantes lluvias e inundaciones.

Aunque se ha avanzado mucho en la vigilancia epidemiológica, *la información sobre la carga de la enfermedad o la real incidencia de casos de leptospirosis en nuestro país es aún limitada*. En este sentido la vigilancia desde el laboratorio es la que brinda la información más específica.

Si bien se notifican casos en numerosas provincias, se han producido brotes epidémicos en el 2003, 2007 y 2010 afectando principalmente a las provincias de Santa Fe, Entre Ríos y Buenos Aires. Según informes del Ministerio de Salud de la Nación, durante el período 2010-2012 se notificaron 3813 casos con sospecha de leptospirosis al SNVS (C2 y SIVILA). En 2010 se registró un pico de notificación debido al brote ocurrido en las provincias de Santa Fe y Entre Ríos, aunque el gran aumento registrado en la

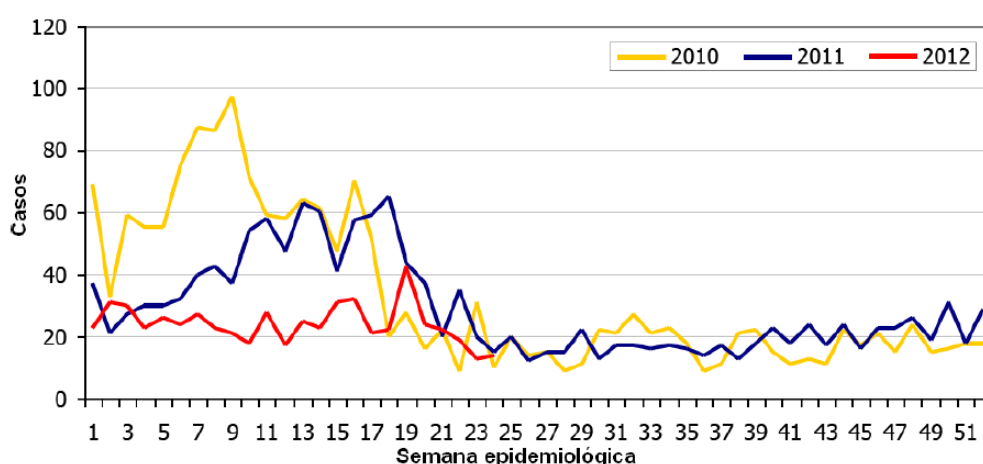
notificación a partir de ese año probablemente esté también en relación a un fortalecimiento en la notificación. (fig 1)

Figura 1. Tasas de notificación cada 100.000 habitantes. República Argentina. Año 2012, hasta semana epidemiológica 24.



Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) – Módulo C2

Figura 2. Casos de leptospirosis notificados en Argentina 2010-2012.



Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) – Módulos C2 y SIVILA

El análisis por región de los casos notificados hasta la SE 31 muestra que las regiones Centro y NOA presentan tasas más elevadas que la tasa nacional para el 2012 siendo Jujuy, Santa Fe, Entre Ríos, Misiones y Catamarca las provincias más afectadas.

Figura 3. Casos de Leptospirosis Notificados SE 31. Argentina 2010-2012

	2010		2011		2012	
Provincia	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Capital Federal	75	2,45	3	0,10	0	
Buenos Aires	115	0,75	48	0,31	98	0,64
Córdoba	3	0,09	5	0,15	5	0,15
Entre Ríos	315	24,57	244	19,03	81	6,32
Santa Fe	722	21,98	578	17,59	259	7,88
Centro	1230	4,67	878	3,33	443	1,68
San Luis	1	0,22	1	0,22	2	0,44
Cuyo	1	0,03	1	0,03	2	0,06
Corrientes	4	0,39	6	0,58	1	0,10
Chaco	50	4,67	21	1,96	9	0,84
Misiones	12	1,08	110	9,90	39	3,51
Formosa	0		4	0,72	0	
NEA	66	1,75	141	3,74	49	1,30
Catamarca	0		1	0,25	5	1,24
Salta	2	0,16	3	0,24	5	0,39
Jujuy	40	5,73	49	7,02	69	9,88
Tucumán	0		1	0,07	0	
NOA	42	0,88	54	1,13	79	1,66
La Pampa	6	1,76	5	1,46	2	0,59
Neuquén	2	0,35	6	1,06	3	0,53
Río Negro	0		0		3	0,50
Santa Cruz	1	0,43	1		0	
Sur	9	0,38	12	0,51	8	0,34
Total País	1348	3,33	1086	2,68	581	1,43

Fuente: SNVS (C2 y SIVILA).

Figura 4A. Clasificación de los Casos de Leptospirosis Notificados SE 31. Argentina

2010

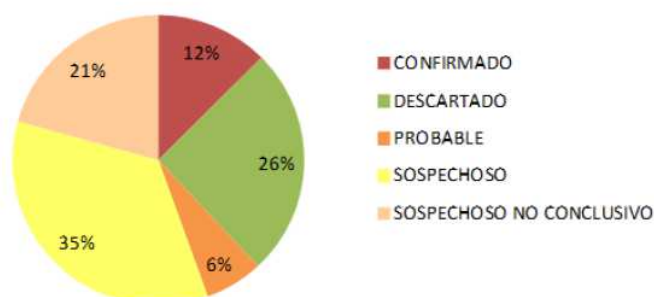


Figura 4 B. Clasificación de los Casos de Leptospirosis Notificados SE 31. Argentina 2011.

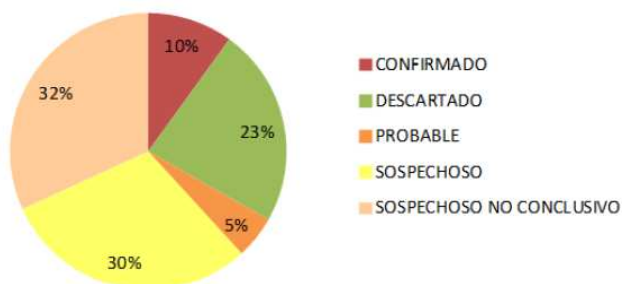
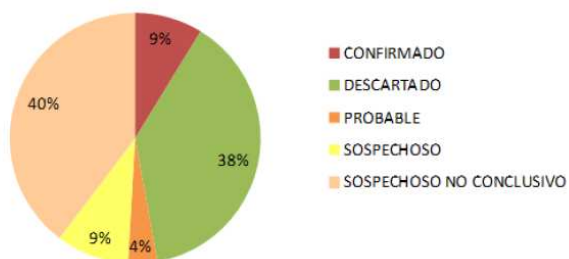


Figura 4 C. Clasificación de los Casos de Leptospirosis Notificados SE 31. Argentina 2012.



Leptospirosis
Casos Acumulados hasta la 25ª semana epidemiológica
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2012 - 2013

PROVINCIA	2012		2013		Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 CONF.
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.		
Total Notificado CABA	1	1	1	1	0	0
Buenos Aires	115	39	168	34	46,08%	-12,8%
Córdoba	4	1	1	0	-3	-1
Entre Ríos	99	6	113	16	14,14%	10
Santa Fe	365	23	544	38	49,04%	65,21%
Centro	584	70	827	89	41,60%	27,14%
La Rioja	0	0	0	0	0	0
Mendoza	0	0	3	0	3	0
San Juan	0	0	0	0	0	0
San Luis	2	0	4	0	2	0
Cuyo	2	0	7	0	5	0
Corrientes	7	0	23	0	16	0
Chaco	10	3	38	5	28	2
Formosa	30	0	4	1	-26	1
Misiones	48	8	28	2	-41,6%	-6
NEA	95	11	93	8	-2,10%	-3
Catamarca	5	0	1	0	-4	0
Jujuy	87	4	139	1	59,77%	-3
Salta	5	1	17	1	12	0
Santiago del Estero	0	0	1	0	1	0
Tucumán	0	0	0	0	0	0
NOA	97	5	158	2	62,88%	-3
Chubut	0	0	1	0	1	0
La Pampa	3	0	10	0	7	0
Neuquén	6	0	4	0	-2	0
Río Negro	3	3	10	3	7	0
Santa Cruz	0	0	1	0	1	0
Tierra del Fuego	0	0	0	0	0	0
Sur	12	3	26	3	14	0
Total PAIS ARGENTINA	790	89	1111	102	40,63%	14,60%

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS - C2/SIVILA

d) Características de la enfermedad

Es una antropozoonosis, de distribución universal, que se presenta en forma aislada o en brotes epidémicos estacionales.

La infección se adquiere por contacto directo con orina, fluidos corporales o tejidos de animales infectados o indirectamente mediante el contacto con agua, suelos u otros materiales húmedos contaminados con orina. La transmisión directa de persona a persona es excepcional. En el hombre, la vía de entrada del microorganismo es a través

de heridas en la piel o mucosas de la boca, nariz, ojos u oídos, pudiendo incluso penetrar a través de la piel íntegra macerada. Difunde hacia todos los humores y tejidos, con localización especial en riñón, hígado, corazón y músculo esquelético (fase leptospirémica de la enfermedad).

Los mecanismos causales de las manifestaciones clínicas de leptospirosis son aún desconocidos. Antiguamente se consideraba que distintos síndromes clínicos se asociaban con serogrupos específicos, pero estudios realizados en los últimos 30 años han refutado esta hipótesis.

Leptospira es resistente a la actividad bactericida del suero normal y en ausencia de anticuerpos específicos no es fagocitada ni destruida por los polimorfonucleares o macrófagos. Entre los días 5 y 7 los anticuerpos específicos formados favorecen la opsonización del microorganismo que deja de ser encontrado en la sangre y se eliminan por la orina durante semanas o meses (fase inmune o de leptospiuria).

La leptospirosis puede ser considerada como una enfermedad generalizada, sistémica, traducida fundamentalmente por una vasculitis infecciosa. La lesión vascular, predominantemente capilar, es un factor prominente de la leptospirosis y responsable del edema y la diátesis hemorrágica. Afecta fundamentalmente a los capilares de hígado, pulmón y riñón.

El gran daño celular, en presencia de pocos microorganismos, sugirió la mediación de factores tóxicos tanto de la espiroqueta como del huésped. Durante la fase leptospirémica la migración de bacterias, toxinas, enzimas y/o productos antigénicos, liberados a través de la lisis bacteriana, conducen a una permeabilidad vascular aumentada que es la manifestación más precoz y constante de la enfermedad. Las lesiones celulares de los diversos órganos tienen como base patogénica estos mismos

factores, que actúan inicialmente sobre la membrana celular, adicionada a eventual hipoxemia derivada del daño vascular.

La respuesta inmune está implicada en la patogénesis de la leptospirosis, como la formación de inmunocomplejos, liberación de citoquinas y vasculitis autoinmune. Es así que los signos y síntomas del compromiso pulmonar, renal y hepático aparecen en la fase inmune, cuando las aglutininas específicas comienzan a ser detectadas. Por otro lado los resultados de investigaciones clínicas realizadas en Brasil sugieren que la gravedad de la leptospirosis podría relacionarse con la intensidad de la respuesta inmune. También la trombocitopenia se atribuye a ese mecanismo.

En estudios autópsicos se observaron hemorragias difusas a nivel de los tejidos, además de las ostensibles hemorragias externas (epistaxis, hemoptisis, hematemesis, melenas). La nefritis intersticial focal y necrosis tubular aguda, también focal, se han relacionado a la migración de leptospiras a través del riñón y al depósito de antígenos. El daño capilar pulmonar conduce a fallo respiratorio agudo y hemoptisis. Se han observado miocarditis intersticial y arteritis coronaria. En el músculo esquelético se ven áreas de necrosis hialina y hemorragias.

Leptospira induce inmunidad de tipo humoral que protege solo frente al serovar infectante.

e) Agente etiológico

El agente etiológico es una espiroqueta del género *Leptospira*. Dentro de este género se incluyen las diferentes especies.

Son bacterias gran negativas, aerobias, móviles, helicoidales, flexibles, que miden de 0,1 um de diámetro y 6 a 24 um de largo. Son demasiado delgadas para ser visibles bajo un microscopio común, para su observación se emplea microscopía de campo

oscuro. Su movilidad, vinculada a sus dos flagelos facilita la penetración al hospedador.

Leptospira vive por largo tiempo en agua fresca, estiércol, barro y ambientes marinos, en asociación con animales y seres humanos. No sobreviven a la desecación ni en medios con pH alejados del neutro.

En la actualidad, se emplean dos clasificaciones diferentes, una basada en las características fenotípicas de las leptospiros y otra en las genotípicas. Aunque la clasificación más antigua; la fenotípica es aún la norma y sigue siendo empleada debido a su correlación con la epidemiología de la enfermedad, la clasificación genotípica sigue aún en progreso y puede eventualmente reemplazar a la anterior.

Según la **clasificación fenotípica** dentro del género *Leptospira* se encuentran dos especies:

- *L. interrogans sensu lato* (cepas patógenas)
- *L. biflexa* (cepas no patógenas)

Las *leptospiros* de cada especie se agrupan a su vez en serogrupos y el taxón básico de la clasificación es el serovar. Más de 60 serovares de *L. biflexa* han sido descritos y más de 200 serovares, organizados en 24 serogrupos, son reconocidos dentro de *L. interrogans sensu lato*.

Según la **clasificación genotípica**, en base a estudios de hibridación, se incluyen actualmente dentro del género *Leptospira*, un total de 20 especies. Aparentemente hasta ahora, de esas 20 especies, 7 serían patógenas, 6 de patogenicidad intermedia o desconocida y 7 no patógenas. Las siete especies patógenas consideradas principales agentes causantes de leptospirosis son: *Leptospira interrogans (sensu stricto)*, *L. borgetersenii*, *L. kirschneri*, *L. santarosai*, *L. noguchii*, *L. weilli* y *L. alexanderi*.

Un determinado serogrupo puede ser ubicado en varias especies diferentes. Por lo tanto, ni el serogrupo, ni el serovar predicen la especie de *Leptospira*.

f) Mecanismos de transmisión

Las leptospirosis patógenas viven en los túbulos renales de sus huéspedes naturales (amplio grupo de mamíferos). También el tracto genital de animales domésticos puede actuar como sitio de persistencia. El reservorio y fuente de infección para el hombre está representado entonces por numerosas especies animales, salvajes y domésticas, principalmente roedores, perros, vacas, cerdos, caballos y ovejas.

Los animales de cría, bovinos, ovinos, porcinos, equinos, caprinos y los animales silvestres infectados son los reservorios de mayor importancia en áreas rurales, mientras que los roedores y los perros lo son en áreas urbanas. Estos animales pueden cursar la infección en forma inaparente y eliminar el germen con la orina, contaminando el medio ambiente (suelos y aguas). Los perros, a pesar de estar inmunizados, pueden eliminar leptospirosis infectantes o bien cursar enfermedad leve o severa (síndrome ictero hemorrágico). La infección crónica puede manifestarse como trastornos reproductivos, abortos o infertilidad en vacas y cerdos, con el consiguiente impacto económico.

Los humanos, cuando accidentalmente se infectan, son considerados huéspedes terminales que eliminan leptospirosis por orina, frecuentemente muertas, en pequeña cantidad y por breves períodos.

Fuera del cuerpo animal pueden permanecer viables en el suelo o agua durante semanas a meses.

Los animales se transmiten la enfermedad a través del contacto con orina de un animal portador, y en el caso de los roedores también por vía congénita.

Para que exista riesgo de transmisión deben existir:

- Animales infectados con leptospiras (domésticos o silvestres) quienes se constituyen en portadores de la infección
- Supervivencia de las leptospiras fuera de estos portadores, la cual es mayor en ambientes cálidos, neutros o ligeramente alcalinos y fundamentalmente húmedos, ya que necesitan del agua para sobrevivir.

Ha sido descripta también la transmisión transplacentaria.

g) Factores de riesgo

La **ocupación** es un factor de riesgo significativo en seres humanos. Algunos ejemplos de grupos de riesgo por contacto directo con animales infectados son: granjeros, agricultores, veterinarios y matarifes y por contacto indirecto: mineros, soldados, pescadores, trabajadores de acantarillado y cloacas, cosechadores de arroz, caña de azúcar o banana.

Existe un significativo riesgo asociado con **actividades recreativas** por las exposiciones que ocurren durante deportes acuáticos como nadar, canotaje, kayak o “rafting”, y también la caza o excursionismo. Durante eventos competitivos existe un potencial riesgo de exposición a un gran número de individuos y se han descripto numerosos brotes asociados a actividades acuáticas.

Algunos casos esporádicos de leptospirosis pueden ser adquiridos luego de exposiciones por **actividades habituales** como: caminar descalzo en ambientes húmedos y hacer jardinería con las manos desnudas.

Según el trabajo de investigación llevado a cabo por Vanasco NB y col. en Argentina los dos riesgos principales son:

- Actividades rurales OR: 3.4 (1.4-8.1) agricultores, granjeros, pescadores,

matarifes, criadores de cerdos, forestadores y veterinarios.

- Exposición que ocurre durante las inundaciones, la cual emerge con el más importante riesgo OR: 4.5 (1.2-17.2)

Otros factores que es necesario considerar como facilitadores de esta infección a nivel urbano son: condiciones de vida de la población, urbanización desordenada, viviendas precarias, cambios climáticos con aumento de las precipitaciones, inundaciones, falta de saneamiento ambiental. Sin duda, el abordaje de este problema de salud pública, debe ser intersectorial.

h) Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas son proteiformes e inespecíficas por lo que el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Independientemente de su gravedad el comienzo suele ser con síntomas inespecíficos o asintomática, demostrándose su ocurrencia por la seroconversión.

Cuando es sintomática, puede causar una enfermedad febril anictérica autolimitada (85 a 90% de casos) o manifestarse bajo su forma más severa conocida como síndrome de Weil (5 a 10 % de casos).

Aunque clásicamente se describe como una enfermedad bifásica, clínicamente suele ser monofásica, o porque en las formas leves la segunda fase es benigna y breve o inexistente, o porque en las formas graves ambas fases se funden.

- Fase febril, prodrómica, leptospirémica, pseudogripal, anictérica
- Fase inmune

En la **fase febril**, después de un período de incubación de 5 a 14 días (2 a 26), la enfermedad se inicia en forma brusca con escalofrío, fiebre elevada, mialgias y cefalea

intensa. Las mialgias predominan en músculos de pantorrillas, paravertebrales y abdomen.

Otros síntomas son: náuseas, vómitos, con menos frecuencia diarrea, postración y ocasionalmente disturbios mentales. La congestión conjuntival es característica, aunque no constante, pero de importante ayuda diagnóstica. Puede ir acompañada de fotofobia, dolor ocular, y hemorragia conjuntival. A diferencia de las conjuntivitis bacterianas no hay pus ni secreciones.

Las lesiones cutáneas son variables: exantema eritematopapuloso, urticariforme, petequial o hemorrágico. La colecistitis acalculosa es poco frecuente pero grave.

Puede encontrarse hiperazoemia. En el examen de orina hay glóbulos rojos, leucocitos, cilindros granulosos, así como hemoglobina y cilindros hialinos. Proteinuria y mioglobinuria son frecuentes.

El germen puede ser recuperado en cultivos de sangre, orina y LCR.

Esta primera fase dura aproximadamente 4 a 9 días y frecuentemente termina afebril y con regresión de los síntomas.

Un pequeño grupo de pacientes, entre el 5% y 15%, progresa a la **segunda fase o inmune**, después de 1 a 3 días de apirexia y aparente recuperación. Reaparece la fiebre y los síntomas de localización en diversos órganos. La cefalea y las mialgias son intensas. Los altos niveles de CPK en suero reflejan la miositis.

En las formas anictéricas la principal manifestación de la segunda fase es la meningitis. La meningitis aguda se observa entre un 10- 20% de los casos y constituye la forma más frecuente de compromiso del sistema nervioso central. La presentación clínica suele ser clásica: fiebre, cefalea y rigidez de nuca, sin compromiso encefalítico asociado

El LCR es claro, con aumento de proteínas (50- 300mg/dl) y pleocitosis linfocítica de menos de 500 - 800 cel, aunque inicialmente pueden predominar los PMN. La glucorraquia es normal. Otras manifestaciones neurológicas poco frecuentes son: encefalitis, mielitis, parálisis de nervios craneanos, neuritis periférica, convulsiones, meningitis crónica, encefalitis crónica, ACV isquémico, ACV hemorrágico, trombosis venosa central, mononeuritis múltiple, polineuritis simil síndrome de Guillén Barré. Arteritis cerebral se ha publicado algunos pocos reportes provenientes de Asia, principalmente China (arteriopatía de tipo moyamoya en carotidas internas). Son posibles los infartos encefálicos isquémicos relacionados con la panarteritis.

A nivel ocular las manifestaciones son variadas: congestión conjuntival, hemorragias, iritis, iridociclitis, coriorretinitis, coroiditis.

Odinofagia y tos seca o con expectoración y esputo hemoptoico son frecuentes. En las formas más graves el distrés respiratorio y la hemoptisis pueden causar la muerte. Petequias y sufusiones hemorrágicas de piel, así como petequias en el paladar, son frecuentes.

La insuficiencia renal, las hemorragias y las complicaciones cardiovasculares son más frecuentes en pacientes con ictericia.

La hepatomegalia está raramente presente y la esplenomegalia excepcional. Su presencia obliga a ampliar los diagnósticos a investigar. El nivel de transaminasas en suero es normal o está aumentado en 2 a 5 veces. La hemoglobina se mantiene en valores normales, salvo que haya hemorragias o se observa anemia normocrómica. Es frecuente la hiperleucocitosis con aumento de polimorfonucleares. La trombocitopenia es frecuente pero la serie megacarocítica no está alterada a nivel medular. La

eritrosedimentación es variable. La amilasemia puede estar aumentada aunque la pancreatitis es infrecuente. Puede ocurrir coagulación intravascular diseminada y hemólisis.

En esta segunda etapa, inmune, tardía, bacteriúrica o icterohemorrágica, difícilmente la leptospira es encontrada en la sangre, pero puede ser aislada de la orina, humor acuoso, muestras de tejido y el daño orgánico se considera mediado principalmente por fenómenos inmunológicos como vasculitis y depósito de inmunocomplejos y citotóxicos.

La tasa de mortalidad es del 5 al 40%. La insuficiencia renal y la hemorragia pulmonar constituyen las dos causas de muerte más comunes.

h.1- Forma icterica o síndrome de Weil

Es una forma grave de leptospirosis, con alta tasa de mortalidad, que puede ser observada con cualquier serotipo. El cuadro clínico anteriormente descrito se presenta con mayor severidad y es más prolongado, asociándose una severa disfunción hepática donde la ictericia es el signo prominente. Se acompaña de disfunción renal, hemorragias, alteraciones hemodinámicas, cardíacas, pulmonares y de conciencia. La ictericia es intensa y rubínica, a predominio de la bilirrubina conjugada. La ictericia es el primer síntoma de gravedad pues en su ausencia no es frecuente que el enfermo muera.

En pacientes con fallo renal hay aumento de uremia y creatininemia, con potasemia normal o particularmente disminuida y aumento en la excreción de sodio. Durante muchos años la insuficiencia renal aguda fue la principal causa de muerte de la leptospirosis. Después de los métodos dialíticos las principales causas de muerte son las hemorragias y las complicaciones cardíacas. La función glomerular se mantiene por largo

tiempo. Ocasionalmente se observa el síndrome urémico hemolítico.

En cualquier forma clínica de la leptospirosis se observa compromiso cardíaco, pero es mayor en el síndrome de Weil. Las arritmias cardíacas y los trastornos de conducción son agravados por los disturbios electrolíticos. Son raros la insuficiencia cardíaca y el colapso cardiocirculatorio.

Las imágenes radiológicas pulmonares son compatibles con neumonitis intersticial hemorrágica y hay infiltrados localizados o difusos.

Las hemorragias son frecuentes (petequias, equímosis, hemorragias pulmonares y digestivas), pueden ser masivas y causar la muerte. Las alteraciones vasculares serían sus mayores responsables. El tiempo de protrombina está alargado y generalmente se normaliza con la administración de vitamina K. Lo mismo ocurre con el tiempo de trombina.

Los pacientes que sobreviven estas complicaciones usualmente se recuperan totalmente en 6 a 12 semanas.

i) Métodos Diagnósticos Dado que las manifestaciones clínicas de la leptospirosis humana son proteiformes e inespecíficas, su diagnóstico requiere de un alto índice de sospecha. El diagnóstico temprano es imprescindible para comenzar inmediatamente una terapia efectiva y evitar formas más graves de la enfermedad. Se deben tener en cuenta datos:

** epidemiológicos*

A través de una buena anamnesis evaluar historia de exposición al agente etiológico y factores de riesgo.

* *clínicos*

* *de laboratorio (general y específico)*

Las pruebas de **laboratorio general o inespecífico** incluyen fundamentalmente: velocidad de sedimentación globular (VSG), hepatograma, función renal, LCR y hemograma. Los hallazgos pueden ser mínimos al comienzo de la enfermedad. La leucocitosis con neutrofilia y aumento de VSG son los hallazgos de laboratorio general más importantes para la detección precoz de leptospirosis y para diferenciarla de las enfermedades febriles virales. Otro hallazgo como enzimas hepáticas (GPT, GOT y/o FO) normales o levemente aumentadas, permiten diferenciar la leptospirosis de las hepatitis virales. La bilirrubina puede encontrarse aumentada, a predominio de la directa, debido a una alteración en la excreción de la bilirrubina conjugada con mínima necrosis hepatocelular. Puede observarse plaquetopenia.

El análisis de orina revela proteinuria y piuria; puede observarse hematuria y cilindros hialinos o granulosos.

Hematológico	Leucocitosis con neutrofilia, plaquetopenia, anemia
Eritrosedimentación	Acelerada
Renal	Aumento urea y creatinina Orina: proteinuria, piuria, hematuria microscópica cilindros hialinos y granulosos Hipokalemia Acidosis metabólica
Hepático	Transaminasas: aumento leve TGO-TGP Bilirrubina aumentada a predominio directo
Meníngeo	LCR: aumento de la celularidad a predominio linfocitario, leve aumento de la proteinorraquia glucorraquia normal
Otros	CPK aumentada Disminución niveles factor V Tiempo de protrombina aumentado
Pulmonar	Rx tórax: normal, infiltrados difusos, en parches, coalescentes, áreas de consolidación alveolar, ocasionalmente derrame pleural
Cardíaco	ECG: alteración onda T, trastornos de repolarización

. Para la confirmación de la leptospirosis se necesitan **métodos específicos**:

1) **directos** que permiten demostrar *el agente etiológico* (*Leptospira* infectante o su material genético)

2) **indirectos o serológicos** que detectan *la respuesta de anticuerpos* (género o

* *de laboratorio (general y específico)* Las pruebas de **laboratorio general o inespecífico** incluyen fundamentalmente: velocidad de sedimentación globular (VSG), hepatograma, función renal, LCR y hemograma. Los hallazgos pueden ser mínimos al

comienzo de la enfermedad. La leucocitosis con neutrofilia y aumento de VSG son los hallazgos de laboratorio general más importantes para la detección precoz de leptospirosis y para diferenciarla de las enfermedades febriles virales. Otro hallazgo como enzimas hepáticas (GPT, GOT y/o FO) normales o levemente aumentadas, permiten diferenciar la leptospirosis de las hepatitis virales. La bilirrubina puede encontrarse aumentada, a predominio de la directa, debido a una alteración en la excreción de la bilirrubina conjugada con mínima necrosis hepatocelular. Puede observarse plaquetopenia. El análisis de orina revela proteinuria y piuria; puede observarse hematuria y cilindros hialinos o granulados.

Para la confirmación de la leptospirosis se necesitan **métodos específicos**:

1) **directos** que permiten demostrar *el agente etiológico* (*Leptospira* infectante o su material genético)

2) **indirectos o serológicos** que detectan *la respuesta de anticuerpos* (género o serogrupo específicos) que genera el huésped en respuesta a la infección.

Estos métodos están disponibles, en nuestro país, en el Laboratorio Nacional de Referencia de Leptospirosis del INER o Laboratorios de Referencia Provinciales son:

a) Métodos Directos:

1-Amplificación y detección del ADN

- o PCR simple o convencional
- o PCR en Tiempo Real (*Real Time PCR: RT-PCR*)

2-Aislamiento

3-Tipificación

- o Serológica (MAT y CAAT)
- o Molecular (RFLP, ARNr 16S, VNTR/MLVA y MLST)

b) Métodos Indirectos o serológicos:

- 1- ELISA (Enzimoimmunoensayo en fase sólida)
- 3- TR (Macroaglutinación con Ag, termorresistente)
- 2- MAT (Microaglutinación con Ags. vivos): método confirmatorio serovar/serogrupo específico.

El cultivo y aislamiento es una técnica lenta, pero es la única que permite identificar con certeza la variedad de leptospira y así conocer cuales existen en cada región y sus reservorios, actualizar cepario de MAT y optimizar las medidas de prevención y control.

En Leptospirosis el laboratorio es esencial para:

- Confirmación de los casos: debido a que tanto la clínica como la epidemiología son inespecíficas
- Vigilancia epidemiológica: porque la **calidad** y cantidad de información epidemiológica depende en gran medida de la **calidad** y cantidad de laboratorios

En el año 2006 se crea formalmente la Red Nacional de Laboratorios de Leptospirosis (RNLL) con el objetivo de:

- 1) brindar un diagnóstico: oportuno, de calidad, con equidad y
- 2) colaborar con la vigilancia epidemiológica a nivel nacional. Actualmente todas las

provincias ya están incorporadas a esta Red y tienen al menos un laboratorio provincial de referencia.

En el año 1998 se creó la primera normativa de carga al SIVILA/SNVS y comienza a notificar esta patología y se revisan las definiciones de casos.

La leptospirosis está incluida en la vigilancia de las enfermedades febriles, por lo tanto: todo caso febril de inicio súbito con temperatura mayor de 38 °C, menor de siete días de evolución y en el que no se puede detectar ningún otro foco de infección, debe ser investigado para descartar leptospirosis.

Definiciones operativas de la Normativa de carga al SIVILA e Interpretación de los resultados.

Caso sospechoso:

Enfermo febril agudo, con cefalea, mialgia, en ausencia de síntomas en vías aéreas superiores, con epidemiología compatible, seguida o no de ictericia, meningitis, nefropatía, neumonía, hemorragias, con epidemiología compatible (contacto con aguas estancadas, pozos, ríos, roedores, animales domésticos o silvestres en el último mes).

Caso probable:

Caso sospechoso con un resultado reactivo para estudios realizados por las pruebas de tamizaje Macroaglutinación (Antígeno TR) y/o ELISA y/o PCR y/o un resultado reactivo para la prueba de referencia Microaglutinación (MAT) con títulos menores a 1/200

Caso confirmado:

Caso sospechoso o probable sumado a:

- a) Una muestra MAT (microaglutinación) positiva a un título mayor o igual 1/200
- b) Seroconversión a la MAT en dos o más muestras:
 - 1º negativa y 2º positiva; o la inversa

- 1º y 2º positivas con diferencia de al menos dos títulos entre ellas (directa o inversa).

c) Resultado positivo para aislamiento bacteriano y/o detección del genoma bacteriano por PCR en tiempo real.

Caso descartado:

Caso sospechoso con:

- a) Resultado NO reactivo por TR y/o ELISA en muestras de más de 10 días de inicio de síntomas
- b) Dos muestras, con al menos 7-10 días de separación entre ellas donde **NO se observe seroconversión** a la microaglutinación MAT directa ni inversa. Aunque los títulos de MAT sean reactivos en primera y/o segunda muestra, si estos son inferiores a 1/200 y no se observa seroconversión el caso se descarta.

En los pacientes de hasta 10 días de evolución de la enfermedad la serología puede resultar negativa o débil reactiva por lo que se debe **tomar una segunda muestra para poder confirmar o descartar la enfermedad.**

Resultados reactivos a las Pruebas de tamizaje: la Macroaglutinación con Antígeno TR y/o ELISA y/o PCR y/o resultado reactivo para la prueba de referencia la microaglutinación (MAT) con títulos menores de 1/200 no confirman los casos. Por ello deberán confirmarse o descartarse por MAT en una nueva muestra.

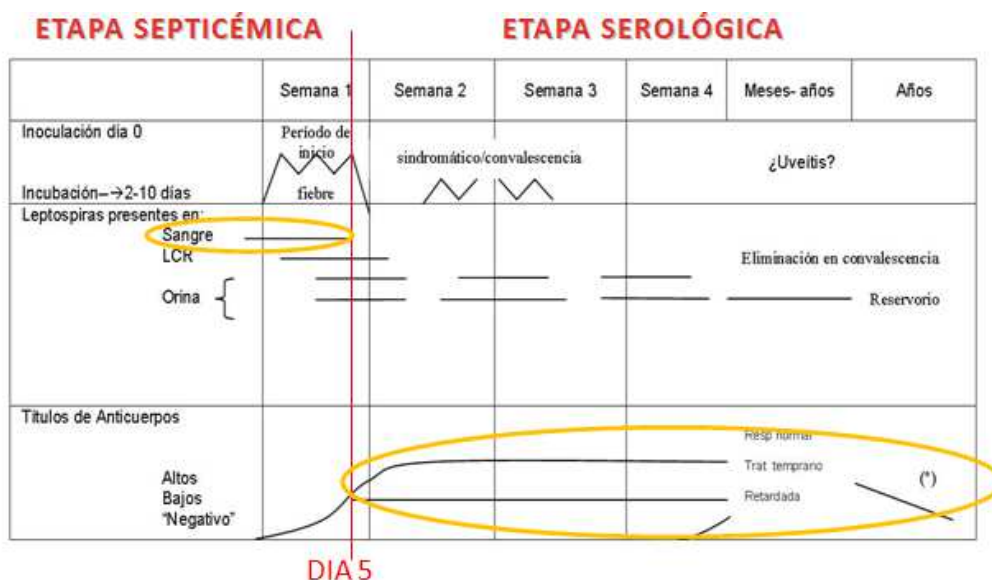
Algoritmo diagnóstico

En el año 2010 se creó un nuevo Algoritmo Diagnóstico y reforzaron todos los métodos directos de diagnóstico para mejorar la detección precoz de casos. Durante 2011-2012 se afianzó todo lo anterior y se montó un sistema de vigilancia intensificada de casos graves con Aislamiento y RT-PCR en sitios centinela (Rosario, Santa Fe y Paraná).

El nuevo Algoritmo Diagnóstico se basa en las etapas de la leptospirosis humana:

1º) Septicémica: hasta 5 días y 2º) Serológica: más de 5 días.

-Naturaleza bifásica de la leptospirosis e investigaciones relevantes en las diferentes etapas de la enfermedad (Tomada y modificada de Levett, 2001).



Este algoritmo permite identificar según el período de evolución de las muestras las pruebas a realizar y su interpretación. En muestras de hasta 5 días de evolución incluye el cultivo y lo complementa con PCR para brindarle una utilidad diagnóstica. No es solo un algoritmo de diagnóstico sino también de vigilancia porque relaciona resultados de laboratorio (informe e interpretación) y su notificación al SIVILA.

LEPTOSPIROSIS - Algoritmo de diagnóstico por laboratorio y notificación a través del SIVILA

Elaborado en consenso con el laboratorio coordinador de la Red Nacional de Laboratorio de Leptospiriosis y Laboratorio Nacional de Referencia INER "E. CONI" - ANLIS, Laboratorio Nacional de Referencia INEI ANLIS; Área de Zoonosis y Coordinación del Sistema Nacional de Vigilancia Laboratorial.

Modalidad de vigilancia por laboratorio: NOTIFICACIÓN INDIVIDUAL INMEDIATA ANTE RECEPCIÓN de muestra proveniente de caso sospechoso.

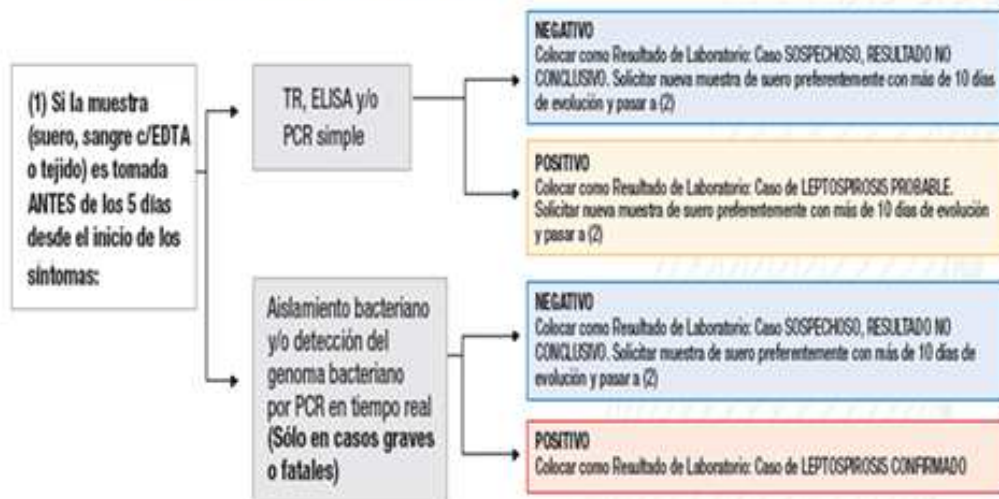
Caso Sospechoso: Enfermo febril agudo, con cefalea, mialgia, en ausencia de síntomas en vías aéreas superiores, con epidemiología compatible, seguida o no de ictericia, meningitis, nefropatía, neumonía, hemorragias.

Para el seguimiento del presente algoritmo, tanto para el estudio de la muestra como para la interpretación del resultado, consignar siempre:

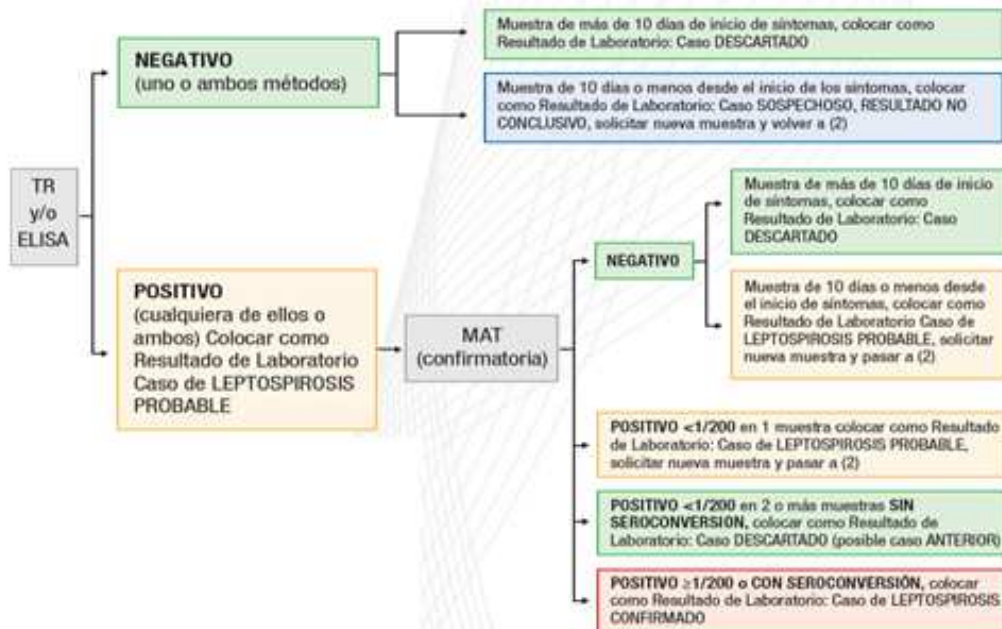
- FECHA DE INICIO DE SÍNTOMAS
- FECHA DE TOMA DE LA MUESTRA

LEPTOSPIROSIS - Algoritmo de diagnóstico por laboratorio y notificación a través del SIVILA

Muestra de hasta 5 días de evolución



Muestras con más de 5 días de evolución



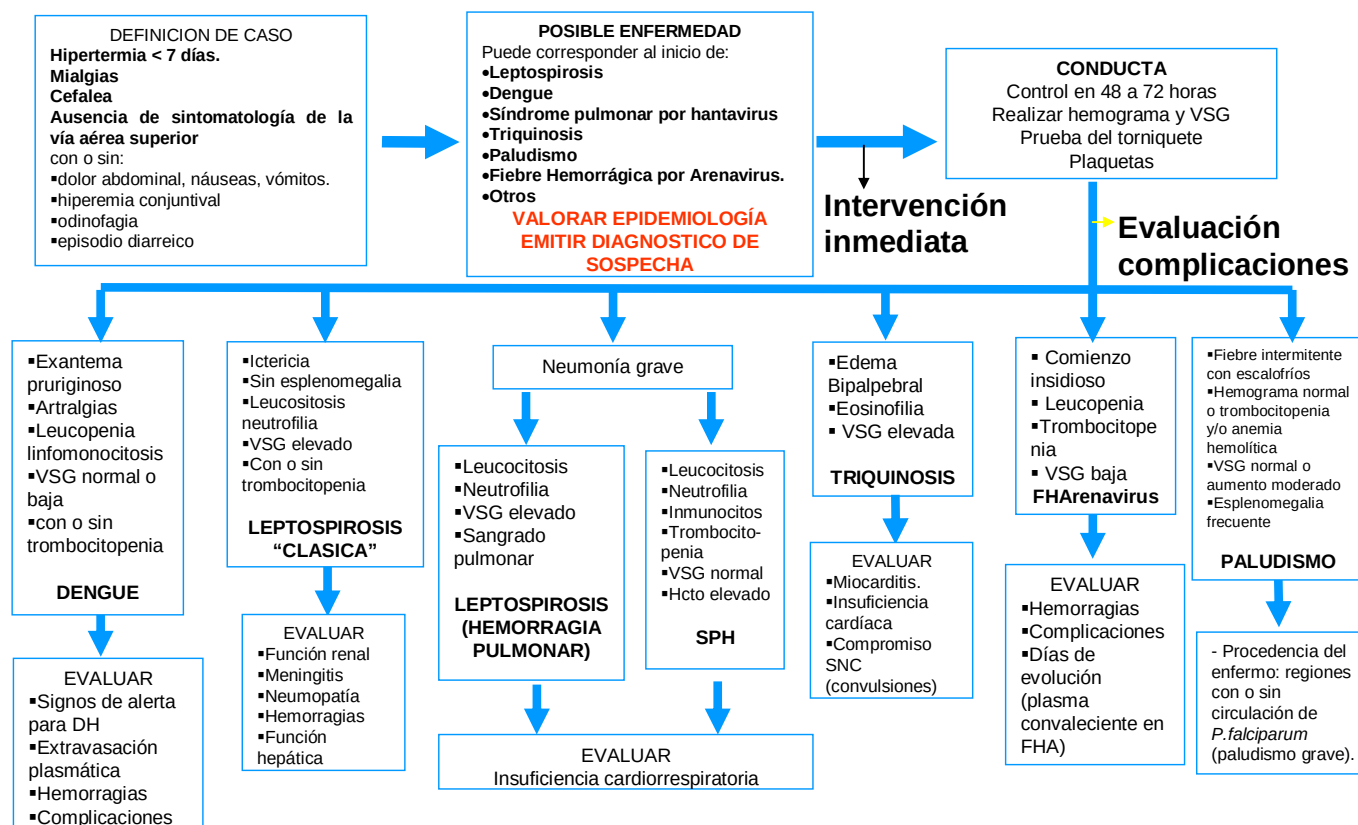
Tanto la normativa de carga al SIVILA como el Algoritmo están en continua revisión de acuerdo a los avances logrados en las investigaciones tanto internacionales como nacionales, los resultados de la información de la RNLL y de la vigilancia epidemiológica a nivel nacional (SNVS/SIVILA)

j) Diagnósticos Diferenciales

Es imprescindible un buen interrogatorio que abarque el mes previo al inicio de los síntomas. Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran: influenza, hepatitis anictérica, dengue, otras enfermedades virales (incluyendo Fiebre Hemorrágica Argentina en el area endémica de la pampa húmeda), hantavirus, fiebre amarilla, brucelosis, toxoplasmosis, malaria, tifoidea, rickettsiosis, triquinelosis, fiebres entéricas, legionelosis, mononucleosis infecciosa, primoinfección por VIH, pielonefritis, meningitis aséptica, encefalitis, Síndrome de Guillén Barré, Enfermedad de Kawasaki, gastroenteritis, neumonías atípicas, sepsis, entre otras.

La presencia de dolor de los músculos abdominales y las alteraciones digestivas pueden simular un abdomen quirúrgico agudo.

ALGORITMO UTILIZADO PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SINDROME FEBRIL EN FASE DE INICIO



(Depto Zoonosis. Hospital Muñiz. Dirección Epidemiología. MSAL)

En la fase prodrómica, el diagnóstico diferencial se hará con las enfermedades febriles agudas sin foco aparente.

k) Tratamiento

Los pacientes con sospecha de leptospirosis deben ser evaluados para determinar qué tipo de atención necesitan: tratamiento ambulatorio u hospitalario. Ante un cuadro leve el manejo es ambulatorio. En los cuadros moderados, especialmente si hay síntomas respiratorios, internación u observación en guardia. En los casos graves

internación en unidad de cuidados intensivos. Las mujeres embarazadas, independientemente de la gravedad del cuadro clínico deben ser internadas.

En el tratamiento domiciliario se deben dar pautas de alarma a la familia y al paciente y deben explicarse claramente para la concurrencia inmediata a un centro de salud en caso de:

- Dolor abdominal intenso
- Ictericia
- Manifestaciones hemorrágicas como gingivorragia, hemoptisis, melena, petequias
- Dificultad respiratoria
- Disminución de la cantidad de orina
- Signos de deterioro neurológico: desorientación, deterioro del estado de conciencia.

Si el seguimiento se ve dificultado por razones sociales (distancia al centro de salud, imposibilidad de recibir los cuidados necesarios, dificultad en comprender los signos de alarma) el paciente debe quedar en observación.

El tratamiento de la leptospirosis se basa en el uso de antibióticos y medidas de sostén adecuadas.

k.1-Tratamiento antibiótico

Debe indicarse precozmente, antes del quinto día del inicio de los síntomas, frente a la sospecha clínica. Acorta la duración de la fiebre y el número de días de internación, si bien no está demostrada su efectividad en cuanto a la reducción de la mortalidad. El beneficio de los mismos luego del quinto día es controvertido.

Los casos leves pueden tratarse con antibióticos orales como doxiciclina, amoxicilina o ampicilina. Mientras que las formas moderadas o graves requieren la administración endovenosa de penicilina, ampicilina o ceftriaxona.

La doxiciclina se contraindica en embarazadas, niños menores de 8 años y en pacientes con patología renal o hepática.

Puede producirse la reacción de Jarish- Herxheimer (fiebre, cefalea, mialgias y agravamiento del cuadro clínico) al iniciar el tratamiento con penicilina, pero esto sucede con baja frecuencia.

Si bien se ha estudiado el uso de terapias inmunomoduladoras en la fase inmune de la leptospirosis humana no hay datos concluyentes que avalen su utilización.

-Tratamiento antimicrobiano de la leptospirosis

Formas leves(ambulatorio)					
Niños < 8 años	Amoxicilina	50mg/kg/día	cada 8 horas	oral	5-7 días
	Alergia a penicilina:				
	Eritromicina	30-50mg/kg/día	cada 6 horas	oral	5-7 días
Niños > 8 años	Doxiciclina	100mg	cada 12 horas	oral	5-7 días
Adultos	Amoxicilina	500mg	cada 8 horas	oral	5-7 días
	Ampicilina	500-750 mg	cada 6 horas	oral	5-7 días
	Alergia a penicilina:				
	Eritromicina	500 mg	cada 6 horas	oral	5-7 días
Embarazadas	Amoxicilina	500 mg	cada 8 horas	oral	5-7 días
	Alergia a penicilina:				

	Eritromicina	500 mg	cada 6 horas	oral	5-7 días
Formas moderadas/graves (hospitalizados)					
Niños	Penicilina cristalina	50.500-100.000 U/kg/día	cada 6 horas	ev	7-10 días
	Ampicilina	50 mg/kg/día	cada 6 horas	ev	7-10 días
	Ceftriaxone	80-100 mg/kg/día	cada 12 o 24 horas	ev	7-10 días
	Cefotaxime	50-100 mg/kg/día	cada 6 horas	ev	7-10 días
Adultos	Ceftriaxone	1 gr	cada 24 horas	ev	7-10 días
	Ampicilina	500-1 gr	cada 6 horas	ev	7-10 días
	Penicilina cristalina	1.500.000 U	cada 6 horas	ev	7-10 días
	Cefotaxime	1 gr	cada 6 horas	ev	7-10 días

k.2- Tratamiento de sostén

En el manejo terapéutico de los pacientes con leptospirosis, es fundamental el tratamiento de sostén: las medidas sintomáticas, la corrección de las alteraciones hemodinámicas, del equilibrio hidroelectrolítico, las alteraciones renales, respiratorias, y otras medidas de soporte.

l) Prevención y medidas de control

- La lucha contra el reservorio, como la desratización en el campo, la separación, tratamiento y sacrificio de animales enfermos, la destrucción de leptospiras en terrenos encharcados, ha dado resultados relativos.

- El drenaje de terrenos, las medidas de protección de los trabajadores (uso de botas y guantes) el no bañarse en agua de río o estancada, estar calzado, el control sanitario de los animales importados, la realización de construcciones a prueba de roedores, resultó más eficaz.
- Las medidas de prevención a tener en cuenta son: mejorar las condiciones socioeconómicas y el autocuidado y la autoprotección utilizando métodos de barrera, que protejan piel y mucosas, cuando se realizan actividades con riesgo de contaminación.
- Las situaciones de conmoción interna, terremotos, aluviones, períodos de lluvias intensas u otros desastres aumentan el riesgo de brotes de la enfermedad, debido al aumento de la población de roedores y/o del terreno propicio para la sobrevivencia de la bacteria.
- En caso de epidemia, es necesario identificar las probables fuentes de infección, como piscinas u otras fuentes de agua contaminada, fuentes industriales u ocupacionales, contacto del grupo de enfermos con animales, con el fin de prevenir nuevas infecciones.

I.1- Medidas en caso de desastres naturales:

- Drenaje de aguas estancadas.
- Divulgación de medidas educativas.
- Medidas de bioseguridad.
- Mantener una conducta vigilante.

I.2- Quimioprofilaxis post exposición:

Es eficaz para prevenir la leptospirosis en:

- personas expuestas durante inundaciones, personal militar, deportistas
- personas que sufren accidente de laboratorio u otra exposición de alto riesgo.

-Niños de 8-12 años: doxiciclina 100 mg semanal

-Mayores de 12 años y adultos: doxiciclina 200 mg semanal

Para niños menores de 8 años no existe evidencia de la utilidad de amoxicilina como profilaxis.

m) Inmunoprofilaxis pre-exposición:

La vacunación es el método más eficaz de prevención y control de esta enfermedad. Hasta la fecha, casi todas las vacunas existentes para uso humano son bacterianas (bacterias muertas) preparadas con leptospiras enteras muertas por calor o químicos como formalina o fenol.

Estas vacunas se asocian con efectos adversos, confieren protección por corto tiempo (por lo que requieren revacunación anual) y la inmunidad es serovar/serogrupo específica (limitada al/los serovares que contienen). Por ello estas vacunas deben contener serovares representativos de la realidad epidemiológica local.

La variabilidad de cepas en zonas endémicas complica el desarrollo de una vacuna que pueda ser usada mundialmente ya que, antes de ser aplicada en una determinada población, requiere de estudios epidemiológicos para conocer la incidencia de los serovares presentes.

Cuba y China han desarrollado vacunas bacterianas y basadas en OMPs

respectivamente. Generalmente las vacunas contienen dos o tres serovares prevalentes en la región.

Actualmente se dispone de la vacuna cubana Vax–Spiral®, vacuna antileptospirósica trivalente. El Ministerio de Salud de la Nación no ha tomado aún la decisión de incorporar la vacuna en forma sistemática, fundamentalmente en virtud de las escasas experiencias nacionales de aplicación de la vacuna.

Según información del fabricante:

Composición: suspensión de células enteras de *Leptospira interrogans* perteneciente a los serogrupos *Canicola*, serovar *canicola*, *Icterohaemorrhagiae*, serovar *copenhageni*, y *Pomona*, serovar *mozdok*. otros componentes que son: gel hidróxido aluminio 1 mg en 0,5 ml de tampón de fosfato salino; timerosal 0,05 mg; cloruro de sodio 4 mg; cloruro de potasio 0,10 mg; fosfato disódico de hidrógeno 0,575 mg; fosfato de potasio monobásico 0,10 mg.

Indicaciones: a partir de los 15 años de edad en personas con riesgo de adquirir la enfermedad por su perfil ocupacional: trabajadores de arrozales, cañeros, granjeros, trabajadores de alcantarillados, mineros, veterinarios, criadores de animales, empleados de mataderos, trabajadores de establecimientos piscícolas y militares. También al personal expuesto a aguas contaminadas por orina de animales domésticos y salvajes, en bañistas y personas que acampan al aire libre en zonas infectadas o que habitan en zonas consideradas de riesgo por la asociación de elementos como: infestación de roedores, suelo húmedo, historia de morbilidad y la presencia y convivencia con animales domésticos y/o afectivos.

Presentación: frasco multidosis, bulbos conteniendo 1, 5,10 y 20 dosis. Una vez punzado en bulbo se mantiene protegido de la luz entre 2 y 8° y no se puede usar pasadas las 24 hs.

Dosis: 2 dosis de 0.5 cc cada una, separada por intervalo óptimo de 6 a 8 semanas

Vía de administración: intramuscular profunda en región deltoidea

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, embarazada

Precauciones: fiebre o infección aguda postergar la vacunación, no administrar durante procesos alérgicos agudos ni en enfermedades crónicas descompensadas

Embarazo y lactancia: no se han realizado estudios en embarazadas o en puerperio con lactancia

Niños: no hay evidencias que avalen la vacunación en esta población.

Reacciones adversas: reacciones locales leves, dolor que no dura más de 72 hs. Generales: fiebre, malestar, cefalea.

La eficacia y seguridad de esta vacuna, fue evaluada en un estudio publicado en la Revista Panamericana de Salud Pública en 2004, evidenciándose una eficacia del 78,1%; involucró 101.832 personas con seguimiento a 12 meses. En otro estudio desarrollado en el 2000 con grupos en riesgo de la provincia de Olguin, Cuba, se demostró una efectividad del 97,3%. (Martinez R, 2004)

En nuestro país se llevaron a cabo dos experiencias de inmunización con la utilización de la vacuna cubana, una en Entre Ríos y otra en el Gran Buenos Aires. En ninguna de las

intervenciones fue posible asegurar la colocación de la segunda dosis en un porcentaje que permitiera producir conocimiento sobre la vacuna.

Actualmente se encuentra en desarrollo un **Estudio de factibilidad para la utilización de la vacuna contra leptospirosis**. Estudio en dos grupos de riesgo ligados a condiciones medioambientales y laborales en la región Sur de la provincia de Santa Fe cuyo cronograma se extiende desde octubre de 2012 hasta noviembre de 2014.

INFORMACIÓN PARA FOLLETIN - Organización Panamericana de la Salud

- **LEPTOSPIROSIS:**

- **¿Qué es?**

Es una enfermedad bacteriana caracterizada por fiebre acompañada de escalofríos, dolor de cabeza, dolor de huesos y músculos, dolor abdominal, falta de aire o cansancio al respirar, tos, o mareo al levantarse. Pueden asociarse manifestaciones digestivas; vómitos, dolor abdominal y con mareo frecuencia disneas.

- **¿Cómo se transmite?**

Por contacto de la piel, especialmente si está excoriada, tierra húmeda o vegetación contaminada con orina de ratas infectadas y otras veces más por inhalación de gotitas en aerosol de líquidos contaminados.

- **¿Qué podemos hacer para evitarla o prevenirla?**

Educación a la población para que evite nadar o vadear en aguas que puedan estar contaminadas con orina de ratas. Identificación de aguas y suelos que pueden ser contaminados y de ser posible proceder al drenaje de tales aguas.

Control de roedores en las viviendas, especialmente las rurales. No caminar descalzos en lodos, charcos o pantanos, ni bañarse o nadar en pozos o aguas estancadas.

- **¿Qué hacer cuándo sospechamos que estamos enfermos?**

Cualquier persona que sufre estos síntomas deberá de acudir de inmediato al centro de salud más cercano. Período de incubación: 10 días, con límites de 4 a 18 días

Recuerde:

- Lavarse cuidadosamente las manos después de la manipulación de orina o excrementos o después del contacto con otros fluidos corporales de un animal infectado.
- Usar guantes y botas de goma, especialmente si trabaja con animales o para realizar tareas de desratización, desmalezado o limpieza de baldíos.
- Evitar la inmersión en aguas estancadas potencialmente contaminadas y procurar que los niños no jueguen en charcos o barro.
- Combatir los roedores –principales agentes de contagio– en domicilios y alrededores
- Mantener los patios y terrenos libres de basura, escombros y todo lo que pueda ser refugio de roedores.
- Limpiar superficies contaminadas con una solución de 1 parte de cloro doméstico por 10 partes de agua
- Asegurarse de que animales infectados reciben el tratamiento indicado por el veterinario en forma correcta. Ante la aparición de abortos en los

animales de producción, es necesario consultar al veterinario.

- Es importante usar siempre calzado al caminar sobre tierra húmeda, y botas altas en zonas inundadas o al atravesar aguas estancadas.
- Usar guantes cuando se realizan tareas de desmalezado y cosecha.
- En zonas endémicas, vacunar a los perros y las vacas.
- Consultar precozmente en caso de aparición de síntomas, especialmente si realiza o realizó alguna actividad de riesgo.



Definición de caso sospechoso: Persona de cualquier edad y sexo que presenta fiebre, de menos de siete (7) días de duración, acompañado de mialgias o cefalea, sin afección de las vías aéreas superiores y sin etiología definida.

1. DATOS DEL DECLARANTE

Provincia: _____ Departamento: _____ Localidad: _____

Establecimiento Notificante: _____ Fecha de Notificación: ____/____/____

Apellido y Nombre del Profesional: _____

Tel.: _____ Fax: _____ e-mail: _____

2. IDENTIFICACION DEL PACIENTE

Apellido y nombres: _____

Fecha de nacimiento ____/____/____ Edad: _____ Sexo: M () F () DNI: _____

Domicilio actual: _____ Tel. propio o vecino: _____

Referencia de ubicación domicilio: _____ Localidad _____

Urbano () Rural () Departamento _____ Provincia _____

3. DATOS CLINICOS

Fecha de inicio de la fiebre: ____/____/____ Fecha de la consulta: ____/____/____

	Si	No	Ign.		Si	No	Ign.		Si	No	Ign.
Fiebre (..... 38° C)				Dolor abdominal				Hepatomegalia			
Cefalea				Inyección conjuntival				Esplenomegalia			
Mialgias				Tos				Oligoanuria			
Artralgias				Disnea				Sind. confusional			
Dolor retro ocular				Taquipnea				Sind. meningeo			
Erupción				Prurito				Encefalitis			
Náuseas				Ictericia				Sind. Hemorrágico*			
Vómitos				(*) Especificar (marcar con una cruz): petequias...; púrpura...; epistaxis...; gingivorragia ...; hemoptisis....., melena....; vómitos negros...; otros.....							
Diarrea											

Tensión: MIN/MAX..... **Pulso:**...../min. **Prueba del torniquete:** POS () NEG () **FR:**...../min
Hto:.....% **GB:**...../mm3. **Fórmula:**/...../...../..... **Plaq:**...../mm3. **VSG:**.....mm

4. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Ocupación de riesgo:_____ Lugar de trabajo: Urbana () Periurb () Rural () Silvestre ()

Viajó durante los últimos 45 días? Si () No () Fecha: ____/____/____ Destino _____

Estuvo en el campo, monte, lugar de recreación? Si () No () Fecha: ____/____/____ Lugar _____

Conoce casos similares? Si () No () Quién/es? _____

ANTECEDENTE DE VACUNACIÓN (confirmar con carnet)

Antiamarílica: Si () No () Ign () Última fecha de vacunación: ____/____/____

Fiebre Hemorrágica Argentina: Si () No () Ign () Última fecha de vacunación: ____/____/____

SOSPECHA CLINICA EPIDEMIOLOGICA

(calificar por n° de orden) Paludismo () Dengue () Fiebre Amarilla () Leptospirosis () FHA () Hantavirus () Rickettsiosis () Virus del Oeste del Nilo () Encef. de San Luis ()

Otros: _____

Tratamiento empírico indicado (tipo y dosis) _____

Bibliografia

1. Abdulkader R., Daher E.F., Camargo ED., Spinosa C., et al. Leptospirosis severity may be associated with the intensity of humoral immune response. Rev Inst Med Trop S. Paulo. 2002;44(2):79-83.
2. Adler, B.; de la Peña Moctezuma, A. (2010) *Leptospira and Leptospirosis*. Vet. Microbiol. 140:287-296.
3. Bharti, A. R.; Nally, J. E.; Ricaldi, J. N.; Matthias, M. A.; et al *Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance*. Lancet. Infect. Dis. 3:757-771 2003
4. Burgel J, De Los Angeles C., Almeida A., Pacello F. Leptospirosis: a propósito de 14 casos diagnosticados en Paysandú los primeros 8 meses del año 2002. XXXI Congreso de Medicina Interna. Uruguay. Departamento de Medicina del Hospital Escuela del Litoral y Corporación Médica de Paysandú.
5. Cerqueira, G. M.; Picardeau, M. *A century of Leptospira strain typing*. Infect. Genet. Evol. 9(5):760-768. 2009
6. Filippini M., del Monte A., Flores K., Parada D., y col Leptospirosis: epidemiología y diagnóstico. XXXI Congreso de Medicina Interna. 2002. Uruguay. COMEF, Florida, CAAMEPA, Pando, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina.
7. Hartskeerl, R. A.; Collares-Pereira, M.; Ellis, W. A. *Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world*. Clin Microbiol Infect. 2011 Apr; 17(4):494-501.
8. Koizumi, N.; Watanabe, H. *Leptospirosis vaccines: past, present, and future*. J. Postgrad. Med. 51(3):210-214. 2005
9. Leptospirosis. www.ops.org.ni/desastre/d-

civil/1998/mitch/opsnic/leptospirosis_new.html

10. Leptospirosis. Disease Information. Division of Bacterial and Mycotic Diseases, CDC. www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/leptospirosis_g.htm
11. Leptospirosis and Your Pet.
www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/leptospirosis_g_pet.htm
12. Leptospirosis of Domestic Animals. NebGuide. University of Nebraska- Lincoln.
www.ianr.unl.edu/pubs/animaldisease/g417.htm
13. Leptospira, Russell C. Johnson. <http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch035.htm>
14. Martínez, R.; Pérez, A.; Quiñones, M. del C.; Cruz, R.; y col *Eficacia y seguridad de una vacuna contra la Leptospirosis humana en Cuba*. Rev. Panam. Salud Pública. 15(4):149-255. 2004
15. Martínez R, Pérez A, Quiñones M del C y col. Eficacia y seguridad de una vacuna contra la leptospirosis humana en Cuba. *Rev Panam Salud Pública*. 2004; 15(4): 249-55.
16. McBride, A. J.; Athanazio, D. A.; Reis, M. G.; Ko, A. I. *Leptospirosis*. Curr. Opin. Infect. Dis. 18(5):376-386. 2005
17. Meites, E.; Jay, M. T.; Deresinski, S.; Shieh, W. J.; et al *Reemerging Leptospirosis, California*. Emerg. Infect. Dis. 10(3):406-412. 2004
18. Ministerio de Salud de la Nación Boletín Integrado de Vigilancia | N° 142- SE 42 – 2012
19. Reporte Epidemiológico de Córdoba. Número 967 ,24 de agosto de 2012 -
Publicación de: Servicio de Infectología Hospital Nuestra Señora de la Misericordia
.Ciudad de Córdoba
20. Seijó, A. Leptospirosis. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Cap 94. Edición 2012

21. Vanasco, N. B.; Kemerer, R.; Oliva, M. E. *Brote de Leptospirosis rural en un tambo de la provincia de Entre Ríos, Argentina, febrero-marzo 2003*. Salud (i) Ciencia. 12(4):26-31 2004.
22. Vanasco, N.B.; Schmeling, M. F.; Lottersberger, J.; Costa, F et al *Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999–2005)* Acta Tropica 107. 255–258 2008
23. Vanasco, N. B.; Schmeling, M.; Chiani, Y.; Lottersberger, J.; Tarabla, H. D *Human Leptospirosis diagnosis: macroscopic agglutination test evaluation in different stages of the disease*. Salud Publica Mex. 2012 Sept-Oct.; 54 (5): 530-536. 2012
24. Vijayachari, P.; Sugunan, A. P.; Shriram, A. N. *Leptospirosis: an emerging global public health problem*. J. Biosci. 33(4):557-569. 2008

.

.

.

ENFERMEDAD DE CHAGAS

Coordinadores: Dr. Jaime Altcheh*, Dra. Liliana Asis**

Colaboradores: Dra. Samanta Moroni*, Guillermo Moscatelli*

* Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, Buenos Aires.

** Hospital Materno neonatal Dr Ramón Carrillo, Córdoba

a) Magnitud del problema a nivel mundial.

La enfermedad de Chagas es producida por un parásito flagelado el *Trypanosoma cruzi*. Las migraciones crecientes, desde zonas rurales hacia áreas urbanas, que ocurren en América Latina cambiaron el patrón epidemiológico tradicional; la enfermedad de Chagas se urbanizó. Es por esto que afecta a todo el continente americano, diseminándose a países de Europa y Asia.

El plan de lucha contra el vector y las mejoras en los controles de los hemoderivados impulsado por la Iniciativa del Cono Sur de la Organización Mundial de la Salud (OMS) posibilitó disminuir la incidencia de nuevos casos vectoriales en áreas rurales y los producidos por transfusiones.

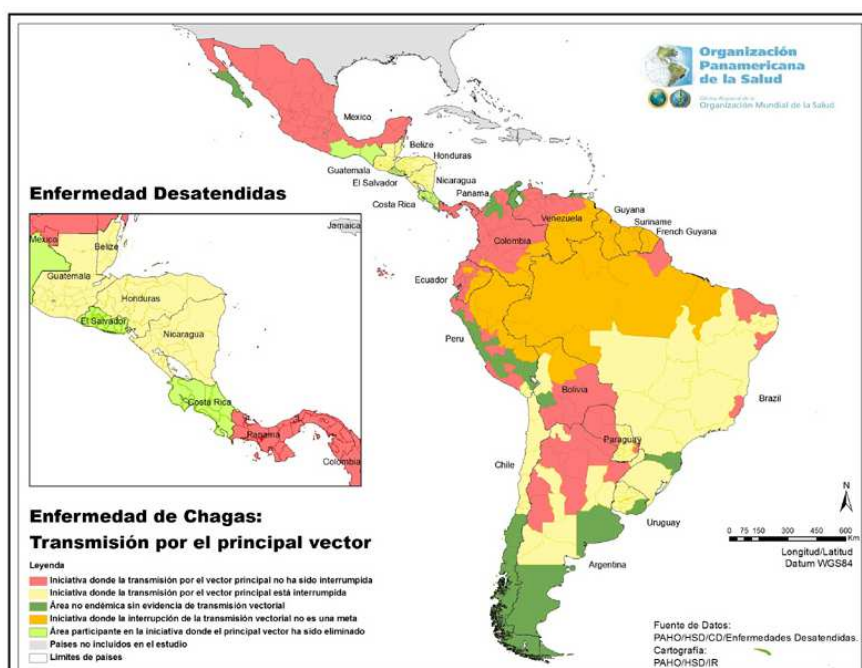
Ante la falta de datos sobre los efectos de las drogas disponibles sobre el embrión ó feto no se implementa el tratamiento parasitocida durante la gestación, evitando la aparición de nuevos casos congénitos. Los niños que nacen infectados tienen una curación cercana al 100% si el tratamiento se establece en los primeros meses de vida.

Todo esto genera la necesidad de implementar sistemáticamente en áreas urbanas y rurales el estudio de todos los hijos nacidos de madres con esta endemia.

b) Situación epidemiológica en América Latina.

Es importante tener en cuenta que cuando hablamos de la epidemiología de enfermedad de Chagas hablamos de sujetos infectados y no solamente de las aéreas donde habita el vector.(fig 1)

Figura 1 Distribucion del vector- OPS 2011.



c) Situación epidemiológica en Argentina

En nuestro país, la OPS estima un número de infectados de 1.600.000. Existen poblaciones de aéreas rurales aisladas del norte de nuestro país con una prevalencia mayor, cercana al 15%.

En los países limítrofes como Bolivia, se reportan tasas de prevalencia de hasta 30%.

Este porcentaje es menor en Paraguay y Perú.(tabla1)

Tabla 1. Datos OPS año 2005 en Argentina.

Datos	Año 2005
Población	38.747.000
Número de infectados	1.600.000

Nuevos casos anuales de transmisión vectorial	1.300
Casos de Chagas congénito (anual)	1.800
Mujeres (+) entre 15 y 44 años	275.867
Tasa de prevalencia	4.1
Población expuesta en zonas endémicas	7.300.000
Nacimientos por año	685.000
Cardiopatías	308.193
Prevalencia en bancos de sangre (donantes)	2.47

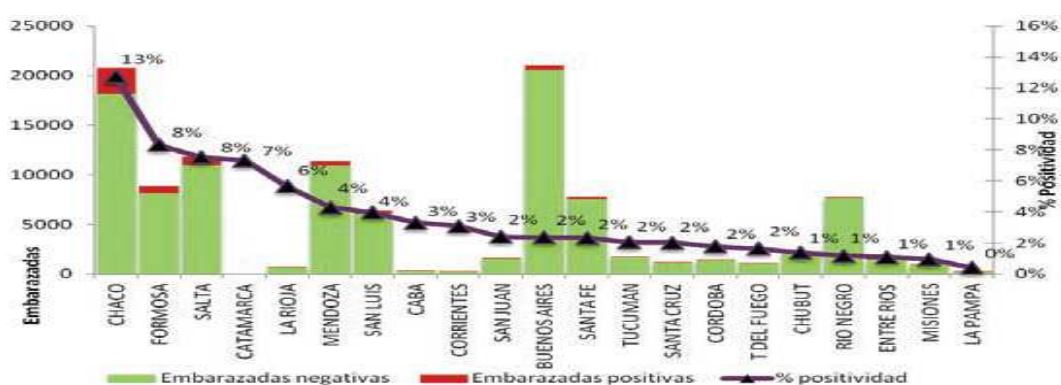
Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Estimación cuantitativa de la Enfermedad de Chagas en las Américas, OMS 2006. Montevideo, Uruguay.

OPS/HDM/CD/425-06. [Disponible en: <http://www.bvsops.org.uy/pdf/chagas19.pdf>]

[Consulta 15 de septiembre de 2011].

Estudios sobre la infección en embarazadas muestran que la prevalencia en nuestro país en maternidades públicas oscila entre el 1 y el 13%.(fig 2)

Figura 2. Prevalencia de Chagas en embarazadas en maternidades públicas.



Fuente: Boletín epidemiológico nacional 2010 Ministerio Salud de la Nación

El Chagas agudo congénito se encuentra bajo vigilancia clínica desde el año 2000. Todas las provincias han notificado casos. Durante el año 2010 se han notificado al Sistema nacional de Vigilancia de la Salud 262 casos, lo que representa una tasa de 0,37 casos cada 10.000 habitantes. La cantidad de casos notificados sufrió un incremento del 36% con respecto al año 2009.

Las áreas de mayor incidencia son la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el Conurbano bonaerense con tasas de 2,26 y 0,29 /1000 nacidos vivos respectivamente (tabla2).

Tabla 2. Chagas Agudo Congénito. Casos y Tasas Acumuladas por 1.000 nacidos vivos. País Argentina por Provincia, años 2008-2010.

Provincia	2008		2009		2010	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Ciudad de Bs. As.	76	1,71	59	1,50	86	2,26
Buenos Aires	43	0,18	34	0,14	72	0,29
Córdoba	3	0,07	2	0,04	7	0,14
Entre Ríos	0		1	0,04	2	0,08
Santa Fe	13	0,26	17	0,33	19	0,36
Centro	135	0,34	113	0,28	186	0,45
La Rioja	1	0,18				
Mendoza	5	0,16	11	0,33	13	0,40
San Juan	0		0		2	0,14
Ssan Luis	7	0,79	8	0,86	6	0,64
Cuyo	13	0,22	19	0,30	21	0,33
Corrientes	3	0,15	1	0,05		
Chaco	0		2	0,09		
Formosa	1	0,09				
Misiones	11	0,44	7	0,26	3	0,11
NEA	15	0,20	10	0,12	3	0,03
Jujuy	5	0,36	3	0,20	3	0,19
Salta	19	0,71	20	0,69	25	0,84
Santiago del Estero	2	0,16	0		1	0,06
Tucumán	0		2	0,07	2	0,07
NOA	26	0,30	25	0,26	31	0,31
Chubut	1	0,12	2	0,23	13	1,49
La Pampa	4	0,76				
Neuquén	0		1	0,09	2	0,19
Río Negro	3	0,29	1	0,09	4	0,36
Santa Cruz	0		0		2	0,44
Tierra del Fuego	3	1,27				
Sur	11	0,27	4	0,09	21	0,48
Total País Argentina	200	0,30	171	0,25	262	0,37

Fuente: Dirección de Epidemiología, Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud.

Chagas Agudo Congénito: casos acumulados hasta semana epidemiológica

17/2013

Región Centro: 20

Región Cuyo: 6

Región NEA: 3

Región NOA: 15

Región Sur : 9

Total país: 53

d) Características de la enfermedad:

La Enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana es producida por un parásito unicelular llamado *T. cruzi* que se transmite por varias vías. Fue descubierta en 1909 por el médico brasileño Justiniano das Chagas. El *T. cruzi* entra al tubo digestivo del *Triatoma* infestans cuando este pica a una persona o a un mamífero infectado. El parásito se divide activamente en el intestino del insecto, dando origen a las formas infectantes, las cuales son transmitidas a través de sus heces, que son depositadas mientras succiona sangre, a pocos milímetros de la picadura. Esta vía de transmisión, llamada vectorial, puede ocurrir en el área de dispersión de triatomíneos en la región de las Américas, comprendida entre el límite de México con los Estados Unidos de Norte América y el sur de Chile y Argentina.

e) Agente etiológico.

. El parásito se presenta en la sangre de los vertebrados en forma de tripomastigote, que es extremadamente móvil y se caracteriza por la presencia de un

flagelo. En los tejidos, el parásito se encuentra como amastigote, pudiendo persistir en esta forma varios años. El insecto vector puede compartir la vivienda con el hombre.

f) Mecanismos de transmisión.

Las vías de transmisión son:

- o Vectorial (por contacto con la materia fecal del vector)
- o Transplacentaria
- o Transfusional
- o Transplantes
- o Oral; ingestión de alimentos contaminados con materia fecal del vector

El *T. cruzi* entra al tubo digestivo del insecto cuando este pica a una persona o a un mamífero infectado. El parásito se divide activamente en el intestino del insecto, dando origen a las formas infectantes las cuales son transmitidas a través de sus heces, que son depositadas mientras succiona sangre, a pocos milímetros de la picadura. Esta vía de transmisión, llamada **vectorial**, puede ocurrir en el área de dispersión de triatominos en la región de las Américas, comprendida entre el límite de México con los Estados Unidos de Norte América y el sur de Chile y Argentina.

Las vías de transmisión **no vectoriales**, en las que no participa la vinchuca, son:

- a) transmisión de la madre infectada a su hijo durante el embarazo (transmisión vertical),
- b) transfusión de sangre infectada y no controlada,
- c) trasplante de órganos
- d) ingesta de parásitos, principalmente por consumo de alimentos contaminados con heces del vector (aún no se han demostrado casos por esta vía en nuestro país)

e) accidente de laboratorio. También se debe tener presente el potencial riesgo de la práctica de compartir jeringas entre usuarios de drogas inyectables.

g) Factores de riesgo

- Vivir en zonas de alta endemicidad para Chagas.
- Viviendas, especialmente en zonas rurales, de barro y techo de caña o paja.
- Falta de políticas de salud orientadas a la lucha contra el vector.
- Embarazo no controlado.
- Hijos de madres chagásicas
- Falta de controles adecuados de los bancos de sangre.
- Inmunocomprometidos o sometidos a trasplante.
- Usuarios de drogas endovenosas.
- Trabajadores que realizan su actividad con materiales que contienen *T. cruz*

h) Cuadro clínico.

La enfermedad de Chagas evoluciona en dos fases, aguda y crónica; cada una de ellas con características clínicas diagnósticas y terapéuticas diferentes.

h.1. Fase aguda.

Se inicia al momento de adquirir la infección por cualquiera de sus vías y dura entre 30 y 90 días. Se caracteriza por presentar alta parasitemia y ser detectable por métodos parasitológicos directos.

Si bien la infección adquirida por transmisión vectorial puede presentarse a cualquier edad, el mayor riesgo se encuentra en los niños menores de diez años. En zonas no tratadas con insecticidas, la mayor incidencia de la infección se registra antes de los 14 años de edad.

- Generalmente es asintomática
- Alrededor del 80% de los infectados presenta manifestaciones clínicas generales
- El chagoma de inoculación es la lesión en el sitio donde penetra el protozooario.

Síntomas inespecíficos más frecuentes:

- Síndrome febril prolongado
- Hepatoesplenomegalia
- Edema generalizado
- Adenomegalia
- Irritabilidad, somnolencia, anorexia
- Diarrea

Las expresiones clínicas graves de la fase aguda son: miocarditis y meningoencefalitis. El síndrome febril prolongado en zonas endémicas es síntoma orientador en ausencia de otras manifestaciones.

h.2. Fase crónica.

Luego de la fase aguda el sistema inmune controla la reproducción del parásito, manteniéndose la parasitemia en niveles bajos (no detectable por métodos parasitológicos directos). En esta etapa el diagnóstico se realiza por medio de las técnicas serológicas.

El primer tiempo de esta forma clínica suele llamarse **indeterminada**, aunque está en revisión tanto su denominación como los aspectos médicos de la misma. En este periodo el electrocardiograma y la radiografía de tórax son normales.

Para definir el compromiso clínico durante la fase crónica en la edad pediátrica se requiere hacer un prolijo examen: historia clínica, electrocardiograma, radiografía de tórax y de ser posible un ecocardiograma. En pacientes con síntomas digestivos se sugiere realizar un estudio por contraste.

Aproximadamente un 30% de estos pacientes entre 10 y 20 años posteriores a la infección , presentan lesiones evidenciables del corazón y aparato digestivo.

h.3. Enfermedad de Chagas congénita.

Los primeros casos de infección congénita en nuestro país fueron descritos por Jörg y Romaña en 1953. Estas descripciones se basaban en pacientes que presentaban importantes manifestaciones clínicas, lo que hizo presumir en un primer momento que la enfermedad de Chagas congénita generaba importante morbilidad.

A partir de los trabajos prospectivos del estudio de los hijos de madres con serología reactiva en el embarazo se evidencio que la mayor parte de los neonatos infectados son asintomáticos.

h.4. Infección en la embarazada.

Para que se produzca la **infección transplacentaria** debe existir parasitemia en la embarazada. El *T. cruzi* genera en el hospedero una infección persistente, por lo cual este parásito puede hallarse en sangre tanto en la fase aguda como en la crónica. Se han descrito casos de infección aguda en embarazadas en aéreas rurales con presencia

activa de vectores. Sin embargo la mayoría de las mujeres se encuentran en la fase crónica de la infección que cursa con baja parasitemia.

- **Una embarazada pueda transmitir el parásito en cualquier estadio de la infección.**
- ***Una madre infectada puede transmitir la infección en uno o más de sus embarazos.***

toda mujer embarazada. Idealmente, dicho estudio debería solicitarse en su primer control prenatal. Para ello deben realizarse dos pruebas serológicas en paralelo. Toda mujer embarazada que llegue al parto sin este estudio, debe realizarse el mismo durante su internación.

El diagnóstico de infección se establece a partir de 2 estudios serológicos reactivos.

La infección aguda durante la gestación aumenta el riesgo de transmisión transplacentaria; en los pocos casos publicados la infección se produjo en el 71% de los recién nacidos y el 57% de estos fueron prematuros.

La mayoría de las embarazadas infectadas en fase crónica no presentan síntomas o signos atribuibles a la enfermedad de Chagas.

La transmisión transplacentaria en la fase crónica es de un 3 al 10% según las diferentes regiones.

Votta y col. hallaron en gestantes sólo un 10% de bloqueo de rama derecha, sin ningún síntoma. La ausencia de manifestaciones clínicas y electrocardiográficas podría deberse a que la edad de mayor fertilidad es inferior a los 30 años, mientras que la aparición de los trastornos cardíológico en la enfermedad de Chagas se evidencian generalmente a partir de los 40 años.

En las embarazadas en fase crónica, se demostró un aumento de la replicación del *T. cruzi*. Mediante diferentes técnicas parasitarias se detectó un incremento de la parasitemia especialmente durante el último trimestre; otro estudio que refuerza este hallazgo, es la detección de IgM específica al final del embarazo.

La ley nacional de pesquisa neonatal Nro 26.279/07, todos los recién nacidos vivos deben ser estudiados luego del nacimiento para descartar una eventual infección congénita por *T. cruzi*. Además, la ley Nro 26.281/07 hace obligatorio el seguimiento y estudio de todo niño de madre con infección crónica por *T. cruzi* hasta el año de vida. En nuestro país se producirían alrededor de 1.200 casos de infección congénita, pero debemos destacar que solamente se diagnostican alrededor de 300 casos por año. Esto marca un importante déficit de diagnóstico de los programas de atención maternoinfantiles.

Hay muy pocas evidencias para afirmar que el niño puede adquirir el parásito por vía de la leche materna; Mazza y Medina López refieren el hallazgo de tripomastigotes en la leche de madres que cursaban la fase aguda. Sin embargo otros autores no pudieron confirmar estas observaciones. Se ha descrito un solo caso de infección humana por vía de la lactancia, aunque debe señalarse que la madre presentaba heridas sangrantes en los pezones, por lo que la vía oral de infección no pudo descartarse.

En modelos experimentales un número bajo de crías libres de infección alimentadas por ratones hembras con infección aguda adquirieron el parásito a través de la lactancia. No obstante, analizando los datos y teniendo en cuenta la baja parasitemia en la fase crónica, donde se encuentran las mayoría de las madres, no se debe considerar una contraindicación para la lactancia.

h.5. Infección en el recién nacido.

Los recién nacidos vivos con infección intrauterina presentan distinto grado de morbilidad. Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, desde niños prematuros con importante sintomatología y elevada mortalidad, hasta los neonatos de término y asintomáticos. Estas diferencias surgen de estudios realizados en distintas zonas geográficas en las que podrían estar involucradas diferentes cepas de parásitos y el estado nutricional e inmunológico de la madre. La mayoría de los niños con infección congénita son asintomáticos y los que son sintomáticos pueden presentar:

- o Bajo Peso.
- o Prematurez.
- o Fiebre.
- o Hepatoesplenomegalia.
- o Hepatitis neonatal.

En casos aislados se observan cuadros de insuficiencia cardíaca o meningoencefalitis con crisis convulsivas. Se han descrito calcificaciones cerebrales en niños con signos de daño intrauterino temprano con microcefalia. En la Argentina, existe un bajo índice de prematurez asociado a esta enfermedad. En la gran mayoría de los niños con enfermedad de Chagas congénita el ECG y la Rx de tórax no presentan alteraciones.

En 52 casos de la ciudad de Córdoba, 62% nacieron a término, de los cuales el 70% tenían un peso adecuado. El 31% de los casos diagnosticados eran asintomáticos, mientras que el 31,2% presentó un cuadro clínico precoz caracterizado por taquicardia persistente y hepatoesplenomegalia; el 37,8% restante evidenció manifestaciones clínicas tardías dadas también por hepatoesplenomegalia. Sólo 4 niños (7,7%) tuvieron insuficiencia cardíaca y en ninguno se observó meningoencefalitis. En este estudio no

hubo mortalidad y luego de diez años de seguimiento no se detectaron secuelas cardiovasculares.

Votta y col. encontraron una baja incidencia de prematurez en recién nacidos con infección congénita, el signo más frecuente fue la hepatoesplenomegalia. Lugones y col. tampoco encuentran mayor frecuencia de prematuros en los casos de enfermedad de Chagas congénita, también señalan a la hepatoesplenomegalia como el signo más común. A diferencia de estos autores, Saleme y col. en Tucumán detectaron una alta incidencia de prematuros con cuadro clínico grave, caracterizado por hepatoesplenomegalia, insuficiencia cardíaca, meningoencefalitis, anemia, hiperbilirrubinemia, infecciones asociadas y elevada mortalidad. La experiencia de 18 años en la provincia de Salta realizada por Zaidenberg en 102 niños mostró que el 33,3% eran asintomáticos, 28,4% nacieron de parto prematuro, 58,8% presentaban hepatomegalia, 42,1% esplenomegalia, 40,2% ictericia, 39,2% anemia, 4,9% hidrops fetal y 3,9% meningo-encefalitis. Los hallazgos clínicos al diagnóstico en 168 pacientes atendidos en el servicio de Parasitología del Hospital de Niños R. Gutiérrez mostró los siguientes datos: asintomáticos 75,6%, hepatoesplenomegalia 8,6%, sepsis 1,2%, miocarditis 2,3%, hepatitis 2,3%.

Se han descripto coinfecciones transplacentarias de Chagas y VIH. En estos casos se observaron graves manifestaciones clínicas con compromiso del SNC. Desde el punto de vista parasitológico, una característica observada fue el alto número de parásitos presentes en el Microhematocrito (MH) al momento del diagnóstico.

h.6. Enfermedad de Chagas Vectorial.

Si bien la infección adquirida por transmisión vectorial puede presentarse a

cualquier edad, el mayor riesgo se encuentra en los niños menores de diez años. En zonas no tratadas con insecticidas, la mayor incidencia de la infección se registra antes de los 14 años de edad. La fase aguda de la infección adquirida por vía vectorial puede durar entre 2 y 4 meses.

En general hay una mayor incidencia de casos agudos en época estival, coincidiendo con una mayor actividad biológica de la vinchuca.

Sólo el 10% de los pacientes presentan compromiso clínico durante el período agudo. El período agudo es el momento en que esta patología ofrece la sintomatología más evidente, con signos patognomónicos, uno o dos, con otros muy característicos y muchos síntomas o manifestaciones sistémicas comunes a muchas otras enfermedades. Se ha generalizado la clasificación de Romaña (Romaña, 1963) de “formas con puerta de entrada aparente” y “formas sin puerta de entrada aparente”. Estos signos y síntomas pueden aparecer entre 4 y 15 días después de ocurrida la transmisión (período de incubación).

Tabla 3. Hallazgos clínicos en 339 casos agudos en Santiago del Estero.

Con puerta de entrada aparente	Complejo oftalmo-ganglionar	82%
	Chagoma de inoculación (en miembros, cara) único o múltiples	5.6%
Sin puerta de entrada aparente	Formas típicas	
	Chagoma hematógeno	1.7%
	Lipochagoma	0.8%

Formas atípicas	Edema generalizado	3.5%
	Febril prolongado	0.5%
	Anémica	0.2%
	Visceral (hepatoesplenomegalia)	1.1%
	Cardiaca (insuficiencia cardiaca)	0.2%
	Neurológica (meningoencefalitis)	3.5%

Fuente: Ledesma O. Aspectos clínicos de la enfermedad de Chagas aguda. Congreso Argentino de Protozoología y Reunión sobre enfermedad de Chagas, Huerta Grande, Córdoba, 1984.

Chagas agudo vectorial
Casos Acumulados hasta la 25ª semana epidemiológica
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2012 - 2013

PROVINCIA	2012		2013		Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 CONF.
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.		
Total Notificado CABA	0	0	0	0	0	0
Buenos Aires	2	0	14	0	12	0
Córdoba	0	0	1	0	1	0
Entre Ríos	0	0	0	0	0	0
Santa Fe	3	0	4	0	1	0
Centro	5	0	19	0	14	0
La Rioja	0	0	5	0	5	0
Mendoza	0	0	0	0	0	0
San Juan	0	0	0	0	0	0
San Luis	0	0	0	0	0	0
Cuyo	0	0	5	0	5	0
Corrientes	0	0	0	0	0	0
Chaco	2	0	0	0	-2	0
Formosa	0	0	0	0	0	0
Misiones	0	0	1	0	1	0
NEA	2	0	1	0	-1	0
Catamarca	0	0	2	0	2	0
Jujuy	0	0	0	0	0	0
Salta	0	0	0	0	0	0
Santiago del Estero	3	2	21	1	18	-1
Tucumán	0	0	0	0	0	0
NOA	3	2	23	1	20	-1
Chubut	0	0	0	0	0	0
La Pampa	0	0	0	0	0	0
Neuquén	0	0	0	0	0	0
Río Negro	0	0	0	0	0	0
Santa Cruz	0	0	0	0	0	0
Tierra del Fuego	0	0	3	0	3	0
Sur	0	0	3	0	3	0
Total PAIS ARGENTINA	10	2	51	1	410%	-1

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS - C2/SIVILA

h.6.1 Formas con puerta de entrada aparente:

h.6.1.1. Complejo oftalmoganglionar (signo de Romaña): este hecho clínico, que Cecilio Romaña llamó “conjuntivitis esquizotripanósica unilateral”

- Características: aparición brusca en un ojo de edema poco doloroso de párpados, eritema, adenopatía satélite homolateral, hiperemia conjuntival y dacrioadenitis; menos frecuentemente se observan síntomas como exoftalmos, dacriocistitis, queratitis y edema de hemicara.
- La adenopatía satélite prácticamente nunca falta, en especial de localización preauricular, aunque también son frecuentes las cervicales, submaxilares y parotídeas. El tamaño es variable, suelen ser libres, no dolorosas, y en la región cervical hay uno más grande que los demás, al que Mazza denominó “ganglio prefecto” (Mazza, 1938).
- Diagnóstico diferencial: esta forma clínica puede confundirse con otras lesiones como un orzuelo o un chalazión, pero la inflamación localizada y dolorosa en las infecciones de las glándulas palpebrales y la falta de síntomas generales aclara el diagnóstico.
- Las picaduras de otros insectos en las vecindades del ojo puede provocar una reacción inflamatoria que suele resolver en el transcurso de 2 o 3 días, o menos con la indicación de un antihistamínico.
- El signo de Romaña no es patognomónico y adquiere su verdadero valor diagnóstico con la presencia del *T. cruzi* en sangre.
- Duración: sin tratamiento desaparece espontáneamente en un plazo de 1 o 2 meses desde el inicio.
- Laboratorio: a diferencia de los procesos piógenos que se acompañan de neutrofilia, en el Chagas existe marcada linfomonocitosis.

Figura 3. Complejo oftalmoganglionar (Signo de Romaña). Edema bipalpebral intenso con leve edema en región geniana.



Fuente: Hospital Independencia, Santiago del Estero.

h.6.1.2. Chagoma de inoculación (Complejo cutáneo ganglionar): puede presentarse en cualquier parte del cuerpo, pero es más frecuente en zonas descubiertas como cara, brazos y piernas. Es poco o nada doloroso. Hay permanentemente infiltración subyacente que toma piel y tejido celular subcutáneo que se advierte fácilmente al tacto. Su evolución es tórpida y prolongada, casi siempre acompañado de fiebre y otros síntomas generales. Las diferentes formas son: fonunculoide, erisipelatoide, tumor inflamatorio, y lupoide.

h.6.2. Formas sin puerta de entrada aparente:

h.6.2.1. Chagoma hematógeno: son tumoraciones planas, que toman dermis y tejido celular subcutáneo, generalmente no adheridas a planos profundos, únicos o múltiples. El tamaño puede ser desde muy pequeños a grandes placas. La localización más frecuente es abdomen inferior, nalgas y muslos. En general son indoloros y pueden ser sensibles a la presión. Habitualmente no alteran el color de la piel suprayacente.

h.6.2.2. Lipochagoma geniano: es el chagoma que toma la bola adiposa de Bichat. Puede ser de consistencia lipomatosa o dura. Generalmente es doloroso y en lactantes puede dificultar el amamantamiento.

h.6.2.3. Fiebre: es un síntoma presente en todos o al menos en la gran mayoría de los casos agudos. El diagnóstico diferencial de Enfermedad de Chagas debe ser considerado en todo paciente con síndrome febril prolongado y epidemiología compatible.

h.6.2.4. Hepatoesplenomegalia: puede estar presente al comienzo del cuadro clínico, constituyendo con la fiebre las únicas manifestaciones; o bien aparecer más tardíamente, en plena evolución. Puede acompañarse de alteraciones moderadas de los valores de las enzimas hepáticas.

h.6.2.5. Miocarditis: se expresa clínicamente como taquicardia. Las anormalidades electrocardiográficas aparecen entre el 30 y 45% de los enfermos. Lo más frecuente es la prolongación del intervalo PR y los trastornos de la repolarización. La presencia de bloqueo de rama derecha en la miocarditis aguda es de mal pronóstico, a diferencia de lo que ocurre en la miocarditis crónica.

La infección aguda por vía vectorial constituye una verdadera urgencia epidemiológica, dado que es indicativo de la presencia del vector y de transmisión activa en la región, por lo que se requiere la implementación de medidas de evaluación y control entomológico en el área. La infección aguda por vía vectorial es uno de los eventos bajo vigilancia clínica.

h.7. Pacientes inmunodeficientes.

Se debe realizar serología para *T. cruzi* con el objetivo de detectar una infección crónica previo al inicio de todo tratamiento inmunosupresor.

Los pacientes con Chagas crónico que sufran algún grado de inmunosupresión (transplante de

órganos, infección por VIH, tratamiento oncológico) pueden presentar una reactivación del *T. cruzi*.

Desde el punto de vista del diagnóstico de laboratorio, se define reactivación cuando se detectan los parásitos por métodos parasitológicos directos en sangre o LCR. Otra posibilidad diagnóstica es la visualización del *T. cruzi* en la biopsia de una lesión en piel o cerebro.

Las reactivaciones de la infección en la etapa crónica de la enfermedad de Chagas en pacientes inmunocomprometidos se detectan actualmente con mayor frecuencia. Los cuadros clínicos suelen adoptar diversas formas: síndrome febril prolongado, paniculitis nodular, granulomas cerebrales, meningoencefalitis o miocarditis.

En los pacientes VIH positivos se estima que el riesgo de reactivación se inicia con recuentos de CD4 inferiores a 200 células/mm³, al igual que para otras enfermedades oportunistas.

En toda persona inmunosuprimida debe ser estudiada con el fin de descartar una infección por *T. cruzi*, Todo paciente con infección crónica por *T. cruzi* en el cual se haga diagnóstico de infección por VIH debe iniciar tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) de acuerdo a los criterios de guías nacionales o internacionales.

En sujetos con parasitemia evidente debe iniciarse el tratamiento parasiticida. Simultáneamente, el paciente debe recibir el TARGA con el objetivo de recuperar un valor de CD4 superior a 200 células/mm³. Una vez concluido el tratamiento de la fase aguda, y de persistir el paciente con un recuento de CD4 inferior a 200 células/mm³ puede indicarse profilaxis secundaria. Existe el consenso para emplear las mismas drogas y dosis diarias pero en forma trisemanal mientras persista el nivel de CD4 inferior a 200 células/mm³

h.8. Trasplante de órganos

Todo donante y receptor de órganos deben tener el estudio serológico para Chagas.

Desde el punto de vista clínico, todo paciente trasplantado con riesgo de reactivación o de infección aguda debe ser controlado periódicamente por métodos parasitológicos directos.

Se recomienda realizar controles semanales durante los 3 primeros meses, mensualmente hasta el año y bianual posteriormente. Se sugiere además, siempre que fuera posible y se encuentre disponible, sumar la PCR a los métodos directos. Cuando el receptor es no reactivo, con donante reactivo.

Frente a un cuadro de síndrome febril prolongado se deben solicitar estudios parasitológicos directos.

En casos de receptor no reactivo y donante vivo reactivo, se recomienda, de ser posible, realizar tratamiento al donante durante al menos 30 días previos al trasplante, a fin de disminuir la carga parasitaria y el riesgo de transmisión al receptor. La imposibilidad de realizar este tratamiento en el donante no contraindica el trasplante.

El tratamiento de la reactivación o de la infección aguda es similar a lo descripto en tratamiento.

h.9. Accidentes de laboratorio Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas). Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2012.

Los trabajadores que realizan su actividad con materiales que contienen o puedan contener *T. cruzi* deben controlarse serológicamente antes de iniciar la actividad laboral.

Estas actividades son, entre otras: diagnóstico de laboratorio, investigaciones biomédicas, cirugía y hemodiálisis. Se deberá realizar seguimiento y control de los trabajadores en forma anual o bianual y frente a toda ocurrencia de síntomas compatibles con infección por *T. cruzi*.

Los accidentes en el trabajo que impliquen riesgo pueden presentar diferentes características. La conducta a seguir deberá evaluarse en cada caso en particular. Solo a fin de esquematizar dividimos la ocurrencia de los mismos en dos grandes grupos:

- Accidentes con comprobación de contacto de fluido con parásitos con la piel sin solución de continuidad (sin herida) o ingesta.
- Accidentes con comprobación o sospecha de contacto de fluido con parásitos con mucosas, conjuntivas o piel con solución de continuidad

Existen conductas generales que comprenden, siempre que no sean mucosas, conjuntivas o heridas anfractuosas, la aplicación local inmediata de alcohol al 70%. En caso de mucosas y conjuntivas se debe lavar con solución fisiológica, y en casos de heridas anfractuosas con alcohol yodado. Además, se debe realizar un examen físico completo y estudios bioquímicos incluyendo hemograma, eritrosedimentación, creatinina o urea, hepatograma, estudio parasitológico directo y serológico (este último permite descartar una infección previa, pudiendo además servir como base para demostrar una seroconversión positiva).

Cuando se compruebe o sospeche inoculación a través de piel o contacto de *T. cruzi* con mucosas o conjuntivas debe implementarse el tratamiento específico antiparasitario durante por lo menos 15 días a las dosis estándares.

En cuanto a la realización de estudios parasitológicos directos y serológicos, los

mismos deberán realizarse:

- inmediatamente de ocurrido el accidente (solo serología)
- a los 15 días de iniciado el tratamiento (de ser instituido)
- al finalizar el tratamiento tripanocida (de ser instituido)
- en forma semanal durante el 1º mes de seguimiento
- en forma quincenal durante el 2º mes de seguimiento
- en forma mensual hasta el 4º mes del accidente
- ante la aparición de signos y/o síntomas compatibles con infección aguda

Se considera el alta del seguimiento si al cabo de 4 meses no ocurrió seroconversión o aparición de parasitemia por métodos directos de concentración o moleculares (PCR).

i) Métodos diagnósticos.

El diagnóstico de la fase aguda (vectorial, congénita, transplante) se basa en los métodos parasitológicos directos.

i.1. Diagnóstico parasitológico.

El método parasitológico **directo, microhematocrito** tiene varias ventajas, utiliza pequeños volúmenes de sangre (0,3 ml), necesita poco tiempo para su realización (30 minutos) y posee alta sensibilidad. Por todo esto consideramos que el MH es la técnica de elección para el estudio de todo recién nacido hijo de madre infectada. Es el procedimiento sugerido por los organismos de Salud Pública. Es de fundamental importancia observar la sangre con anticoagulante.

Un inconveniente de esta técnica es que su eficiencia depende del operador, se comunica una sensibilidad que varía entre el 80 y el 93% en el período perinatal en centros especializados.

Los métodos parasitológicos **indirectos**, **Xenodiagnóstico**, **inoculación en ratón lactante y el hemocultivo**, son técnicas de alta sensibilidad pero requieren una compleja infraestructura y los resultados se obtienen entre los 15 a 60 días de obtenida la muestra.

Nuevas técnicas como la PCR se encuentran en fase de estandarización para su posterior aplicación clínica. Al momento actual su utilización se encuentra en fase experimental.

En la infección congénita los neonatos **sintomáticos** son diagnosticados tempranamente, dado que su estado clínico "exige" al médico la búsqueda de esta entidad como diagnóstico diferencial con otras infecciones intrauterinas. En cambio los **asintomáticos** solo son detectados cuando existe un tamizaje de las embarazadas y el estudio de los hijos de las madres con Chagas.

Como en toda enfermedad infecciosa, el diagnóstico de certeza esta dado por la demostración del agente infectante. En esta patología tenemos la facilidad de que:

- el protozooario presenta un movimiento característico y un tamaño que permite su fácil visualización por microscopía óptica
- durante las primeras semanas de vida esta infección tiene generalmente una alta parasitemia

El diagnóstico de infección congénita en las primeras semanas de vida debe basarse en la búsqueda del *T. Cruzi* por medio de un método parasitológico directo: la técnica de Microhematocrito (MH).

Si el niño tuvo MH negativo, se debe realizar serología cuantitativa a partir de los 8 meses de edad. Si en ese momento presenta anticuerpos específicos se considera infectado, en caso contrario se lo considera libre de infección.

i.2. Diagnóstico serológico.

En la fase crónica el diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos específicos.

Las técnicas más comunes son: ELISA, Hemaglutinación, Inmunofluorescencia, aglutinación de partículas. La reacción de Machado-Guerreiro no es utilizada actualmente.

En todos los casos debe realizarse más de una prueba, con el fin de aumentar la especificidad y sensibilidad. Una de ellas debe ser ELISA. Se recomienda la realización de la cuantificación del nivel de anticuerpos específicos especialmente para una adecuada valoración del nivel de anticuerpos como marcador de respuesta terapéutica.

La búsqueda de anticuerpos específicos, no es útil para el diagnóstico del recién nacido menor de 8 meses, por la presencia de anticuerpos maternos.

El diagnóstico en los niños mayores de 8 meses de edad se confirma mediante dos técnicas serológicas reactivas.

La detección de la fracción IgM específica permitiría un diagnóstico precoz, pero tiene baja sensibilidad. Además, en nuestra experiencia, el 20% de los infectados presenta serología negativa al momento del diagnóstico por la formación de complejos Antígeno-Anticuerpo por la alta parasitemia.

El diagnóstico de Chagas congénito pasados los primeros 8 meses de edad se

establece si tiene dos reacciones serológicas diferentes reactivas, dado que a esa edad generalmente no detectamos los anticuerpos maternos. Los estudios a realizar son, serología cuantitativa y además hemograma, hepatograma, creatinina.

Figura 4. Algoritmo diagnóstico de Chagas congénito.



Fuente: Servicio de Parasitología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38:41-5

k) Tratamiento.

Los objetivos del tratamiento etiológico son curar la infección y prevenir lesiones en órganos. Las drogas utilizadas para el tratamiento de la infección en la edad pediátrica que han demostrado probada eficacia son el nifurtimox (Nf) y el benznidazol (Bz).

- **Nifurtimox:** para el tratamiento durante los primeros meses de vida se han propuesto diferentes esquemas terapéuticos, en Argentina se obtuvieron buenos

resultados terapéuticos, utilizando 10-15 mg/kg/día en 3 dosis durante 60 días. Se presenta en comprimidos de 120 mg.

- **Benznidazol:** se utiliza 5 a 8 mg/kg/día en 2 dosis durante 60 días. Se presenta en comprimidos de 50 y 100 mg. Existe un comprimido de 12.5 mg producido en Brasil.

La respuesta al tratamiento es cercana al 100% en la fase aguda de la infección independientemente de la vía de contagio.

Los efectos colaterales de estas dos drogas son similares: inapetencia, irritabilidad, trastornos en el sueño, leucopenia, plaquetopenia, eritema cutáneo, trastornos digestivos. El 69% de los pacientes asistidos en el Hospital de Niños R. Gutiérrez no presentaron ningún efecto colateral. En aquellos pacientes que presentaron efectos adversos no fue necesario abandonar el tratamiento. En niños mayores de 7 años con infección adquirida por vía transplacentaria observamos exantema con el benznidazol, la suspensión por dos o tres días y el agregado de un antihistamínicos permitió finalizar el esquema terapéutico.

En dos neonatos de bajo peso observamos leucopenia y plaquetopenia al inicio de la medicación. A partir de esta situación en los niños prematuros ó con bajo peso, iniciamos el tratamiento con la mitad de la dosis. Si a los 7 días el control hematológico no muestra alteraciones, se instala la dosis definitiva hasta completar 60 días.

k.1. Seguimiento.

A todos los pacientes se les debe realizar hemograma y hepatograma, creatinina a los 7, 30 y 60 días de iniciado el tratamiento.

Si un niño inicia el tratamiento con microhematocrito positivo, recomendamos realizar control de la parasitemia en forma semanal hasta su negativización. Esta se observa alrededor de la 2^{da} a 3^{ra} semana de tratamiento.

En caso de persistir positiva la parasitemia se deberá tener en cuenta las siguientes posibilidades:

- a) Una inadecuada administración de la medicación (baja dosis).
- b) Rechazo de la medicación (vómitos).
- c) Presencia de cepa resistente al fármaco. Ante esta última eventualidad sugerimos el cambio de medicación.

La caída en los títulos de anticuerpos específicos hasta la negativización de las técnicas parasitológicas nos indica una adecuada respuesta al parasiticida.

Finalizado el tratamiento se debe realizar, un control serológico cada 3 meses el primer año y luego cada 6 meses, hasta obtener 2 resultados consecutivos negativos que indican el fin del seguimiento.

El criterio actual de curación es la negativización de la serología en los controles consecutivos postratamiento. En niños mayores de 3 años se observa una lenta caída de los títulos de anticuerpos hasta su negativización que puede observarse luego de varios años.

En aquellos casos que se observe persistencia de títulos elevados, en los controles postratamiento, se debe plantear la posibilidad de realizar un estudio parasitológico por PCR y de ser positivo indicar un nuevo tratamiento. En estudios de varias series, lo mencionado se observa en pocos casos.

Figura 5. Algoritmo para el seguimiento de los niños en tratamiento de Chagas.

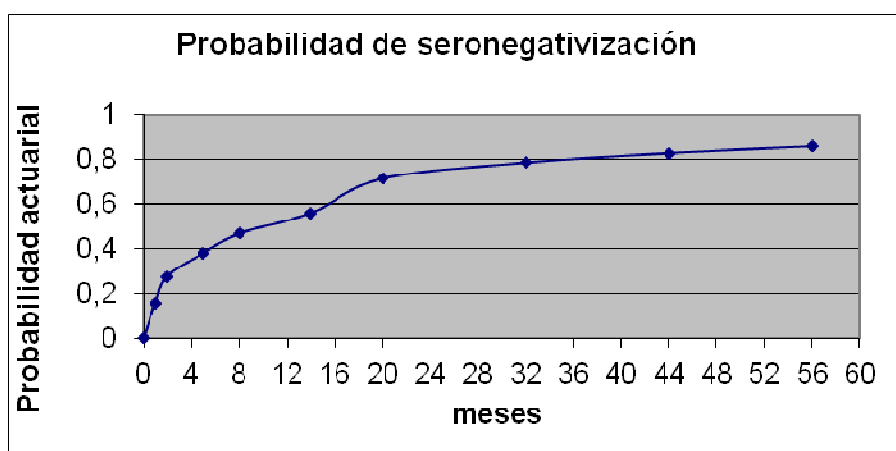


Fuente: Servicio de Parasitología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

Cuanto menor es el tiempo de evolución de la infección, más rápida es la obtención de la negativización de la serología. Los niños congénitos tratados en los primeros meses de vida, negativizaron la serología entre 2 y 12 meses postratamiento. En cambio, los niños cuya edad promedio fue de 6 años, la seronegativización fue después de los 3 años postratamiento.

El cálculo de la probabilidad actuarial de la negativización serológica, demuestra que a medida que se extiende el tiempo de seguimiento la proyección de la seronegativización aumenta.

Figura 6. Probabilidad actuarial de la negativización serológica de acuerdo al tiempo de seguimiento.



Fuente: Servicio de Parasitología. Hospital de Niños Ricardo Gutierrez

Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38:41-5

Es muy importante recordar que cuanto mayor es el tiempo de seguimiento, mayor será la probabilidad de detectar la seronegativización.

I) Métodos de prevención y control

- a) Estudiar sistemáticamente la enfermedad de Chagas en las embarazadas.
- b) Estudiar a todos los hijos de madres con serología reactiva.

Efectuar el diagnóstico de la infección aguda (congénita, vectorial) con: El estudio parasitológico por microhematocrito (MH)

- c) En los hijos de madre con Chagas mayores de 8 meses de edad realizar serología
- d) Estudiar a todos los niños inmunosuprimidos
- e) Realizar el tratamiento parasiticida a todos los niños infectados
- f) Garantizar el seguimiento de los niños tratados para definir la curación con:
 - Microhematocrito (en pacientes MH positivo al diagnóstico) semanal hasta su negativización.
 - Control serológico cuantitativo al finalizar el tratamiento y hasta observar la caída del nivel de anticuerpos y su posterior negativización.
- h) Control de los bancos de sangre mediante dos pruebas serológicas
- i) Control en inmunosuprimidos
 - Evaluar esta infección antes de la inmunosupresión.
 - Evaluar al donante y al receptor antes del trasplante.
 - Pesquisa de reactivación por métodos parasitológicos directos (MH).
- j) Control vectorial
 - Lucha permanente contra el vector y mejoramiento de la vivienda

n) Recomendaciones para padres y la comunidad

ENFERMEDAD DE CHAGAS

¿Qué es la Enfermedad de Chagas?

Es producida por un parásito muy pequeño (solo se ve en el microscopio) que se llama *Tripanosoma cruzi*.

Circula en la sangre y puede producir enfermedades del corazón y del intestino.



¿Cómo se contagia?

El parásito llega al ser humano por:

- Contacto con la vinchuca.
- La madre con Enfermedad de Chagas puede pasar el parásito a su hijo durante el embarazo.
- Por transfusión de sangre, si el dador tiene la Enfermedad de Chagas.



¿Por qué se deben estudiar las madres y los niños?

- Una madre con Enfermedad de Chagas puede transmitir el parásito, por lo tanto, es importante estudiar a todos sus hijos.
- Estudiar a los jóvenes, ya que al saber que tienen Chagas, permite curarlos y evitar la enfermedad del corazón.



¿Se cura el Chagas?

Si. En los niños y jóvenes el tratamiento es muy eficaz.



¿Dónde hay Chagas?

•En el campo.

La vinchuca es el insecto que transmite al hombre este parásito. Vive en zonas rurales, en casas de adobe y techos de paja.

•En las ciudades.

Por las personas infectadas de nuestro país y de países cercanos que vienen a vivir a las ciudades.

¿Qué síntomas provoca?

La mayor parte de los niños y adultos con Enfermedad de Chagas no sienten nada. Aproximadamente el 20% de los adultos infectados pueden tener enfermedad en el corazón.

¿Cómo me doy cuenta si tengo Chagas?

Con una pequeña cantidad de sangre se hace un análisis en el laboratorio.



¿Cómo es el tratamiento?

Es con una pastilla. Dura 60 días y sirve para curar la enfermedad.

Es gratuito y debe ser indicado por un médico.

¿Cómo me doy cuenta si estoy curado?

Midiendo los anticuerpos (defensas) que disminuyen luego del tratamiento hasta desaparecer.

Parasitología Chagas, Pabellón "Q" PB
Hospital de Niños R. Gutiérrez

Bibliografía

- 1) Altcheh J; Moscatelli G, Moroni S, Garcia-Bournissen F, Freilij H. Adverse Events Associated With Benznidazole In Infants And Children With Chagas Disease: A Cohort Study, *Pediatrics* 2011;127:e212-8.
- 2) Altcheh J, Biancardi M, Lapeña A, Ballering G, Freilij H. Chagas congénito: experiencia del Hospital de Niños, Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:41-5.
- 3) Altcheh J; Moscatelli G, Freilij H. Infecciones perinatales. Programa de Actualización. TIPS Temas de Infectología Pediátrica. Buenos Aires 2010; Módulo 5: 33-46.
- 4) Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, Moroni S, Giglio N, Koren G, Freilij H, García Bournissen F. Drugs for half the world: pediatric clinical pharmacology population pharmacokinetics study of benznidazole in children with Chagas disease. 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 17-23 July 2010, Copenhagen, Denmark. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2010; 107 (Suppl. 1), 162-692.
- 5) Enfermedad de Chagas. En Libro Azul de Infectología Pediátrica. 3ra. Ed Sociedad Argentina de Pediatría, Buenos Aires, 2012.
- 6) Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: Diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 551-5.
- 7) Freilij H, Altcheh J. Chagas congénito. En: Storino R, Milei J (eds). *Enfermedad de Chagas*. Ed. Buenos Aires: Mosby Doyma. 267-78, 1994.
- 8) Freilij H, Biancardi M, Lapeña A, Ballering G, Moscatelli G, Altcheh J. La enfermedad de Chagas en la edad pediátrica. *Enf Emerg* 2007;9 (Supl 1):17-21.
- 9) Freilij H, Biancardi M, Lapeña A, Ballering G, Moscatelli G, Altcheh J. Enfermedad de Chagas congénita. En: *Chagas en el Siglo XXI. De la enfermedad a la problemática social*. Editorial Akadia, 2009; p. 117-126.

- 10) Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas). Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2012.
- 11) García-Bournissen F, Altcheh J, Giglio N, Mastrantonio G, Della Védova CO, Koren G. Pediatric clinical pharmacology studies in Chagas disease: focus on Argentina. *Paediatr Drugs* 2009;11:33-7.

PALUDISMO

Coordinadora: Dra. Claudia Inés Vrátnica*

Grupo de trabajo:

Dra. Mirta Liliana Arce**

Dr. Cristian Biscayart****

Dra. Silvia Edith Balbachán***

Dra. Sandra Elena Morínigo*****

Dra. Andrea María Benítez*

Dra. Mirta Graciela Pedemonte*

Dr. Alejandro Lepetit*****

Dra. Delia Enría*****

Dr. Daniel Merino §

Dra María Elena Grachot *

Dra María Andrea Gajo Gané *

*Hospital Pediátrico Juan Pablo II. Corrientes

**Hospital Fernando Barreyro. Posadas. Misiones.

*** Facultad de Medicina. UNNE. Instituto de Medicina Regional. Investigadora del Area Medicna Tropical.

**** Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud de la Nación.

*****Hospital Pediátrico Dr. Lorenzo Avelino Castelán. Resistencia. Chaco

*****SADI

*****Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio Maiztegui

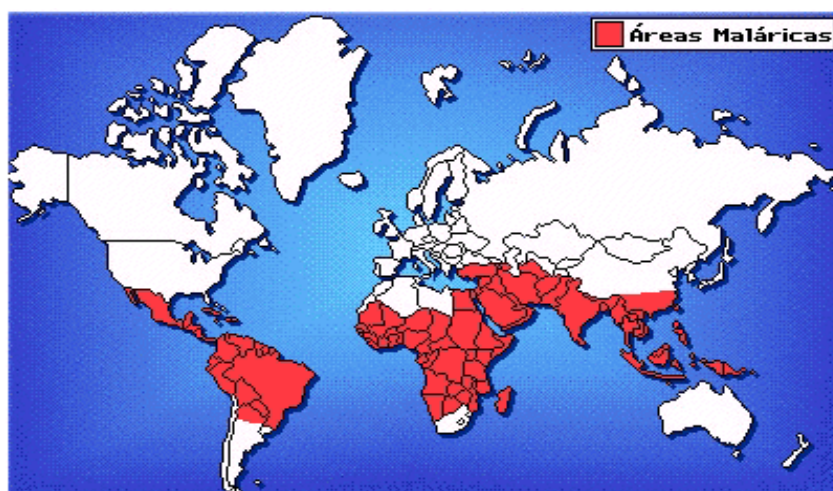
§ Gendarmería Nacional

a) Magnitud del problema a nivel mundial

La distribución mundial del paludismo es muy amplia, abarca África, Asia, Oceanía y América. Es una de las principales causas de muerte en la población, tanto infantil como adulta, en éstos continentes. El paludismo mata entre 1,5 y 2,7 millones de personas cada año y otros 300-500 millones contraen la enfermedad, a menudo en forma grave. Más de 1 millón de los que mueren son menores de 5 años; el resto son principalmente mujeres en su primer o segundo embarazo, niños mayores, adultos jóvenes y viajeros. La inmensa mayoría se producen en el África tropical.

El Informe Mundial de Paludismo 2010 indica que se reportaron 216 millones de casos, 81% de ellos, en África. Igualmente, de 655.000 muertes por paludismo, 91% ocurrieron en África; los niños menores de 5 años fueron los más afectados. Seis países, incluyendo Nigeria, República Democrática del Congo, Burquina Faso, Mozambique, Costa de Marfil y Mali acumularon 390.000 (60%) fallecidos. (fig 1)

Figura 1: países con malaria endémica



<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria#2529>

b) Situación epidemiológica en América latina

En 1998, la población de la Región de las Américas ascendía a 803 millones de habitantes, de los cuales 308 millones (38,4%) vivía en zonas de condiciones ecológicas propicias para la transmisión de la malaria.

De los 37 países y territorios que son miembros de la OPS/OMS, 20 informan tener zonas con transmisión activa de malaria: Belice, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guayana Francesa, Guatemala, Guyana, Haití, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Surinam y Venezuela.

En 1997, según cifras estimadas por la OMS, ocurrieron 2,2 a 5,6 millones de casos en las Américas, de ellos 1,1 a 2,8 millones corresponden a Brasil.(fig 2)

Figura 2: países de América Latina con malaria endémica



<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria#2528>

c) Situación epidemiológica en Argentina

En la Argentina, el paludismo tiene una historia de más de 100 años. En la década del 40, la distribución de la endemia comprendía más de 250 mil km² que abarcaban amplias áreas de las provincias de Salta, Jujuy, Tucumán, Santiago del Estero, La Rioja, San Juan, Chaco, Formosa, Corrientes y Misiones. En estas provincias se notificaban hasta 200 mil pacientes por año. Luego de la implementación sistematizada de acciones de control y vigilancia epidemiológica, se produjo un descenso radical en el número de casos, registrándose, en las décadas del 60 y 70, un promedio de 212 a 285 casos anuales. Asimismo, durante la década del 90, la Argentina presenció la última gran epidemia de paludismo en el norte de la provincia de Salta, con más de 2 mil casos reportados. En la Argentina, la distribución geográfica comprende dos zonas:

1-Noroeste. En esta región el paludismo es endémico; abarca las provincias de Salta, Jujuy, Tucumán, La Rioja, Catamarca y Santiago del Estero. En virtud de sus límites geográficos se lo llama paludismo de pie de montaña (hasta 1.800 m de altura sobre el nivel del mar). La presencia de vector *Anopheles pseudopunctipennis* es constante. La enfermedad es causada principalmente por *Plasmodium vivax*, pero *falciparum* importado se ha descrito en pocos casos.

2-Noreste. En esta región, el paludismo es epidémico y está asociado con la endemia brasileña. Comprende las provincias de Formosa, Chaco, Corrientes y Misiones. Los brotes epidémicos están relacionados con las variaciones estacionales de los vectores transmisores de la enfermedad. El principal de ellos es *Anopheles darlingi*, también encontrado en el NOA y secundariamente, *Anopheles albitarsis*. A pesar de su relación con la endemia brasileña, en la que también están involucradas especies de *falciparum*, los casos autóctonos fueron todos producidos por *vivax*.

Actualmente el paludismo o malaria es una enfermedad que en la Argentina se presenta en las regiones señaladas del NOA y NEA o viajeros provenientes de regiones donde la infección es endémica.

Paludismo
Casos Acumulados hasta la 25ª semana epidemiológica
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2012 - 2013

PROVINCIA	2012		2013		Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 CONF.
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.		
Total Notificado CABA	1	0	4	4	3	4
Buenos Aires	3	2	2	2	-1	0
Córdoba	1	1	0	0	-1	-1
Entre Ríos	1	0	0	0	-1	0
Santa Fe	17	0	15	0	-2	0
Centro	23	3	21	6	-2	3
La Rioja	0	0	0	0	0	0
Mendoza	0	0	0	0	0	0
San Juan	0	0	1	0	1	0
San Luis	1	0	1	0	0	0
Cuyo	1	0	2	0	1	0
Corrientes	0	0	0	0	0	0
Chaco	0	0	0	0	0	0
Formosa	0	0	0	0	0	0
Misiones	0	0	0	0	0	0
NEA	0	0	0	0	0	0
Catamarca	0	0	0	0	0	0
Jujuy	13	0	1	1	-12	1
Salta	1	0	3	3	2	3
Santiago del Estero	0	0	1	1	1	1
Tucumán	0	0	0	0	0	0
NOA	14	0	5	5	-9	5
Chubut	0	0	0	0	0	0
La Pampa	0	0	0	0	0	0
Neuquén	0	0	0	0	0	0
Río Negro	0	0	0	0	0	0
Santa Cruz	0	0	0	0	0	0
Tierra del Fuego	0	0	1	1	1	1
Sur	0	0	1	1	1	1
Total PAIS ARGENTINA	38	3	29	12	-23,6%	9

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS -C2/SIVILA

* La notificación y confirmación de los casos para este evento se presenta por lugar de atención.

d) Características de la enfermedad

Malaria (del italiano medieval *mala aria*, mal aire) o paludismo (latín *palus*, «pantano»), es una hemoparasitosis que evoluciona en forma crónica y recurrente.

Es una de las enfermedades más antiguas. Existen datos que sugieren su presencia en el hombre prehistórico y se describe en papiros egipcios y en los mitos chinos como la acción conjunta de tres demonios: uno con un martillo (símbolo de la cefalea), otro con un cubo de agua helada (los escalofríos) y otro con un horno ardiente (la fiebre).

El paludismo es una enfermedad curable, pero de no ser detectada en forma temprana puede poner en peligro la vida de la persona afectada, al alterar el funcionamiento de los órganos vitales.

e) Agente etiológico

La enfermedad en humanos está causada por cinco especies de protozoos intracelulares denominados *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*. Algunos de ellos también pueden infectar monos. Se los caracteriza por presentar distintos tipos de fiebre:

1. *vivax* (fiebre terciana benigna)
2. *ovale* (fiebre terciana)
3. *malariae* (fiebre cuartana)
4. *falciparum* (fiebre terciana maligna)
5. *knowlesi* (se describió en el año 2004 y está presente en el sudeste asiático)

La primera fase, denominada exoeritrocítica, preeritrocítica o tisular, se inicia cuando los esporozoítos infectantes son inoculados por el mosquito hembra anopheles, al picar al hombre. En 30 a 60 minutos desaparecen de la circulación y llegan a los hepatocitos, donde cumplen una fase previa exoeritrocítica para luego invadir los glóbulos rojos. Se diferencian en trofozoítos pre-eritrocíticos o esquizogonia (reproducción asexual) y

originan esquizontes y luego merozoítos que invaden los glóbulos rojos. El desarrollo del ciclo requiere de una semana para *Plasmodium falciparum*, *P. vivax* y cerca de dos semanas para *P. malariae*.

En las infecciones por vivax y ovale, el mosquito inocula poblaciones distintas de esporozoítos, algunas se desarrollan rápidamente y otras, llamadas hipnozoítos, quedan en estado de latencia en el hepatocito. Estas formas permiten recaídas tardías de la enfermedad que ocurren después de períodos variables de incubación, en general, dentro de los 6 meses para la mayoría de cepas de *P. vivax*.

El ciclo eritrocítico se inicia cuando los merozoítos tisulares invaden a los eritrocitos. Para lograrlo requiere reconocer receptores como glicoforinas para *falciparum* y la glicoproteína del grupo sanguíneo Duffy para *P.vivax*. Una o dos semanas de transcurrido el ciclo hemático comienzan las manifestaciones clínicas, con la aparición del acceso febril, que es coincidente con el momento de la ruptura de los eritrocitos parasitados, los que liberan merozoitos que invaden nuevos glóbulos rojos. Con el tiempo, algunos se diferencian en gametocitos (estados sexuales) que permitirán la continuación del ciclo, en el vector, como forma infectante.

El ciclo sanguíneo se repite cada 48 horas en las infecciones por *P.falciparum*, *P.vivax* y *P.ovale*, y cada 72 horas por *P.malariae*, nutriéndose de hemoglobina, a través del citostoma, y formando lo que se conoce como pigmento malárico o hemozoína. A posteriori, se producen las roturas de los glóbulos rojos parasitados liberándose el pigmento en el plasma y luego fagocitado por las células de küpffer hepáticas, macrófagos del bazo y de otros órganos.

Durante la ingesta sanguínea, la hembra ingiere formas parasitarias, de las cuales solo los gametocitos permitirán la continuidad del ciclo sexual o esporogónico. El gametocito

femenino se transforma en macrogameta y el masculino en microgameta. Se produce la fecundación, formándose un cigoto que luego se transforma en oocineto, que atraviesa la pared del intestino, llamándose oocisto. Se inicia el proceso de división esporogónica y tras 9 a 14 días, se rompe la pared del oocisto liberándose los esporozoítos que llegarán hasta las glándulas salivales para ser inyectados en el huésped vertebrado, a través de la saliva.

Para *P. falciparum* el período de incubación es de 8 a 10 días, en sujetos no inmunes, encontrándose en sangre periférica trofozoítos jóvenes anulares y gametocitos, con una media de 22 merozoítos por esquizonte. La parasitemia raramente excede 2 parásitos en 100 glóbulos rojos. *Plasmodium falciparum* es la especie más letal. Se encuentra en el África negra subsahariana, en las regiones tropicales de América del Sur y el Sudeste de Asia. No se encuentra fuera de los trópicos y subtropicos dado que el mosquito requiere temperaturas superiores a los 18 °C.

El *P. vivax* incuba algo menos de 2 semanas pero puede extenderse. Las formas encontradas en sangre periférica son trofozoítos jóvenes, trofozoítos maduros, esquizontes y gametocitos, contando una media de 16 merozoítos por esquizonte.

P. ovale incuba de 15 días a varios meses. Los trofozoitos son ovalados, los esquizontes, irregulares y tienen 8 hasta 16 merozoitos.

P. malariae incuba alrededor de 3 a 4 semanas. Parasita los hematíes viejos (1 a 2%) los que son de tamaño normal. Los esquizontes presentan 8 merozoitos.

Estudios recientes sugieren que malaria por *P. knowlesi* no es una enfermedad emergente en humanos. Lo que ocurriría es que no era diagnosticada, por su similitud morfológica con *P. malariae* y *P. falciparum*.

Existen algunos elementos que deben destacarse (fig 3 y 4):

- La rotura de los glóbulos rojos parasitados por los esquizontes, que liberan merozoítos, toxinas y sustancias pirógenas que actúan en los centros hipotalámicos, son posiblemente responsables del acceso febril del paludismo.
- Los eritrocitos parasitados presentan menor deformidad y mayor adherencia a los endotelios de los capilares y a las vénulas poscapilares, lo que provoca un enlentecimiento del flujo sanguíneo, con hipoxia de los tejidos.
- Existe una mayor susceptibilidad de los glóbulos rojos menos deformados a ser eliminados por el bazo.
- La respuesta del sistema reticuloendotelial se manifiesta con esplenomegalia y, eventualmente, con hiperesplenismo.
- La anemia se produce por la eliminación de las células parasitadas o no parasitadas, a lo que se añade la depresión de la serie eritropoyética.

Figura 3: ciclo de transmisión del paludismo

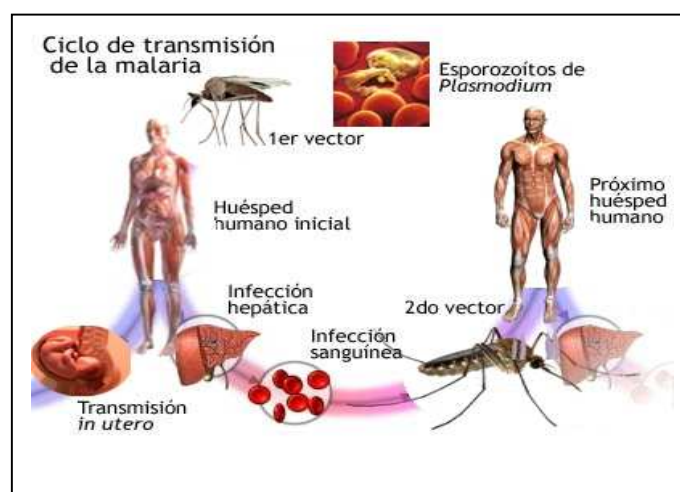
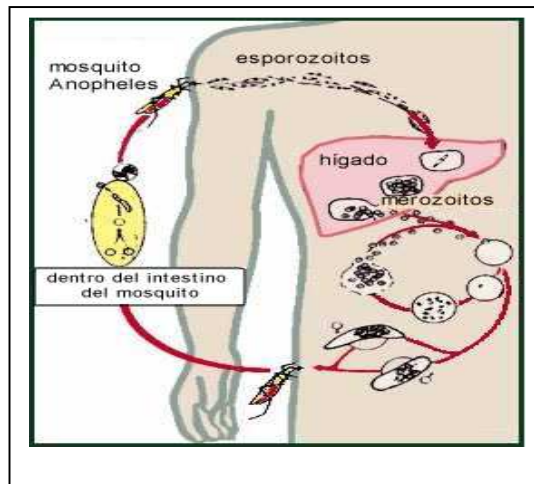


Figura 4 : ciclo de transmisión del paludismo



f) Mecanismos de transmisión

Las formas de adquirir la infección palúdica son:

Paludismo adquirido: por la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles*, que adquieren el parásito de un enfermo o portador asintomático.

Paludismo congénito: los afectados son hijos de madres infectadas, pero no inmunes, con pasaje transplacentario durante el embarazo o en el momento del parto. Es poco frecuente. El paludismo que se produce en la madre se relaciona con bajo peso de nacimiento, por retraso de crecimiento intrauterino. Esta condición se debe a la infección de la placenta que lleva a la disminución de la circulación. El paludismo congénito debe sospecharse en aquellos niños con ictericia, hepato-esplenomegalia y anemia hemolítica.

Paludismo accidental: por transfusiones, jeringas compartidas por adictos y en el laboratorio.

g) Factores de riesgo

- Son muy vulnerables los viajeros procedentes de regiones libres de paludismo, con escasa o nula inmunidad, que se desplazan a zonas palúdicas.

- Las embarazadas no inmunes corren un alto riesgo. La enfermedad puede producir tasas de aborto elevadas y causar una mortalidad materna anual de más del 10% (cifra que puede llegar al 50% en casos de enfermedad grave).
- Las embarazadas semi-inmunes corren el riesgo de sufrir anemia intensa y retraso del crecimiento fetal, aunque no presenten signos de enfermedad aguda. Se calcula que anualmente mueren 200.000 lactantes a consecuencia del paludismo adquirido durante el embarazo.
- Las embarazadas infectadas con el VIH que viajen a zona endémica o habiten en ellas

h) Cuadro clínico

El clásico acceso palúdico, consistente en escalofríos, fiebre elevada, temblores, sudoración, cefalea y astenia, puede llegar a durar hasta 4 o 5 horas y suele ser de aparición brusca. En aquellos casos en que los síntomas son inespecíficos, pueden simular una afección viral, con mialgias, artralgias, dolor abdominal, vómitos y diarrea. En estos casos suele retrasarse el diagnóstico y el tratamiento.

La vasoconstricción periférica determina la frialdad y la palidez de la piel con cianosis de labios y manos. Esta fase fría dura entre algunos minutos a 1-2 horas, y es seguida por la fase caliente con fiebre, piel caliente y seca, taquicardia y taquipnea, dolor abdominal, náuseas y a veces delirio. En las siguientes seis horas se produce la defervescencia, con intensa sudación, astenia y somnolencia. La calma, luego del acceso dura 48 horas en las fiebres tercianas y 72 horas en la cuartana.

En los niños es común la diarrea acuosa y la hipotensión ortostática y la enfermedad es más severa que en los adultos. Las tasas más altas de fallecimientos se observa en quienes nacen entre 3 y 6 meses antes de la estación de mayor transmisión del parásito. En esos meses, los niños pierden la mayor parte de la inmunidad materna transmitida. Antes de disponer medicamentos antipalúdicos, en algunas zonas muy endémicas, a

menudo se esperaba al primer año de vida para darle nombre a los niños, debido a la frecuencia con que fallecían en los primeros 12 meses de vida. La complicación grave más frecuente en el niño es la malaria cerebral.

El paludismo, puede cursar con complicaciones graves e incluso el fallecimiento de la madre durante el embarazo, así como afectar el desarrollo del bebé antes y después del parto y con mucha frecuencia provocar su muerte. En zonas muy endémicas, la frecuencia de las infecciones ayuda a conseguir la inmunidad natural, aunque con un costo enorme. En zonas en que el paludismo sólo se presenta esporádicamente, la frecuencia de nuevas infecciones no permite que la población mantenga un elevado nivel de inmunidad; el resultado es que muchas personas, de todas las edades, se ven gravemente afectadas cuando se produce la epidemia. Las embarazadas no inmunes y especialmente las primigrávidas son más susceptibles a la enfermedad severa y a tener abortos y mortinatos. La madre desarrolla con frecuencia edema pulmonar e hipoglucemia.

El secuestro placentario de los parásitos produce interferencia en la nutrición del feto. Puede ocurrir muerte fetal o parto prematuro con bajo peso al nacer. Es poco frecuente la malaria congénita.

En las infecciones por *Plasmodium falciparum*, pueden presentarse alteraciones neurológicas, tales como cefalea, somnolencia, cambios de conducta, meningismo, convulsiones y, a veces, signos neurológicos focales. Las mismas se deben a la trombosis hística, que impide el intercambio de glucosa y oxígeno, con la consiguiente hipoglucemia y acidosis láctica. Puede existir compromiso renal con necrosis tubular aguda o glomerulonefritis membrano-proliferativa, por inmunocomplejos. También puede haber ruptura del bazo, fiebre hemoglobinúrica, edema agudo de pulmón, hipoglucemia, shock, coagulación intravascular diseminada y pancitopenia.

En las formas crónicas, los signos y síntomas se presentan como en el ataque agudo inicial, pero algunos pacientes tienen cuadros clínicos irregulares. El bazo alcanza gran tamaño, es duro, frágil, poco doloroso y está expuesto a rupturas espontáneas o traumáticas. La malaria crónica es en general benigna, aunque puede llevar a debilitamiento y anemia progresiva.

Son indicadores de mal pronóstico la afectación de niños menores a 3 años, coma profundo, convulsiones, ausencia de reflejo corneano, rigidez de decorticación, fallo orgánico y hemorragias retinianas.

i) Métodos diagnósticos

El antecedente epidemiológico (residir o haber estado en zonas endémica-epidémica hasta varios meses luego de su regreso, o en algunos casos hasta años) y el examen clínico permiten la sospecha de paludismo.

El examen de sangre revela anemia normocítica, los leucocitos se hallan normales o disminuidos, y no hay eosinofilia. En los casos en que existe ictericia, la misma es a predominio indirecto. Los casos de gravedad originan alteraciones hepáticas, con aumento de las transaminasas.

El diagnóstico se confirma con:

- Demostración de los parásitos en frotis de sangre teñidos. Se deben examinar tanto frotis delgados como gota gruesa. A continuación se colorea con Giemsa.

La gota gruesa concentra la sangre y permite ver parásitos presentes en pequeñas cantidades. El frotis delgado es más útil para identificar las especies y determinar grado de parasitemia (porcentaje de eritrocitos con parásito).

Se recomienda repetir los frotis cada 12 o 24 hs, durante 3 días, en caso de sospecha clínica y resultados negativos.

Tiene una sensibilidad de 80% y especificidad de 100%.

- La técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) aporta un diagnóstico rápido (utilizada en estudios de experimentación). Es el método más sensible de detección ya que permite determinar infecciones mixtas que pasarían desapercibidas por otros métodos (aproximadamente el 15%).
- Prueba rápida inmunocromatográfica in vitro para detección cualitativa en sangre de antígenos circulantes del *Plasmodium falciparum* y de un antígeno común a las cuatro especies: *Plasmodium falciparum* (P.f.), *Plasmodium malariae* (P.m.), *Plasmodium vivax* (P.v.) y *Plasmodium ovale* (P.o.). La prueba utiliza dos anticuerpos inmovilizados en la tira reactiva de prueba: uno, específico para el antígeno del P. f. (P. f. HRP II) de proteína II rica en histidina, y otro, específico para un antígeno común a P. f., P.m., P.v. y P.o.

Tiene una sensibilidad (S) de 96,4% y una especificidad (E) de 97% para *P. falciparum*. Un valor predictivo negativo (VPN) de 99,4% permite a este test ser incluido entre las estrategias diagnósticas utilizadas en pacientes con sospecha clínica de paludismo. La existencia de falsos negativos se ha asociado a bajos niveles de parasitemia en las muestras. Por todo esto, el test rápido puede realizarse, pero asociado a otro método de diagnóstico tradicional como es el frotis sanguíneo.

Las técnicas rápidas son simples de realizar y rápidas de interpretar, pero son mucho más costosas y no son cuantitativas.

j) Diagnósticos diferenciales

Las enfermedades con las cuales se debe realizar el diagnóstico diferencial de malaria, son: dengue, fiebre tifoidea y paratifoidea, influenza, meningitis, sepsis, hepatitis, leptospirosis, fiebres recurrentes, fiebres hemorrágicas, tifus, encefalitis víricas, leishmaniasis visceral, gastroenteritis y la tripanosomiasis.

Durante el embarazo y puerperio, la malaria severa se debe diferenciar de las sepsis de origen uterino, urinario o mamario.

En los niños no se deben confundir las convulsiones producidas por la malaria con las convulsiones febriles.

k) Tratamiento

La OMS recomienda utilizar una combinación de medicamentos antipalúdicos para reducir la aparición de resistencias. Combinaciones que contengan derivados de la artemisinina (sustancia extraída de la planta *Artemisia annua*) junto con otros fármacos antipalúdicos eficaces. Estas combinaciones reciben el nombre de terapias combinadas basadas en la artemisinina (TCA). Las TCA son actualmente el tratamiento más eficaz contra la enfermedad, con una tasa de curaciones del 95% en casos de paludismo por *P. falciparum*. y puede reducir la transmisión de la enfermedad. También responde a este tipo de tratamiento el paludismo por *Plasmodium vivax*, segundo en frecuencia.

Ochenta países (45 de ellos en África) han adoptado oficialmente TCA como tratamiento de primera línea. Muchos países siguen utilizando Cloroquina para el *P. vivax*, sin embargo el *P. falciparum* ha desarrollado una diseminada resistencia a éste medicamento. La OMS insta a las empresas farmacéuticas a dejar de comercializar monoterapias orales de artemisinina, que pueden inducir resistencia a esta sustancia, para vender terapias combinadas basadas en la artemisinina.

Se habla de curación como la eliminación de los parásitos causantes de la enfermedad. De esta manera se previene la progresión a forma grave y la morbilidad adicional asociada al fracaso terapéutico. En la evaluación del tratamiento es necesario un seguimiento de los pacientes, durante un tiempo suficiente para asegurar la curación. En el caso del paludismo por *P. falciparum*, para controlar el tratamiento, se indican frotis de sangre secuencial para determinar el porcentaje de parasitemia,

En salud pública, la meta del tratamiento es reducir la transmisión de la infección a otros, es decir, reducir el reservorio infeccioso y prevenir la aparición y propagación de resistencia a los medicamentos antimaláricos.

En el embarazo, el objetivo primordial del tratamiento de la malaria grave es salvar la vida de la madre.

La OMS recomienda un tratamiento rápido de todos los episodios de la enfermedad (de ser posible, en las 24 siguientes al inicio de los síntomas).

Por lo que respecta a la malaria causada por *P. vivax*, puede utilizarse, a pesar de cierto porcentaje de recaídas, primaquina+cloroquina.

k.1. Drogas antimaláricas:

Actúan en las diferentes etapas del ciclo biológico del *Plasmodium*, en el hombre. Los esquizonticidas tisulares (primaquina) actúan sobre las formas tisulares hepáticas o hipnozoítos y se usan para la infección por *P. vivax*. Los esquizonticidas sanguíneos (cloroquina, amodiaquina, quinina, halofantrina y mefloquina) actúan sobre las formas eritrocíticas y producen la curación clínica de la enfermedad en las infecciones por *P. vivax*, *P. malariae* y cepas de *P. falciparum*. Los gametocitocidas (primaquina) actúan sobre las formas sexuales del parásito, contribuyendo así al control de la transmisión de la enfermedad.

k.2. Criterios para el tratamiento

La selección del esquema terapéutico apropiado debe hacerse con base en los siguientes criterios:

- Identificación de la especie de *Plasmodium* causante de la infección.
- Evaluación de la densidad parasitaria (número de parásitos por ml/ sangre). Grave >5%.
- Gravedad de la enfermedad: malaria no complicada, complicada o grave.
- Tolerancia del paciente al tratamiento por vía oral

- Antecedente previo de episodios maláricos y tratamientos anteriores.
- Antecedentes de farmacoresistencia a antimaláricos, basado en la evidencia de estudios realizados o en el conocimiento de fracasos terapéuticos.
- Nivel de atención de salud: todos los casos de malaria no complicada deben ser tratados en instituciones de primer nivel. La malaria grave o complicada debe ser manejada en un nivel de mayor complejidad.

k.3. Esquemas

Las parasitemias menores a 50.000 parásitos por ml/sangre generalmente responden bien a la Amodiaquina más la combinación de Sulfadoxina/Pirimetamina.

- *P. ovale* y *P. malariae* se consideran muy sensibles a la cloroquina, aunque hay un informe reciente de la resistencia a la cloroquina, en *P. malariae*. Son susceptibles a la amodiaquina, mefloquina y los derivados de la artemisinina. Su susceptibilidad a los antimaláricos antifolato, tales como sulfadoxina-pirimetamina, es menos segura.

- *P. vivax* es todavía sensible a la cloroquina, aunque la resistencia es creciente en algunas áreas (Indonesia, Perú y Oceanía). La resistencia a la pirimetamina ha aumentado rápidamente en algunas áreas, y la sulfadoxina-pirimetamina es, por consiguiente, ineficaz. En general, *P. vivax* es sensible a todos los fármacos antipalúdicos y un poco menos sensible a la mefloquina (aunque mefloquina sigue siendo eficaz).

Cloroquina más primaquina puede considerarse como un tratamiento de combinación.

- Para malaria por *vivax* cloroquino-sensible (en la mayoría de los lugares en los que *P. vivax* es prevalente), cloroquina oral es eficaz y bien tolerada.

- Para el *P. vivax* resistente a la cloroquina hay pruebas de que la amodiaquina, mefloquina y la quinina son eficaces en el tratamiento. Amodiaquina, mefloquina o piperquina, en lugar de monoterapia, son el tratamiento recomendado.

Para lograr una cura radical y evitar las recaídas utilizar primaquina, 14 días de régimen es significativamente mejor en la reducción de las recidivas (Se contraindica en mujeres embarazadas y niños menores de cuatro años). Se debe enfatizar en la importancia de lograr la adherencia del paciente al tratamiento, aunque la mejoría clínica se obtenga antes. Cuando el esquema de tratamiento se cumple adecuadamente, es muy baja la frecuencia de recaídas; sin embargo, éstas pueden aparecer entre 2 y 12 meses después del tratamiento del ataque primario, sin que el paciente haya estado de nuevo en zona endémica.

Aunque la malaria por *P. vivax* se considera benigna, con una muy baja letalidad, puede causar una enfermedad febril grave y debilitante. La infección que se repite dentro de los 28 días, se supone resistente a la cloroquina .

Las reinfecciones pueden ocurrir si el paciente vive en zonas endémicas o ha viajado a ellas después del tratamiento, por lo cual resulta difícil, distinguir entre recaída y reinfección.

- En infecciones mixtas por *P.falciparum* con el *P.vivax*, se manejan dando prelación al tratamiento para *P.falciparum* por que puede llevar a complicaciones severas.

- En los casos de malaria grave, confirmar especie de *Plasmodium*, internar en unidad de cuidados intensivos para control de anemia, hipoglucemia, función renal, equilibrio hídrico, signos vitales, niveles de conciencia, presencia de complicaciones o shock. Iniciar bolo de Diclorhidrato de Quinina endovenoso en dosis de 10 mg/kg, disuelto en dextrosa en agua destilada al 5 o 10% (lentamente en 4 horas). Continuar con terapia de mantenimiento de Diclorhidrato de Quinina en dosis de 10 mg / kg, cada 8 horas. Pasar a vía oral tan pronto como el enfermo esté consciente. Fenobarbital sódico (10 a 15 mg/kg) para prevenir convulsiones.

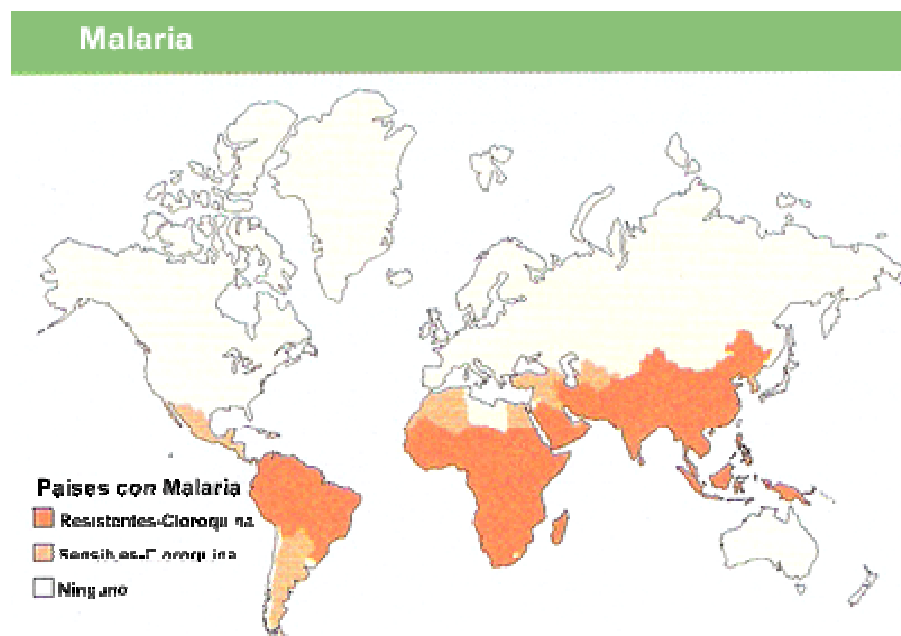
- Las embarazadas con malaria aguda sintomática son un grupo de alto riesgo y deben recibir tratamiento antipalúdico, pues se asocia con bajo peso al nacer, anemia y riesgo de malaria severa y muerte. En el primer trimestre, con malaria *falciparum* no complicada, deben ser tratadas con quinina y clindamicina por siete días. Si fracasa, artesunato más clindamicina durante siete días. En el segundo y tercer trimestre, muchas embarazadas han sido tratadas con amodiaquina sola o en combinación con artesunato. La clindamicina también se considera segura, pero se debe dar durante siete días en combinación con quinina. La primaquina y tetraciclina contraindicadas durante el embarazo y lactancia.

- En niños pequeños, los derivados de la artemisinina son seguros y bien tolerados. La sulfadoxina-pirimetamina debe evitarse en las primeras semanas de vida porque desplaza competitivamente la bilirrubina, con el potencial de agravar la hiperbilirrubinemia. La primaquina también debe evitarse en el primer mes y las tetraciclinas en niños <8 años de edad.

- Para los niños mayores, artesunato 2,4 mg / kg de peso corporal IV o IM al ingreso, a las 12 hs, 24 hs y luego una vez al día. De no disponer artesunato parenteral, artemeter o quinina son alternativas: artemeter 3,2 mg / kg, vía IM al ingreso, luego 1,6 mg / kg / día, o quinina 20 mg sal / kg al ingreso, IM o IV, luego 10 mg / kg cada 8 hs.

Para la mayoría de los antimaláricos, la falta de una formulación infantil requiere la división de tabletas para adultos, lo que conduce a una dosificación inexacta.

Figura 5: países con Paludismo sensible y resistentes a Cloroquina



El régimen quimioproláctico apropiado para los viajeros dependerá del riesgo de contraer Malaria en la zona que visitará y el riesgo de exposición a *P. falciparum* resistente a Cloroquina. Las indicaciones son iguales en niños como en adultos, variando la dosis en niños calculada por peso.

Tabla 1: Drogas antipalúdicas utilizadas para viajeros

Nombre genérico	Dosis	Tiempo	Embarazo	Lactant.	Niños	Coment.
Dihidroartemisina-piperaquina	1 dosis al día o en adultos 3 tabletas por día.	3 días	No recomendado (NR)	NR	Si > 6 meses	

Doxiciclina	Adultos: 2 comp (200 mgr) por día el primer día, luego un comp. por día (100 mgr), Niños > 8 años: 1,5-2 mg/ kg/ día Mx: 100 mg/día	1 día antes, 4 semanas después	NR	NR	Si > 8 años	Con estomago lleno. Fotosensibilid ad, diarrea, vaginitis moniliásica. Tinción dental en niños
Quinina	8 mg /kg, 3 veces al día	7 días	Seguro	Seguro	Seguro	Alta resist. a quinina, agregar mefloquina o doxiciclina.
Atovacuona (A) -Proguanil (P)	11 a 20 kg: 1 tableta para niños/por día. 21-30 kg. 2 tabletas para niños. 31 a 40 kg: 3 tabletas para niños. >40 kg: 1 tableta para adultos.	Un día antes de la partida, 7 días después del regreso.	NR	NR	NR < 15 kg	Para Pf. resistente a CQ. Trastornos gastrointestina les, cefalea
Cloroquina (CQ)	5 mg base/kg por semana Adultos: 300 mg base/ semana	1 semana antes del viaje y 4 semanas después.	Segura	segura	segura	No para P.f resistente. Alteraciones gastrointestina les, cefalea,

						mareos, visión borrosa, insomnio, prurito
Mefloquina	5 mg/kilo, por semana >45 kg: 1 tableta por semana	1 semana antes, 4 semanas después	NR en el 1° trimestre	NR	NR en niños pequeños <5 kg o < 6 meses	Mareos, cefalea, insomnio, pesadillas, convulsiones, psicosis, depresión, ansiedad
Arteneter (ART)-lumefrantrina (LU)	Tratamiento de 3 días, en 6 dosis, de 1 a 4 comp por dosis según peso, de 5 a 14, a 24, a 34, más de 35 (20 mg de ART más 120 mg de LU		NR	NR	NR	

m) Prevención y medidas de control

Riesgo de Paludismo	Tipo de prevención
Riesgo limitado	Prevención de picaduras
Riesgo por <i>P.vivax</i> (<i>P.v</i>) o <i>P.falciparum</i> (<i>P.f</i>) sensible a la Cloroquina (CQ)	Prevención de picaduras y profilaxis con CQ

<i>P.v</i> y <i>P.f</i> con resistencia emergente a la CQ	Prevención de picaduras y CQ más proguanil.
Alto riesgo de <i>P.f</i> con resistencia	Prevención de picaduras, más artovacuone, más proguanil, doxiciclina o mefloquina.
Riesgo moderado a bajo por <i>P.f</i> con alta resistencia	Prevención de picaduras, más artovacuone, más proguanil, doxiciclina o mefloquina.

En contraste con las actividades de erradicación, la Estrategia Mundial reconoce que los problemas asociados con el Paludismo varían, enormemente, de un país a otro, de una zona a otra, e incluso entre los diferentes grupos de población. Para dar los resultados deseados, los esfuerzos de lucha han de adaptarse a esas diferentes situaciones.

Los objetivos de la estrategia son: prevenir las defunciones por Paludismo y reducir el sufrimiento y el daño social y económico que la enfermedad provoca. Ello es posible, teniendo en cuenta que el Paludismo es una enfermedad que se puede prevenir y curar. El control del paludismo es tarea de todos y todos deben contribuir (miembros de la comunidad, educadores, religiosos, políticos, etc.)

Anteriormente, la lucha contra el Paludismo se apoyaba, en gran medida, en el rociado con insecticida DDT. Actualmente, el uso selectivo de algunos métodos de protección, incluida la lucha antivectorial, resulta más rentable y sostenible. La fumigación de interiores con insecticidas de acción residual, para matar los mosquitos que haya en las paredes y techos de las casa, se aplica en determinadas zonas de alto riesgo y propensas a las epidemias, mientras que el uso de mosquiteros impregnados con insecticida (dietiltoluamida DEET) va en aumento, sobre todo para prevenir el contacto con mosquitos *Anopheles* hembras, principalmente desde el atardecer al amanecer. Cabe

mentar que el control, en lo que respecta a insecticidas, depende en gran medida del empleo de una sola clase de piretroides (hasta el momento los más seguros para humanos y medio ambiente), lo que ha incrementado el riesgo de resistencia en los mosquitos.

La Estrategia Mundial tiene cuatro elementos básicos

- Asegurar el diagnóstico precoz y el tratamiento inmediato.
- Planificar y aplicar las medidas selectivas y sostenibles de prevención, incluida la lucha antivectorial.
- Detectar a tiempo, contener o prevenir las epidemias.
- Reforzar la capacidad local en materia de investigación básica y aplicada, a fin de permitir y promover la evaluación regular de la situación del Paludismo en el país, en particular los factores ecológicos, sociales y económicos que influyen en la enfermedad.

m) Inmunoprofilaxis

Durante la última década se ha avanzado mucho en la búsqueda de una vacuna contra el paludismo. La exposición natural a la Malaria induce una inmunidad parcial en el hombre, pero las reinfecciones reiteradas permiten mantener esa inmunidad. Se ha comprobado que los esporozoítos inactivos son muy eficaces como inductores de la inmunidad en el ser humano. Desafortunadamente, no es posible producir esporozoítos inactivos en las enormes cantidades requeridas para utilizarlos como método viable de vacunación.

Sin embargo, se dispone hoy de nuevas tecnologías. Las vacunas experimentales están basadas en diversos antígenos derivados de las diferentes formas que adopta el parásito durante su ciclo de desarrollo. Las vacunas pre-eritrocitarias, impiden que los esporozoítos penetren o se desarrollen en las células hepáticas. Estas vacunas

prevendrían las consecuencias graves y potencialmente mortales del paludismo en las personas no inmunizadas. En USA se están realizando ensayos clínicos para determinar la inocuidad y la inmunogenicidad de varias vacunas experimentales de bloqueo de la transmisión.

Entre las vacunas de segunda generación figuran las que contienen péptidos maláricos modificados o nuevos adyuvantes; vacunas de ADN (secuencias nucleotídicas codificadoras del antígeno en cuestión) con las que se han obtenido prometedores resultados en roedores, y vacunas antitóxicas o contra las manifestaciones de la enfermedad.

m.1. Problemas actuales de las vacunas contra el Paludismo

- Hasta ahora resulta imposible cultivar el parásito en cantidades suficientemente elevadas para poder elaborar las vacunas de la manera habitual, a partir ya sea de organismos vivos, pero debilitados o de preparaciones de antígenos en crudo. De ahí el interés por los péptidos sintéticos, las proteínas recombinantes o las vacunas de ADN.
- Los parásitos han desarrollado ingeniosos y complejos mecanismos para soslayar la respuesta inmunitaria del huésped. Por ejemplo, son capaces de expresar diferentes antígenos en cada una de las fases de su ciclo de vida, y a menudo, de modificar esos antígenos cuando el huésped lanza contra ellos su sistema inmunitario.
- Hay que citar además la complejidad inherente a la realización de los propios ensayos clínicos y sobre el terreno, por cuanto no es fácil para los investigadores

determinar la reducción de la morbilidad y la mortalidad atribuible a la vacuna experimental.

Actualmente, la vacuna RTS es objeto de un gran ensayo clínico de la fase III en siete países africanos, en el que participarán unos 16.000 niños pequeños, incluso menores de un año. Nunca antes una vacuna antipalúdica había llegado a esta etapa. Los ensayos de la fase II, en los grupos etarios de interés en el África, revelaron una protección de un 40% a un 60% en el periodo de seguimiento. El adelanto es estimulante, pero la eficacia lograda hasta hoy no iguala la de la vacuna antisarampionosa. Si la vacuna antipalúdica consigue la licencia para salir al mercado, sería la primera contra una enfermedad parasitaria.

El Programa Mundial sobre Paludismo y el Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos de la OMS han convocado conjuntamente a un grupo de expertos a examinar periódicamente el progreso del ensayo de la vacuna RTS, el que deberá terminar en 2014. Esto quiere decir que en 2015 el grupo tendrá pruebas de investigación suficientes para asesorar a la OMS a fin de que esta decida si debe recomendar el uso de esta vacuna para fines de salud pública.

n) Recomendaciones para padres y la comunidad

Paludismo

Definición: Es una enfermedad producida por un parásito del género Plasmodium, que se transmite de un humano a otro por la picadura de un mosquito anopheles infectado, por transfusión sanguínea o congénitas.

Sintomas:

- Escalofríos
- Fiebre, sudoración
- Dolor de cabeza
- Náuseas y vómitos
- Dolor muscular
- Anemia
- Heces con sangre
- Ictericia
- Convulsiones
- Coma

Ocurren entre los días y cuatro semanas después de la infección



Tratamientos

- **Preventivos:** Medicamentos cloroquina, hidroxiclороquina, malarone, mefloquina, doxiciclina.
- **Curativo:** hospitalización y cloroquina.

Protección contra las picaduras de mosquito:

- En el exterior, al anochecer y amanecer vestir ropas mangas largas y pantalón largo, evitando el color oscuro y perfumes intensos.
- La parte descubierta del cuerpo usar repelente a base de N,Ndietil-m-toluamida.
- Proteger las puertas y ventanas con tela metálica
- Mosquiteros

Bibliografía

1. Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, Shamsul SS, , et al. Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. Clin Infect Dis. 2008;46:165-71.
2. Cueto, Marcos (2007). Cold war, deadly fevers: malaria eradication in Mexico, 1955-1975 / Marcos . Washington, D.C. : Woodrow Wilson Center Press ; Baltimore : Johns Hopkins University Press, 2007.
3. Chotivanich K et al. Transmission-blocking activities of quinine, primaquine, and artesunate. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006, 50:1927–1930.
4. Daneshvar C, Davis TM, Cox-Singh J, Rafa'ee MZ, , et al. Clinical and laboratory features of human Plasmodium knowlesi infection. Clin Infect Dis. 2009;49:852-60.
5. D'Ortenzio E, Godineau N, Fontanet A, et al. Prolonged *Plasmodium falciparum* infection in immigrants, Paris. Emerg Infect Dis 2008; 14: 323-6.
6. Durand F, Crassous B, Fricker-Hidalgo H, Carpentier F, et al. Performance of the Now Malaria rapid diagnostic test with returned travellers: a 2-year retrospective study in a French teaching hospital. Clin Microbiol Infect, Noviembre 2005; 11 (11): 903-7.
7. Ekvall H. Malaria and anemia. Curr Opin Hematol 2003; 10: 108-114.
8. Fairhurst RM, Wellems TE. Plasmodium species (Malaria). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2009:chap 275.
9. Fenner L, Weber R, Steffen R, Schlagenhauf P. Imported infectious disease and purpose of travel, Switzerland. Emerg Infect Dis 2007; 13: 217-22
10. Fernández García Ariana y col. Bases farmacológicas del tratamiento del paludismo y consideraciones generales para su control. RevistaCiencias.com. Publicado 16 de Febrero de 2005. [Código](#) ISPN de la Publicación: EEPLYPLUUKAOCVLISB

11. Gilles HM. Management of severe malaria: a practical handbook, 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2000, 69 p.
12. González Pacanowska Dolores. Nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la malaria. *Enf Emerg* 2005;7(1):40-43.
13. Jogna Prat de S, Valperga, S. Paludismo. En Gorodner J y Merino D. *Patologías Regionales y Enfermedades Emergentes*. Ed Corpus, 2008.
14. Krogstad DJ. Malaria. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2007:chap 366.
15. Londoño B, Carmona J, Blair S. Comparación de los métodos Optimal® y gota gruesa para el diagnóstico de malaria en una zona endémica sin epidemia. *Biomédica*. 2002;22:466-75.
16. Oakley MS, Gerald N, McCutchan TF, Aravind L, Kumar S. Clinical and molecular aspects of malaria fever. Review Article. *Trends Parasitol*, October 2011;27(10):442-449.
17. Pukrittayakamee S et al. Activities of artesunate and primaquine against asexual- and sexual-stage parasites in falciparum malaria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48:1329–1334.
18. Rodríguez Ocaña E, Ballester Añón R, Perdiguero E, Medina Doménech RM, Molero Mesa J. (2003) *La acción médico-social contra el paludismo en la España metropolitana y colonial del siglo XX*. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
19. Shekalaghe S et al. Primaquine clears submicroscopic Plasmodium falciparum gametocytes that persist after treatment with sulphadoxine-pyrimethamine and artesunate. *PLoS ONE*, 2007,2:e1023.

20. Singh B, Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul S, Cox-Singh J, et al. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. Lancet. 2004;363:1017-24.
21. White NJ. Role of anti-malarial drugs in eliminating malaria. Malaria Journal, 2008, 7(Suppl 1):S8.
22. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Second edition, 2010. ISBN: 9789241547925. En "Las Directrices para el Tratamiento del Paludismo" se ofrecen recomendaciones de actualidad basadas en la evidencia sobre el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.
23. WHO. What is malaria? Geneva: World Health Organization; 2012. p 1
24. http://www.umm.edu/esp_ency/article/000621trt.htm#ixzz23UTGXvC9

LEISHMANIASIS VISCERAL

Coordinador: Dra. Morínigo, Sandra*

Grupo de trabajo: Dra Arce Liliana**, Dra Chiarelli Gloria*, Dra. Fabiani Mariela***, Dra. Fiad Ma. Estela****, Dra. Funes Rosa*, Dr. Lamberti Daniel*, Dra. Macarrein Marys*, Puscama Alicia*****, Ruvinsky Silvina*****, Dr. Salomón Daniel

* Hospital Pediátrico Dr. Lorenzo Avelino Castelán, Resistencia, Chaco. SAP filial Chaco

** Hospital Fernando Barreyro, Posadas, Misiones

*** Hospital Dr. Julio C. Perrando, Resistencia, Chaco.

**** Centro Dermatológico Manuel M. Rodríguez. Resistencia Chaco.

***** Hospital J Néstor Lencinas, Mendoza. SAP Mendoza

***** Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan. Integrante del Programa Nacional de Leishmaniasis, Ministerio de Salud.

a) Magnitud del problema a nivel mundial

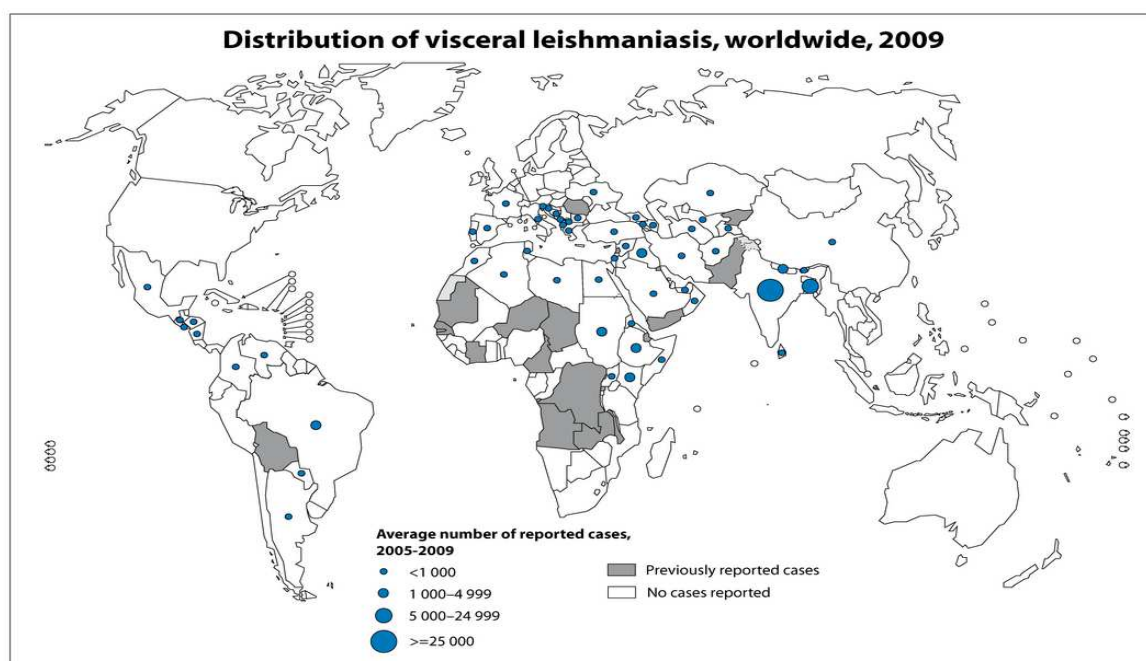
La leishmaniasis visceral (LV), está catalogada por la organización Mundial de la Salud (OMS), como enfermedad sin estrategias de control conocida, desatendida, y que además presenta una incidencia estimada de 200.000- 400.000 casos/año en el mundo, con una tasa de letalidad estimada de 10%.

La LV es endémica en más de sesenta países, incluyendo América Central, América del Sur, India, el Oriente Medio, el Norte de África y el Sur de Europa. El 90% de los casos de LV se presenta en cinco países: Bangladesh, India, Nepal, Sudan y Brasil.(fig 1)

Las principales causas del aumento de su incidencia son:

- La migración humana asociada a desastres naturales y económicos,
- Inestabilidad social y guerras.
- El tránsito y tráfico de reservorios domésticos y silvestres.
- La modificación ambiental, urbanización no planificada y cambios climáticos locales asociados a dispersión de insectos vectores,
- Falta de medidas de control, y coinfección con el VIH.

Figura 1. Distribución Geográfica de Leishmaniasis visceral en el mundo.



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2010. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Fuente: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_leishmaniasis_visceral_2009.png

b) Situación epidemiológica en América latina.

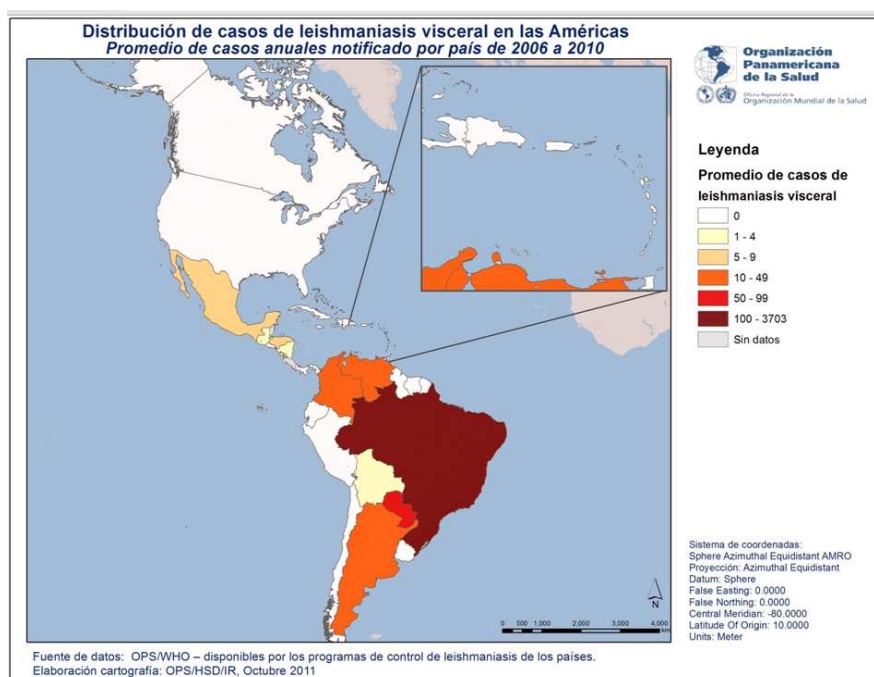
La leishmaniasis se encuentra en gran parte de América, aunque no en Uruguay y Chile. En Uruguay se registró recientemente la presencia del vector asociado a la LV.(fig 2)

La carga de morbilidad de la LV en América Latina no se conoce con exactitud porque la mayoría de los países carecen de sistemas eficaces de vigilancia. Brasil declaró un total de 50.060 casos clínicos entre 1990 y 2006, y esta cifra representa el 90% de todos los casos notificados en las Américas, pero está sujeto a subregistro considerable. La enfermedad se ha ido extendiendo al sur y hacia el este y se ha reportado desde 1999 en los estados de São Paulo y Mato Grosso do Sul.

La incidencia, letalidad y dispersión geográfica de esta zoonosis aumentó, de manera preocupante, en los últimos años, en Argentina, Brasil, y Paraguay, asociada a escenarios urbanos. El parásito causante de la LV en América es *Leishmania infantum*, su vector más usual *Lutzomyia longipalpis*, y su reservorio urbano el perro doméstico, En Paraguay, el primer caso humano se registró en el año 2000, notificando más de 100 casos anuales desde el año 2010, con una tasa de letalidad del 6% y tasas de infección en perros por *Leishmania infantum* del 58% en algunas áreas del Departamento Central.

En América Latina, la enfermedad posee una tasa de letalidad promedio del 8%, que sin tratamiento llega a más del 90%, especialmente en niños.

Figura 2. Distribución de casos de leishmaniasis visceral en las Américas.
Promedio de casos anuales notificado por país de 2006 a 2010.



Fuente: http://new.paho.org/hq/images/stories/AD/HSD/CD/Neglected_diseases/distr_leish_viscerale_americas_2006_2010_esp.jpg

c) Situación epidemiológica en Argentina

La presencia del vector *Lutzomyia longipalpis*, se había registrado en la literatura de Argentina en 1953, en Candelaria (Misiones) y en el año 2000 en Corpus (Misiones), a pesar de las capturas sistemáticas realizadas en catorce provincias desde 1990. Luego de una búsqueda intensificada en áreas de frontera desde el año 2000, en Clorinda, provincia de Formosa, en el año 2004, se lo halló, asociado a los focos de LV urbana que estaban ocurriendo en Paraguay.

En mayo de 2006, un niño de 8 años oriundo de Posadas, Misiones, derivado al Hospital Garrahan de Buenos Aires, fue diagnosticado con LV producida por *Leishmania infantum*. La investigación del caso demostró la existencia en el peridomicilio del niño afectado de perros con leishmaniasis y del vector *Lutzomyia longipalpis*. Este representó el primer foco autóctono registrado de LV urbana en Argentina.

Se sugirió la existencia de una forma no epidémica, con casos esporádicos humanos y caninos, y *Lutzomyia migonei* como vector posible, al menos para la región chaqueña, fundamentado esto en los resultados obtenidos en el foco de LV humana de La Banda (6 casos humanos), provincia de Santiago del Estero, desde el año 2008.

En diciembre de 2008 la provincia de Misiones ya había notificado 34 casos humanos (4 de los cuales fueron fatales) y en Corrientes se notificaban casos de leishmaniasis canina. En los últimos días de diciembre del 2008, se confirmó el diagnóstico de leishmaniasis visceral en un lactante de 11 meses de edad, residente en la localidad de Gobernador Virasoro, derivado para su asistencia a Rosario, Santa Fe. Éste constituyó el primer caso de LV humana de la provincia de Corrientes.

Un relevamiento de vectores en dicha provincia, entre diciembre de 2008 y enero de 2009, confirmó la presencia de *Lutzomyia longipalpis* en las localidades de Ituzaingó, Virasoro, Santo Tomé, Garruchos, Riachuelo, ciudad de Corrientes y Monte Caseros.

Durante febrero y marzo de 2010 se realizó un relevamiento de vectores en Entre Ríos en las localidades de La Paz, Federal, Feliciano, San Jaime de la Frontera, Federación, Concordia, Palmar, San José, Colón y Chajarí. Este estudio permitió detectar la presencia de *Lutzomyia longipalpis* en Chajarí.

Posteriormente, en noviembre de 2010 se detectan 12 perros con leishmaniasis en Chajarí, representando un 7 % de perros positivos entre los animales muestreados.

El mismo mes se detectan 14 perros con leishmaniasis en la ciudad de Santiago en la provincia de Santiago del Estero.

Salomón O. D y col. realizaron un trabajo de búsqueda de los vectores en las provincias de Formosa, Chaco y en la ciudad de Reconquista, Santa Fe, donde hasta diciembre del año 2010 no se hubieran registrado casos de LV humana. Se demostró presencia de *Lutzomyia longipalpis*, en ambiente peridomiciliario, urbano, en Resistencia y Puerto Antequera (Chaco) año 2010, y se volvió a confirmar la colonización observada previamente en Clorinda (Formosa), que poseía leishmaniasis canina y el vector pero aún no casos humanos.

Hasta fines del 2010 en Argentina hubieron un total de 84 casos humanos oriundos de las provincias de Misiones, Corrientes, Santiago del Estero y Salta, la letalidad fue del 9.5% (8 fallecidos). Del total de casos reportados, 30 eran pacientes pediátricos (1 caso

fallecido), con predominio del sexo masculino y una mediana de edad de 12.5 meses (RIC: 8- 68m).

En el estudio multicéntrico pediátrico de LV en Argentina, que comprendió pacientes de la provincia de Misiones, Corrientes y Santiago del Estero, en el periodo 2006- 2010, (n= 30 pacientes):

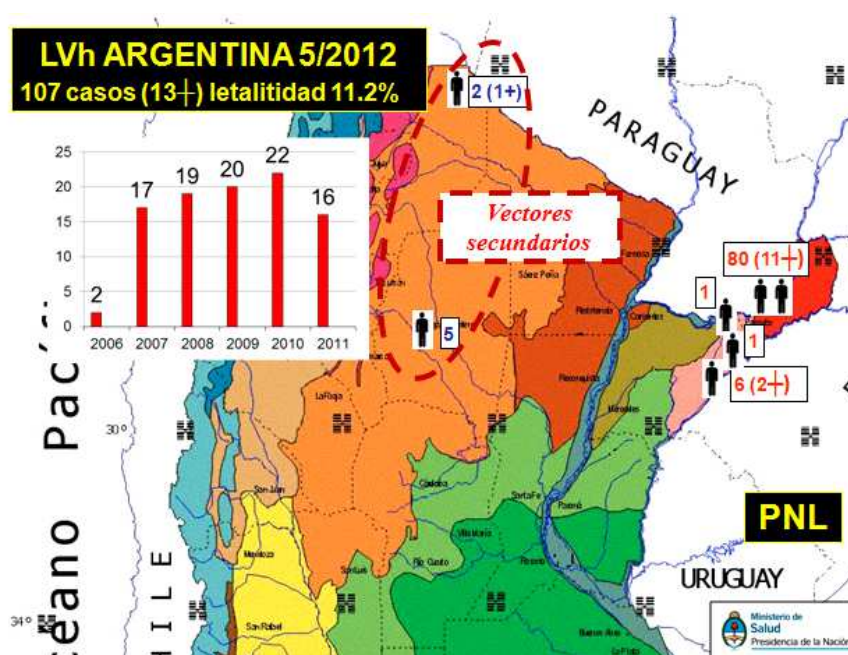
- La mediana de la demora del inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 2 meses (rangos 1-8 meses).
- La mayoría tuvo entre 2 y 3 consultas previas en centros de Atención Primaria de la Salud (APS), donde no hubo sospecha diagnóstica de LV.
- El 100% de los niños presentaron fiebre con hepato-esplenomegalia y 70% disminución de peso,
- La mediana de leucocitos fue de 4000/ mm³ (3000-4910), de hemoglobina fue de 7 gr % (RIC: 5.2-8) ,de plaquetas de 45,000/ mm³ (20,000-79000), albúmina 2.2 gr% (RIC: 1.81-2.6) y de gammaglobulina 1.9 gr% (RIC 1.7-1.98).
- El 16% de los pacientes requirieron ingreso a UCIP y en el seguimiento post-tratamiento se observó una mediana de recuperación de la fiebre de 5 días (RIC: 4 a 7 días), y del hemograma de 8.5 días (RIC: 6-15. Un paciente falleció como consecuencia de sangrado masivo y falla hepática.

Al mes de marzo de 2011, fueron 24 los casos confirmados de LV canina en la ciudad de Corrientes. En el año 2012, se han detectado 47 casos caninos en Corrientes capital. En todo 2011 la cifra acumulada fue de 145 casos, representan solo capacidad diagnostica en un ambiente con presencia del vector desde el año 2008.

El vector se encuentra en dispersión activa, actualmente comprobada hasta el sur de la provincia de Corrientes, y hasta el norte y este de la provincia de Córdoba.

Situación en la Provincia de Misiones, total de casos: 92, 40 pediátricos y 52 adultos (mayo 2006-octubre 2012)(Fuente: Epidemiología Ministerio de Salud de la provincia de Misiones.)(fig 3)

Figura 3. Incidencia de la leishmaniasis visceral (LV) en el norte de Argentina y letalidad



Fuente: O.D. Salomón, Programa Nacional de Leishmaniosis Ministerio de Salud de la Nación

La LV se está dispersando a partir de focos de transmisión autóctona en Argentina. En nuestro país, el mayor número de casos de LV, se ha registrado en la pro-

vincia de Misiones. También se han registrado casos en las provincias de Corrientes, y Santiago del Estero, y en Formosa casos caninos autóctonos.(tabla 1)

Tabla 1. Distribución de los casos reportados de Leishmaniasis visceral humana en Argentina por provincia, localidad y año. Mayo 2006 - Marzo 2012

PROVINCIA-Localidad/Año	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012**	Total
MISIONES	2	14	17	18	15	11	2	79
Apostoles			2		1			3
Bonpland						1		1
Candelaria				1				1
Concepción de la sierra				2		1		3
San Javier				1	1			2
Garupá		1	2		1	2		6
Leandro N Alem			1	2				3
Corpus					1			1
Posadas	2	13	8	11	7	1	1	43
Obera			4			1	1	6
San Ignacio					1	3		4
San José						1		1
Eldorado						1		1
Villa Andrade					1			1
Santa Ana				1	2			3
CORRIENTES					5	2		8
Santo Tomé					4	1		5
Ituzaingó						1		1
Gobernador Virasoro					1			1
Corrientes							1	1
SALTA			1		1	1		3
Joaquin V. Gonzalez					1			1
Salta						1		1
Embarcación			1					1
SANTIAGO DEL ESTERO		3	1			1		5
Santiago del Estero			1					1
La Banda		3				1		4
*Sin definición			1	3	1	1		6
TOTAL ARGENTINA	2	17	20	21	22	16	3	101

Fuente: Gould et al, Rev. Medicina 2012

Tabla 2. Distribución de los casos reportados de Leishmaniasis visceral humana en Argentina, hasta la semana 25, años 2012-2013

Leishmaniasis visceral							
Casos Acumulados hasta la 25ª semana epidemiológica							
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2012 - 2013							
PROVINCIA	2012		2013		Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 CONF.	
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.			
Total Notificado CABA	0	0	0	0	0	0	
Buenos Aires	1	1	3	0	2	-1	
Córdoba	0	0	0	0	0	0	
Entre Ríos	1	0	0	0	-1	0	
Santa Fe	2	1	2	0	0	-1	
Centro	4	2	5	0	1	-2	
La Rioja	0	0	0	0	0	0	
Mendoza	0	0	0	0	0	0	
San Juan	0	0	0	0	0	0	
San Luis	0	0	0	0	0	0	
Cuyo	0	0	0	0	0	0	
Corrientes	7	0	2	0	-5	0	
Chaco	0	0	0	0	0	0	
Formosa	0	0	0	0	0	0	
Misiones	83	7	72	2	-13,2%	-5	
NEA	90	7	74	2	-17,7%	-5	
Catamarca	0	0	0	0	0	0	
Jujuy	0	0	0	0	0	0	
Salta	1	1	0	0	-1	-1	
Santiago del Estero	1	1	0	0	-1	-1	
Tucumán	0	0	0	0	0	0	
NOA	2	2	0	0	-2	-2	
Chubut	0	0	0	0	0	0	
La Pampa	0	0	0	0	0	0	
Neuquén	0	0	0	0	0	0	
Río Negro	0	0	0	0	0	0	
Santa Cruz	0	0	0	0	0	0	
Tierra del Fuego	0	0	0	0	0	0	
Sur	0	0	0	0	0	0	
Total PAIS ARGENTINA	96	11	79	2	-17,7%	-9	

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS -C2/SIVILA

d) Características de la enfermedad

Las leishmaniasis se consideran un problema creciente de salud pública en el mundo, debido al aumento de la cantidad de afectados como consecuencia de la mayor exposición de las personas a los vectores de la enfermedad. La LV es una zoonosis grave, potencialmente fatal, que aparece en forma epidémica, tanto en zonas urbanas como rurales. Por su alta letalidad es imprescindible diagnosticar y atender oportunamente a las personas enfermas para evitar casos graves o letales.

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades causadas por diferentes parásitos que pertenecen a la familia Tripanosomatidae, género *Leishmania*, transmitidas al ser humano por la picadura de distintas especies de insectos flebótomos. Estos flebótomos, que son los vectores de la enfermedad, son diferentes según la especie de *Leishmania*.

Estas enfermedades se caracterizan por comprometer la piel, mucosas y vísceras. Dicho compromiso dependerá fundamentalmente de la especie de *Leishmania*, pero también de la respuesta inmune del huésped entre otros factores.

La mayor exposición a los vectores se produce, en el caso de las leishmaniasis cutáneas en América, por cambios en las condiciones del ambiente (deforestación, cambios climáticos); en el caso de la LV urbana por tránsito, tráfico y patrones culturales del manejo de mascotas. En ambas por migraciones con urbanización rápida y desorganizada, que incluyen deficiencias en el saneamiento ambiental (disposición inadecuada de excretas y basura) y viviendas precarias, así como tendencias regionales a la tropicalización.

e) Agente etiológico, vector y reservorio

Los parásitos del género *Leishmania*, se transmiten al ser humano por la picadura de insectos flebótomos de 2 a 3 mm, que en América son del género *Lutzomyia*.

Existen más 500 especies de flebótomos, aunque son pocos los que transmiten leishmaniasis, y cada especie de *Leishmania* tiene una o pocas especies de flebótomos capaces de mantenerlas en el ciclo silvestre, y de ellas las antropofágicas son las que pueden transmitirla al hombre, que siempre es un huésped accidental de estas zoonosis (tabla3).

Los agentes causales de LV son:

Especies	Distribución geográfica
<i>Leishmania donovani</i>	India, China, Asia Sudoccidental, Etiopía, Kenya, Sudán.
<i>Leishmania infantum</i>	Costa del Mediterráneo europeo y africano. América Central y América del Sur

Tabla 3. Clasificación taxonómica de la Leishmaniasis

Género	Complejo	Especie	Distribución geográfica
<i>Leishmania</i> (<i>Leishmania</i>)	<i>Leishmania</i> <i>donovani</i>	<i>Leishmania donovani</i>	China, subcontinente indio, Etiopía, Sudán, Kenya, Irán, Arabia Saudita, Yemen
		<i>Leishmania infantum</i>	Albania, Argelia, Francia, Grecia, Italia, Marruecos, Portugal, España, Siria,

			Túnez, Turquía, Yemen
		<i>Leishmania chagasi</i>	Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guadalupe, Guatemala, Honduras, Martinica, México, Nicaragua, Paraguay, Surinam, Venezuela
		<i>Leishmania archibaldi</i>	India, Sudán, Etiopía, Líbano, Israel
	<i>Leishmania tropica</i>	<i>Leishmania tropica</i>	Afganistán, Argelia, Azerbaiyán, Grecia, Irán, Irak, Israel, Marruecos, Túnez, Turquía, Yemen
		<i>Leishmania aethiopica</i>	Etiopía, Kenya
		<i>Leishmania major</i>	Afganistán, Argelia, Chad, Irán, Irak, Israel, Libia, Mauritania, Marruecos, Siria, Sudán
	<i>Leishmania mexicana</i>	<i>Leishmania mexicana</i>	Belice, Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Ecuador, Guatemala, Honduras, México, Panamá, Venezuela
		<i>Leishmania amazonensis</i>	Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guayana Francesa, Panamá, Perú, Venezuela
		<i>Leishmania</i>	Venezuela

		<i>garnhami</i>	
<i>Leishmania</i> (<i>Viannia</i>)	<i>Leishmania</i> <i>guyanensis</i>	<i>Leishmania</i> <i>guyanensis</i>	Brasil, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa, Perú, Surinam, Venezuela
		<i>Leishmania</i> <i>panamensis</i>	Belice, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Honduras, Nicaragua, Panamá, Venezuela
		<i>Leishmania naiffi</i>	Brasil, Guayana Francesa, Ecuador, Perú
	<i>Leishmania</i> <i>braziliensis</i>	<i>Leishmania</i> <i>braziliensis</i>	Argentina, Belice, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, Honduras, Nicaragua
		<i>Leishmania</i> <i>peruviana</i>	Perú
		<i>Leishmania lainsoni</i>	Brasil, Bolivia, Perú

Fuente: Diagnóstico de la leishmaniasis: de la observación microscópica del parásito a la detección del ADN. Dr. C. Ana M. Montalvo. Adaptado de Antinori y *otros*, 2012.

En Argentina,

- Los vectores de *Leishmania braziliensis*, agente epidémico de la leishmaniasis cutánea, son principalmente *Lutzomyia neivai* y *Lutzomyia whitmani* (sólo en el noreste),
- El vector de *Leishmania infantum* (sinonimia *chagasi*), agente de la LV, es *Lutzomyia longipalpis*,

- Vectores de ambas son *Lutzomyia cortelezzii* y *Lutzomyia migonei* en situaciones no epidémicas, lo que aún requiere confirmación.

Comportamiento biológico del vector: *Lutzomyia spp*, es llamada en algunos lugares: torito, jején, plumita o carachai, etc.(fig 4)

Figura 4. *Lutzomyia longipalpis*



Fuente: WHO/TDR/Stammers

Las hembras depositan los huevos en número de 20 a 30, en suelo húmedo, base de troncos, espacios entre raíces, huecos en árboles donde se acumulan detritus, especialmente vegetales, que constituyen el alimento de las futuras larvas; en general la hembra grávida elige áreas forestales o de matorrales.

A pesar de ser terrestre necesitan estratos húmedos para sobrevivir, y completar su desarrollo, pues la desecación las mata. Uno o dos días antes de convertirse en pupa la larva del cuarto estadio, deja de alimentarse, busca un punto sólido de apoyo y cesa en sus movimientos. Los adultos emergen por una abertura en el dorso de la cutícula pupal.

La sobrevivencia de los adultos depende de múltiples factores, especialmente en las hembras, tales como la oportunidad de alimentación sanguínea, las condiciones más o

menos favorables de humedad y temperatura, etc., en general, para la mayoría de las especies es de 15 a 20 días, con valores extremos entre 7 y 90 días, aunque estos valores corresponden a pocas especies en laboratorio y estos parámetros en la naturaleza pueden ser mucho más amplios.

La actividad de los adultos es mayormente crepuscular o nocturna, tanto en ocasión de alimentarse de sangre (hembra) o de jugos vegetales azucarados (ambos sexos). Presentan un vuelo lento, silencioso, a tramos cortos, no alejándose mucho de los abrigos naturales, en varias especies se observa una mayor capacidad de vuelo especialmente las hembras que puedan alcanzar distancias desde 200 hasta 1000 metros de sus refugios, lo que está condicionado por la necesidad de alimentación sanguínea, situación a tenerse en cuenta a la hora de programar actividades de control, situación en la que se evalúa la probabilidad de vuelo, ya que las distancias mayores suelen ser excepcionales o ayudadas por el viento, con probabilidad muy baja de colonización.

Volviendo al agente etiológico, la *Leishmania* es un parásito sumamente exitoso, que ha evolucionado para vivir en el interior de las células de su hospedero vertebrado. Aún resalta más el hecho de que la célula preferentemente parasitada es el macrófago, que es precisamente una de las células del sistema inmune que está especializada en la eliminación de este tipo de organismos.

A través de los años, la evolución le ha permitido a la *Leishmania* desarrollar numerosas estrategias para lograr evadir los múltiples mecanismos que tiene el sistema inmune para eliminarla.

Los reservorios de las *Leishmania* son diferentes según la región y la especie de *Leishmania*; en América el reservorio principal de la LV urbana, es el **perro doméstico**

infectado (tenga o no síntomas), y en el ciclo rural del norte de América del Sur podrían estar involucrados también roedores y marsupiales.

La incidencia en los perros es siempre superior a la de los hombres y **usualmente la infección en perros precede a los brotes en humanos.**

En nuestro tiempo, las comunicaciones expeditas con todos los países vecinos, las emigraciones no controladas, el crecimiento caótico de áreas urbanas, el subdesarrollo socio económico de vastas regiones del territorio, mantienen niveles endémicos de las patologías transmitida por vectores.

f) Mecanismos de transmisión

La *Leishmania* tiene dos ciclos (fig 5):

- El silvestre en el que circula entre los reservorios naturales a través de las especies de vectores propias de la zona, y
- El doméstico en el que los vectores infectados pueden picar al hombre y a los animales domésticos.

El ciclo comienza cuando el flebótomo se alimenta de un animal infectado, ingiriendo glóbulos blancos (macrófagos) con parásitos (amastigotes) presentes en la piel.

El parásito puede existir en dos estadios morfológicos: el amastigote y el promastigote.

- El amastigote tiene forma redondeada, no tiene flagelo visible ni membrana ondulante, mide de 3 a 7 micras y es la forma intracelular que reside dentro de los macrófagos del hospedero en las vacuolas de monocitos y macrófagos. En 24 a 48 horas pasa a ser

- El promastigote que tiene la forma elongada y flagelada del parásito y mide de 10 a 20 micras. Esta es la forma que reside en el vector.

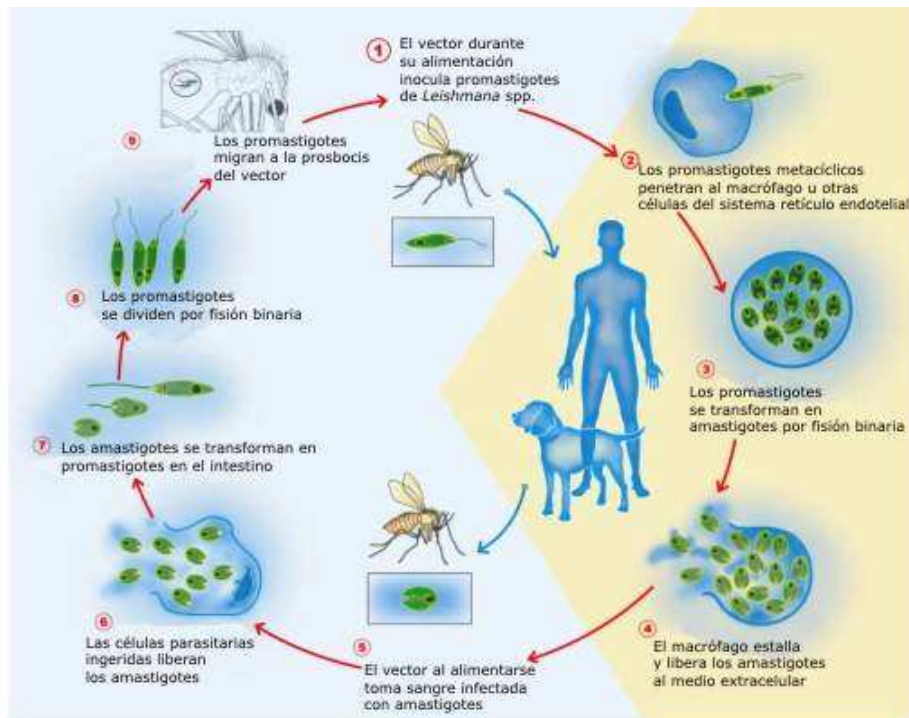
En el intestino medio del vector, el parásito sale de los macrófagos y se transforma en el promastigote procíclico que es la forma extracelular que se divide activamente y que se encuentra adherida a la pared intestinal.

Posteriormente, se transforma en el promastigote metacíclico que es la forma que no se multiplica ni se adhiere a la pared del intestino. De esta manera, es arrastrado hacia las piezas bucales del insecto. El insecto entonces se vuelve infectante para la próxima persona que sea picada. Este proceso demora entre 4 a 7 días, período que coincide con el tiempo aproximado en el cual el insecto necesita volver a alimentarse.

Cuando los vectores están excesivamente infectados, les resulta difícil alimentarse, por lo que realizan múltiples picaduras e inoculaciones, lo que aumenta la transmisión de la enfermedad.

Al picar al ser humano, le inyecta los promastigote metacíclicos que rápidamente invaden a los macrófagos residentes y se transforman en amastigote intracelulares. De esta manera, el ciclo continúa.

Figura 5. Ciclo de vida de *Leishmania* spp.



Fuente: Dibujo de la Licenciada Maylén Borrero

La enfermedad no se transmite de persona a persona, ni a través de objetos. Los humanos no transmiten la infección a los insectos. Hay formas antroponóticas en India y Sudán, los pacientes inmunocomprometidos tienen parásitos accesibles a vectores, y la transmisión vertical en humanos se presenta. Los humanos tienen una muy baja capacidad como reservorio, frente a los reservorios primarios, la probabilidad de ceder parásitos al vector es muy baja en América y asociada a casos especiales (inmunosupresión, transmisión vertical), de muy poco peso epidemiológico.

g) Factores de riesgo

Los perros infectados, con o sin manifestaciones clínicas, son el principal reservorio urbano y transmisor de la enfermedad al humano. Las altas tasas reproductivas en la población de perros y el creciente abandono de éstos, junto a la adaptación al ámbito urbano y dispersión del vector, han contribuido a que, en los últimos años, su incidencia, letalidad y dispersión geográfica en nuestro país haya aumentado de manera preocupante y se observe un cambio en la epidemiología de la enfermedad que se ha instalado en áreas urbanas y periurbanas.

El déficit nutricional proteico-energético, de hierro, vitamina A, y zinc, aumentan el riesgo para que la enfermedad progrese y se manifieste clínicamente. Recientes experimentos sobre el déficit proteico-energético, de hierro y zinc, en ratones, sugieren que tal carencia produciría una falla funcional de la barrera en el ganglio linfático, lo que incrementaría la visceralización precoz del parásito.

Según informes recientes de Brasil, el diagnóstico más allá de los 60 días es factor de riesgo de mortalidad. Los estudios realizados demuestran las oportunidades perdidas en el diagnóstico de esta patología.

También es un factor de riesgo de complicaciones y mortalidad la mediana de edad en niños (12,5 meses) y en adultos (45,7 años), según un estudio realizado en Brasil de factores de riesgo de morbilidad. Un factor predictivo de mortalidad en adultos es el antecedente de etilismo y desnutrición.

h) Cuadro clínico

En la lesión de puerta de entrada del parásito hay histiocitos con amastigotes en su interior, y los ganglios regionales suelen estar aumentados de tamaño y con parásitos.

El período de incubación para la LV varía de 10 días a 24 meses, con una media de 2-4 meses, pero puede extenderse hasta varios años. Sin tratamiento, este cuadro lleva a la muerte en 1-2 años luego de la aparición de los síntomas.

Luego del período de incubación, la infección puede evolucionar a las siguientes formas clínicas, que se describen a continuación: **asintomática, oligosintomática o subclínica y sintomática.**

- **Forma asintomática:** Esta forma, que no presenta sintomatología solo se diagnostica por la presencia de serología positiva. **En estos pacientes asintomáticos con serología positiva no debe realizarse tratamiento. Se desaconseja el estudio serológico sistemático en pacientes que no cumplen con los criterios de caso sospechoso.**
- **Forma oligosintomática o subclínica:** es frecuente en zonas endémicas. Se caracteriza por un cuadro de síndrome febril prolongado acompañado de síntomas inespecíficos como adinamia, tos seca, diarrea y leve agrandamiento del hígado y bazo. El 70% resolverán el cuadro dentro de los 3 a 6 meses. El 30% restante evolucionará a un kala-azar clásico en un período de 2 a 15 meses.
- **Forma sintomática:** se puede presentar como:
 - **Forma aguda:** Se caracteriza por fiebre alta, similar a un cuadro séptico, alteraciones hematológicas, y agrandamiento del hígado y del bazo. En general el estado general del paciente es bueno.
 - **Forma clásica o kala-azar:** La fiebre se torna persistente y ondulante. Hay hepato-esplenomegalia masiva: la esplenomegalia puede llegar hasta la fosa iliaca derecha, y como consecuencia presentarse una distensión importante del

abdomen. Además se presentan adenopatías generalizadas, signos de sangrado (epistaxis, hemorragia gingival), anorexia, pérdida de peso, caquexia, debilidad progresiva, y signos de desnutrición calórico-proteica como edemas y ascitis. Hay alteraciones en la piel, que puede ser grisácea, oscura o pálida, reseca y escamosa, y en el pelo que aparece adelgazado.

En los niños (el 90% de los casos ocurre en menores de 10 años), la LV puede aparecer de manera súbita con vómitos, diarrea, fiebre y tos. También puede presentarse con una forma clínica conocida como síndrome hemofagocítico caracterizada por la presencia de fiebre, hepato-esplenomegalia, pancitopenia y coagulopatía con proliferación histiocítica benigna generalizada y hemofagocitosis en bazo, médula ósea, ganglios linfáticos e hígado asociado en ocasiones a hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia.

El riesgo de desarrollar enfermedad sintomática es mayor en pacientes con desnutrición, coinfección con VIH, y en los niños inmunocomprometidos.

En áreas endémicas la presencia de fiebre y esplenomegalia debe hacer sospechar la presencia de leishmaniasis visceral. (Áreas endémicas de Argentina ver en Figura 3).

Se debe sospechar LV en todo paciente que provenga de un área endémica y presente fiebre de más de dos semanas de duración con o sin otras manifestaciones clínicas como hepato-esplenomegalia, distensión abdominal, adenopatías generalizadas, signos de sangrado, edemas, ascitis, anorexia, pérdida de peso, caquexia, debilidad progresiva, alteraciones en la piel y el pelo.

Las complicaciones infecciosas y las hemorragias son las principales causas de mortalidad. Se han establecido períodos de enfermedad de 2 a 8 meses en promedio, y

de no implementarse tratamiento específico, se puede producir la muerte en forma secundaria a la caquexia, agravada por la sobreinfección bacteriana o por un síndrome hemorrágico, en 1 ó 2 años luego de la aparición de los síntomas.

En alrededor de un 10% de los pacientes con LV co-infectados con VIH, se presentan manifestaciones atípicas, con afectación gastrointestinal frecuente, manifestada por síntomas esofágicos, epigastralgia, diarrea, tenesmo rectal o sin ninguna manifestación, pero con biopsias donde se hallan *Leishmanias*.

Se deberán identificar los casos a través del diagnóstico precoz por qué no se sabe quiénes evolucionarán, a las formas graves y quiénes no.

Caso sospechoso: Se define como toda persona que proviene de un área endémica o de otra donde esté ocurriendo un brote, y presenta alguno de estos síntomas:

- *Fiebre de más de 2 semanas de duración (síndrome febril prolongado)*
- *Esplenomegalia*
- *Hepatomegalia*
- *Adenomegalia*
- *Anemia*
- *Pérdida de peso*

Caso confirmado: Toda persona que presenta signos clínicos con confirmación parasitológica o serológica.

h.1. Modalidad de vigilancia y notificación

Las leishmaniasis visceral humana y canina son de denuncia obligatoria por el médico, el veterinario y el laboratorista (Ley Nacional 15.465/1960, Decreto PE 3.640/1964, Ley de Policía Sanitaria 3.959/1900, Decreto 27.342/44 y resolución SENASA 422/2003).

Se deben notificar obligatoriamente e inmediatamente, los casos sospechosos de LV, en la modalidad individual, en el módulo planillas C2 y por L2, del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud.

La notificación incluye los siguientes datos:

- Apellido y nombre del paciente
- Sexo
- Edad

Figura 6. Ficha de notificación de caso sospechoso de Leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral.



**Ministerio de Salud
PRESIDENCIA DE LA NACION**

**FICHA DE INVESTIGACION DE CASOS
DE LEISHMANIASIS CUTANEA
MUCOSA/VISCERAL**

LE

Definición de caso
Caso sospechoso leishmaniasis cutánea: Persona de cualquier edad y sexo que presenta lesiones cutáneas en forma de pápulas, únicas o múltiples, indoloras, redondas u ovaladas, de más de dos semanas de duración, y no causadas por un traumatismo, con antecedentes epidemiológicos (que resida o haya viajado a área endémica, o con transmisión activa de leishmaniasis o con presencia de vector).
Caso sospechoso leishmaniasis mucosa: Persona de cualquier edad y sexo que presenta lesiones inflamatorias infiltrativas de mucosa nasal, bucofaringea y/o laringea, con o sin antecedentes de primoinfección cutánea, con antecedentes epidemiológicos (que resida o haya viajado a área endémica, o con transmisión activa de leishmaniasis o con presencia de vector).
Caso sospechoso leishmaniasis visceral: Persona de cualquier edad y sexo que presenta fiebre de más de 2 semanas de duración, con o sin otras manifestaciones clínicas, que proviene de un área endémica, con riesgo de transmisión o de otra donde esté ocurriendo un brote.

1. DATOS DEL DECLARANTE

Provincia: _____ Departamento: _____ Localidad: _____
 Establecimiento Notificante: _____ Fecha de Notificación: ____/____/____
 Apellido y Nombre del Profesional: _____
 Tel.: _____ Fax: _____ e-mail: _____

2. IDENTIFICACION DEL PACIENTE

Apellido y nombres: _____
 Fecha de nacimiento ____/____/____ Edad: _____ Sexo: M ☐ F ☐ DNI: _____
 Domicilio actual: _____ Tel. propio o vecino: _____
 Referencia de ubicación domicilio: _____ Localidad: _____
 Urbano ☐ Rural ☐ Departamento: _____ Provincia: _____

3. DATOS CLINICOS

Fecha de inicio de la fiebre: ____/____/____ Fecha de la consulta: ____/____/____

	Si	No	Ign.		Si	No	Ign.		Si	No	Ign.
Fiebre (..... 38° C)				Piel grisácea oscura pálida				Lesión cutánea única			
Fatiga				Edemas				Lesión cutánea múltiple			
Debilidad				Piel escamosa				Cicatriz de primoinfección			
Pérdida de apetito				Petequias				Lesión de mucosa nasal			
Pérdida de peso				Adelgazamiento del cabello				Lesión bucofaringea			
Vómitos				Hepatomegalia				Lesión laringea			
Diarrea				Esplenomegalia							
Tos seca				Adenomegalia							

Duración de la fiebre: _____ **Características de la fiebre:** Diurna () nocturna ()
En caso de una o más lesiones cutáneas, indique el/los lugar/es anatómicos: _____
Fecha de aparición de la primer lesión: ____/____/____



4. DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Viajes en los últimos 30 días

Lugar	Fechas

Actividades desarrolladas

Lugar	Fechas

Trabajo/actividad laboral: _____ Lugar de trabajo: _____

Actividades de recreación (pesca, caza, etc.): _____ Fecha de la última actividad: ____/____/____

¿Tiene perros? Si ☐ No ☐

Perro	Nombre	Edad aprox.	¿Nació en su casa?	Origen

¿Ha notado en los animales algunos de los siguientes signos?

Nombre del animal	Pierde el pelo (fecha aprox.)	Adelgazamiento (fecha aprox.)	Úlceras (fecha aprox.)	Poco activo

Si alguna respuesta es SI, ¿Consultó al veterinario? Si ☐ No ☐

Nombre del profesional	Dirección	Fecha aproximada	Diagnóstico

Observaciones: _____

Características del peridomicilio: ¿Posee alrededor de su vivienda...?

	SI	NO	Distancia de la casa (en metros)	Nº de animales
Gallinero				
Corral				
Chiquero				
Monte				
Río, lago o laguna				
Canal o zanja				



SOSPECHA CLINICA EPIDEMIOLOGICA			
Leishmaniasis cutánea ☐ Leishmaniasis mucosa ☐ Leishmaniasis visceral ☐			
5. DATOS DE LABORATORIO			
1. Tipo de muestra: _____	Fecha: ____/____/____	Resultado: _____	Método: _____
2. Tipo de muestra: _____	Fecha: ____/____/____	Resultado: _____	Método: _____
3. Tipo de muestra: _____	Fecha: ____/____/____	Resultado: _____	Método: _____
4. Tipo de muestra: _____	Fecha: ____/____/____	Resultado: _____	Método: _____
Tipos de muestra: suero, sangre, heces, hisopado nasal, hisopado faríngeo, LCR, cerebro, biopsia, esputo, otros			
6. ACCIONES DE CONTROL Y PREVENCION			
Tratamiento indicado al paciente: _____			
Droga utilizada para el tratamiento: _____		Cantidad utilizada (Dosis): _____	
Identificación de contactos o expuestos: Si ☐ No ☐		Nº de contactos o expuestos identificados: _____	
Nº de contactos positivos: _____			
Bloqueo con insecticidas, rodenticidas, etc.: Si ☐ No ☐		Nº de viviendas controladas: _____	
Sitios de riesgo controlados (basurales, cementerios, etc.): Si ☐ No ☐		¿Cuales?: _____	
Insecticida/rodenticida/biocida utilizado: _____		Cantidad aplicada: _____	
7. EVOLUCION Y CLASIFICACION DEL CASO			
Paciente Hospitalizado: Si ☐ No ☐ Se ignora ☐		Fecha hospitalización: ____/____/____	
Condición del alta: _____		Fecha del alta: ____/____/____	
		Fecha de defunción: ____/____/____	
Clasificación final: _____		Fecha: ____/____/____	
(Leishmaniasis visceral, visceralización de leishmaniasis cutánea, leishmaniasis cutánea, leishmaniasis mucosa)			

Fecha ____/____/____

Firma y Sello Médico

Fuente: Manual de normas y procedimientos de vigilancia y control de enfermedades de notificación obligatoria. Ministerio de Salud Pública y Acción Social de la Nación, 2007.

Los **casos sospechosos** se deben notificar inmediatamente a la Dirección de Epidemiología local correspondiente a cada provincia y del Ministerio de Salud de la Nación. Se realiza mediante el llenado de la ficha correspondiente y su envío por fax o mail.

Existe en nuestro país un Programa Nacional de Leishmaniasis (PNL), creado por Resolución Nº 36/1999. El mismo establece las normas para su prevención y atención. Distribuye los reactivos para su diagnóstico y las drogas necesarias para su tratamiento. Capacita. Investiga los focos epidémicos. Realiza reuniones bianuales con todos los referentes provinciales, para consenso, normativas y confección de manuales. También hay reuniones periódicas del programa para revisar evidencia y hacer recomendaciones (en el año 2012 se efectuaron reuniones de tratamiento (Medellín) y de vigilancia vectorial (Rio de Janeiro).

h.2. Signos de alerta

Los casos sospechosos de LV, deben ser evaluados para identificar la presencia o no de determinados signos clínicos o condiciones, que definen el tratamiento hospitalario del paciente en forma precoz para disminuir su mortalidad.

SIGNOS DE ALERTA

- **Edad menor de 1 año**
- **Adultos de entre 50 y 65 años**
- **Recidiva de la enfermedad**
- **Presencia de diarrea o vómitos**
- **Edema localizado**
- **Signos de sobreinfección bacteriana**

- **Fiebre de más de 60 días**

También deberán evaluarse la presencia o no de los **signos de gravedad**, para determinar que pacientes con LV, puedan requerir la internación en la Unidad de Cuidados Intensivos.

- **SIGNOS DE GRAVEDAD**

- **Edad menor a 6 meses o mayor a 65 años.**
- **Desnutrición grave.**
- **Presencia de comorbilidades.**
- **Presencia de ictericia.**
- **Manifestaciones hemorrágicas (excepto epistaxis).**
- **Edemas generalizados.**
- **Signos de toxemia: Letargia, mala perfusión periférica, cianosis, taquicardia o bradicardia, hipoventilación o hiperventilación o inestabilidad hemodinámica.**

En un estudio retrospectivo de cohortes realizado en Recife, Brasil, analizaron las historias clínicas de 546 pacientes pediátricos menores de 15 años, admitidos en el Instituto de Medicina Integral Profesor Fernando Figueira, entre mayo de 1996 y Junio de 2006, con el objeto de identificar los factores de riesgo de muerte por LV. Revisaron los antecedentes, el examen físico, y los exámenes sanguíneos. Encontraron que la presencia de taquipnea, disnea, ictericia, sangrado de mucosas y las sobreinfecciones bacterianas, incrementaron el riesgo de muerte en tres a cuatro veces. La presencia de neutropenia y trombocitopenia severa, aumentarían el riesgo de muerte en tres y 12 veces, respectivamente. En pacientes de alto riesgo el tratamiento antibiótico precoz, la

administración de transfusiones de productos sanguíneos según requerimientos y la rápida derivación a centros de mayor complejidad son medidas de impacto en la reducción de la morbilidad.

I) Métodos diagnósticos

i.1. Exámenes complementarios en la leishmaniasis visceral

Es fundamental la realización del hemograma ante sospecha de LV se puede observar una más series comprometidas. La anemia habitualmente es de tipo normocítica-normocrómica, la leucopenia puede estar acompañada de neutropenia y trombocitopenia

El resto de los exámenes complementarios que deben solicitarse son: coagulograma, proteínas totales, albúmina, urea, creatinina y hepatograma.

Las infecciones son una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad por lo que, ante la sospecha clínica, deben realizarse cultivos de sangre y orina y radiografía de tórax para descartar la presencia de dichos cuadros.

Se deberá realizar serología para Chagas y prueba para descartar HIV en todos los pacientes con sospecha de LV, por la posibilidad de la presencia de coinfecciones que dificulten la respuesta al tratamiento.

i.2. Métodos de diagnóstico indirecto

Son los métodos inmunológicos, y se basan en la detección de la respuesta inmune celular o humoral, por anticuerpos específicos.(fig 7 y 8)

Diagnóstico serológico

Se realiza mediante serología ELISA-rK 39 (también disponible en tiras de inmunocromatografía). A cada provincia se le envían las tiras reactivas de rK 39 cuando el profesional referente lo solicita. Se trata de antígenos recombinantes que se expresan en todas las especies de *Leishmania* causantes de la forma visceral. Muestra una alta tasa de sensibilidad varía del 88-96%, y de especificidad, 96-100%. En adultos inmunocompetentes los títulos de anticuerpos detectables son generalmente altos en la fase aguda. No así en pacientes inmunocomprometidos (VIH, o en tratamiento inmunosupresor por enfermedades oncológicas u otras) o niños de corta edad, en los que los títulos pueden incluso ser negativos.

La serología tiene como limitante la incapacidad de diferenciar entre enfermedad activa e infección asintomática; la reactividad serológica se mantiene por años, no siendo de utilidad en las recaídas. Además los pacientes asintomáticos provenientes de regiones endémicas pueden tener reactividad serológica, pero no requieren tratamiento.

La seronegatividad en pacientes co-infectados con el VIH es de 43%, frente a una sensibilidad del 87-93% en individuos inmunocompetentes.

Si bien en situación epidemiológica de brote se puede instaurar el tratamiento con clínica compatible y serología reactiva para LV, es aconsejable remitir muestras tisulares para la visualización de amastigotes o la detección de ADN parasitario.

No se recomienda la utilización de técnicas diagnósticas en individuos asintomáticos. La presencia de serología reactiva sin sintomatología clínica no justifica el tratamiento.

La intradermorreacción de Montenegro, se utiliza en leishmaniasis tegumentaria

principalmente. Es una prueba de hipersensibilidad tardía que consiste en la inoculación de extractos parasitarios en la piel. Generalmente empieza a hacerse positiva hacia la cuarta semana después de la exposición al parásito. La lectura se realiza a las 48-72 horas de la aplicación midiendo el diámetro de la induración. Se considera POSITIVA, cuando uno de los dos diámetros de la tumefacción es igual o mayor a 5mm. Esta prueba es semejante a la tuberculina usada para el diagnóstico de tuberculosis. No es considerada una herramienta útil para el diagnóstico.

i.3. Diagnóstico parasitológico

Los métodos parasitológicos son el “*gold estándar*”. La visualización directa de amastigotes en frotis de tejidos, su desarrollo en medios *in vitro* o *in vivo*, o la detección de ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permiten un diagnóstico conclusivo. El aspirado de médula ósea es el método más utilizado (punción esternal en adultos y de cresta ilíaca en niños).

El frotis es un método adecuado, simple de implementar para el diagnóstico de rutina y posee una alta especificidad, pero la sensibilidad varía según el entrenamiento y calidad del procedimiento del evaluador y del material a analizar (bazo 93-99%, médula ósea 53-86%).

Un resultado positivo por frotis confirma un caso de leishmaniasis (especificidad 100%).

El frotis se tiñe por lo general con Giemsa al 2% o May-Grunwald al 50%, Giemsa al 10%; este último destaca más los amastigotes (núcleo y quinetooplasto).

Se recomienda el examen directo como método de elección para el diagnóstico

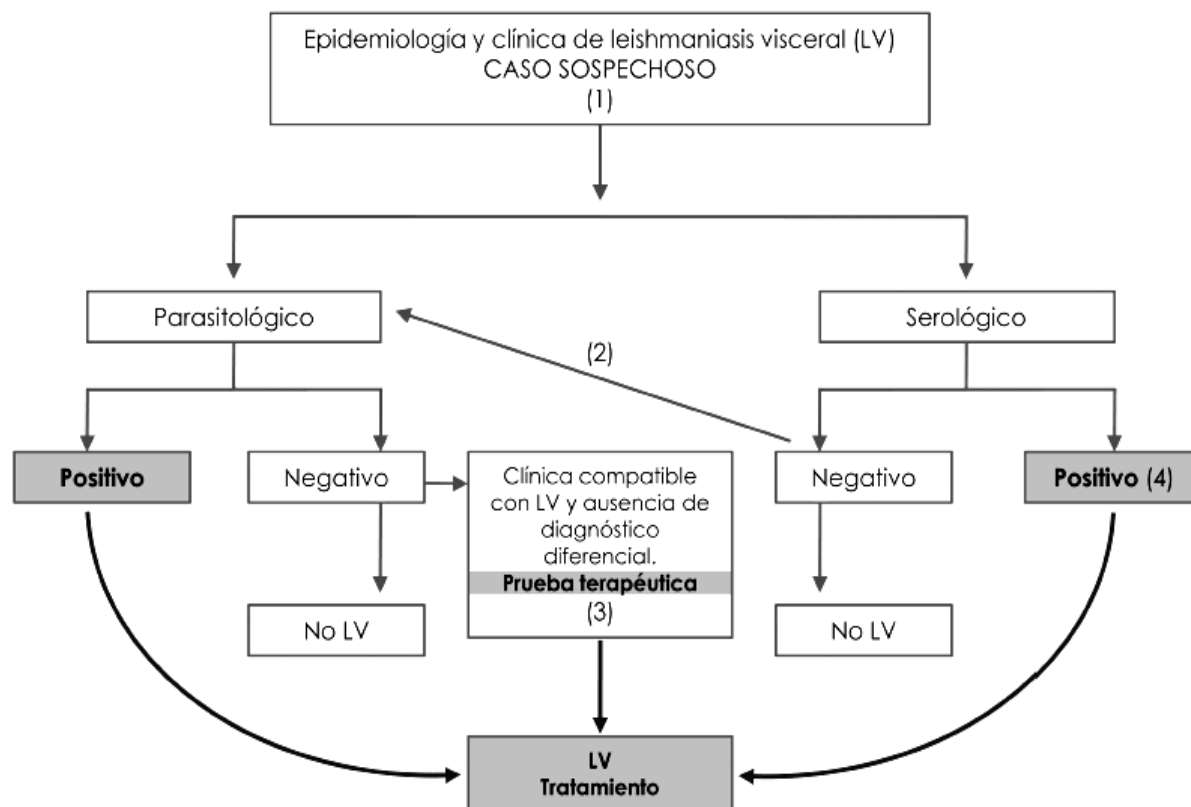
de rutina por su practicidad, bajo costo y mínimo requerimiento de infraestructura.

Con el material recogido se realizan frotis, cultivo e inoculación de animales de laboratorio como hámsters y ratones, esto último reservado para el centro de referencia en nuestro país: el Instituto Nacional de Parasitología “Dr. Mario Fatała Chabén”.

El método de la **PCR** es otro recurso diagnóstico con una sensibilidad cercana al 98%. En nuestro país se realiza en diferentes centros. Es útil para el diagnóstico y para la tipificación de las cepas circulantes. La detección de ADN del parásito en aspirados de médula ósea es más sensible que el examen microscópico. Las muestras a procesar pueden ser: biopsias de lesiones, aspirados de ganglios linfáticos, punciones de médula ósea (PAMO), extendidos de frotis teñidos con Giemsa, cultivos de parásitos y órganos de animales infectados.

Se recomienda en todo paciente con epidemiología y clínica para leishmaniasis visceral realizar siempre métodos de diagnóstico parasitológicos y serológicos para el diagnóstico de certeza, habiendo descartado los diferentes diagnósticos diferenciales. (Ver Figuras 7 y 8).

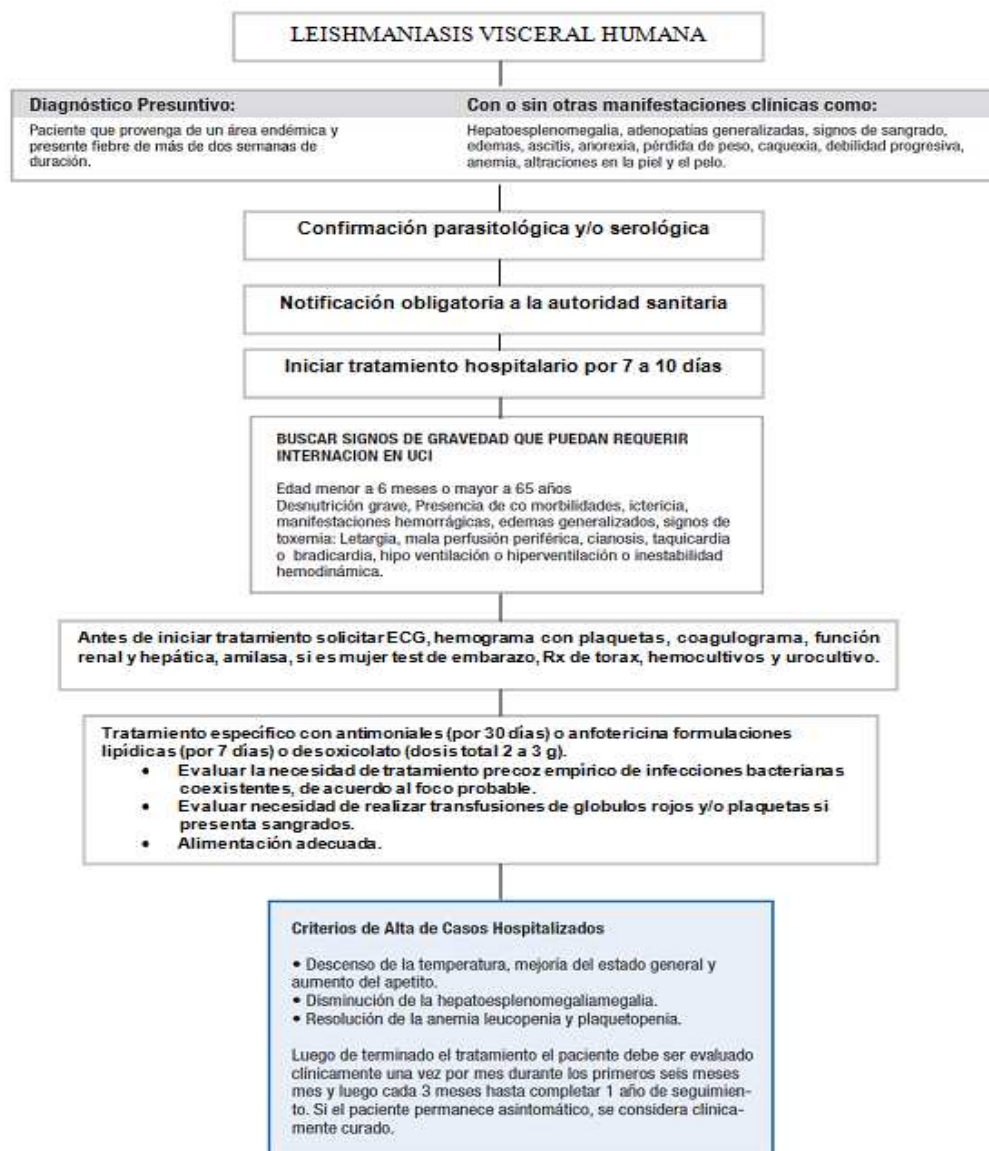
Figura 7. Algoritmo de diagnóstico ante casos sospechosos de LV humana.



1. De ser factible todo paciente con sospecha clínica y nexo epidemiológico debe ser estudiado por métodos serológicos y parasitológicos.
2. En pacientes inmunocomprometidos, la serología tiene una baja sensibilidad (pacientes trasplantados o infectados con VIH). En estos pacientes el diagnóstico parasitológico es el indicado.
3. La prueba terapéutica puede realizarse en aquellos pacientes con clínica compatible con leishmaniasis visceral y en ausencia de diagnósticos diferenciales.
4. En situación de brote, en casos graves con epidemiología, cuadro clínico sospechoso y rK39 reactiva, se puede administrar tratamiento específico.

Fuente: Salomón OD, Mastrángelo AV, Santini MS, Ruvinsky S, Orduna T, Sinagra A, Luna C, Riarte A, Casas N, Amiotti P. Leishmaniasis visceral: senderos que confluyen, se bifurcan. Salud Colectiva. 2012;8(Supl 1):S49-S63

Figura 8. Algoritmo de diagnóstico y manejo de los casos de LV.



Fuente: Producción propia adaptado de: Enfermedades infecciosas | leishmaniasis visceral. GUIA PARA EL EQUIPO DE SALUD. Nro. 5. Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación. Marzo/2010.

j) Diagnósticos diferenciales

La LV debe considerarse entre los diagnósticos diferenciales de todo síndrome febril prolongado con esplenomegalia. Las entidades a considerar incluyen:

Enfermedades Infecciosas	Enfermedades No Infecciosas
Fiebre tifoidea	Neoplasias hematológicas (leucemia mieloide crónica, linfomas, leucemias (LLA))
Paludismo	Anemias hemolíticas
Endocarditis bacteriana	Hepatitis crónica con cirrosis y otras hepatopatías
TBC con compromiso del bazo	Sarcoidosis
Chagas agudo	Enfermedades por depósito
HIV	Síndrome hemofagocítico primario
Toxoplasmosis aguda	
Síndrome mononucleosiforme	
Micosis profundas endémicas	
Sepsis	
Salmonelosis	
Histoplasmosis	

k) Tratamiento

Se sugiere que en los primeros 7 días del tratamiento, se realicen controles clínicos estrictos con hospitalización del paciente.

El tratamiento temprano es beneficioso para el paciente y la comunidad. Los pacientes que presenten los signos de alarma o de gravedad mencionados en el cuadro, tendrán un mayor riesgo de muerte en forma secundaria a la toxicidad del tratamiento o las complicaciones de la enfermedad.

Signos de alerta <u>INTERNACIÓN EN SALA</u> <u>GENERAL</u>	Signos de gravedad <u>EVALUAR NECESIDAD DE INTERNACIÓN EN</u> <u>SALA DE CUIDADOS INTENSIVOS</u>
Edad menor a 1 año o adultos de entre 50 y 65 años. Recidiva de la enfermedad. Presencia de diarrea o vómitos. Edemas localizados Signos de sobreinfección bacteriana. Fiebre de más de 60 días de evolución.	Edad menor a 6 meses o mayor a 65 años. Desnutrición grave. Presencia de comorbilidades. Presencia de ictericia. Manifestaciones hemorrágicas. Edemas generalizados. Signos de toxemia: letargia, mala perfusión periférica, cianosis, taquicardia o bradicardia, hipoventilación o hiperventilación o inestabilidad hemodinámica.

Los pacientes que presenten fiebre de más de 21 días, hipotermia, hemorragias, hemoglobina menor a 5,5, albúmina menor a 3, ERS menor a 25mm, o tiempo de evolución entre la aparición de los síntomas y la primera consulta mayor de 56 días, son aquellos que con mayor frecuencia tendrán una evolución de mayor gravedad de la enfermedad.

El tratamiento hospitalario incluye el tratamiento específico para la *Leishmania* y medidas de soporte tales como manejo hidroelectrolítico, antitérmicos, y el tratamiento de

las condiciones coexistentes como infecciones sobreagregadas (bacterianas, virales, o micóticas). Se deberá también tratar la anemia y la malnutrición.

Mientras el paciente se encuentre internado se deben controlar la aparición de efectos adversos de la medicación, así como la aparición de sobreinfecciones agregadas o de hemorragias.

El tratamiento incluye el tratamiento farmacológico y el sintomático y de las complicaciones de la enfermedad.

Tratamiento farmacológico recomendaciones según evidencia (GRADE)

El tratamiento de Leishmaniasis en la Argentina, está normatizado con el esquema terapéutico, sugerido por la OMS y es suministrado por el Estado Nacional.

Se recomienda la internación, durante los primeros 7 días a 10 días, para seguimiento clínico: controlar la aparición de efectos adversos de la medicación, así como la aparición de sobreinfecciones y sangrados.

El tratamiento hospitalario, incluye el tratamiento específico de *Leishmania* y medidas de soporte, nutricional, manejo hidroelectrolítico, antitérmico y tratamiento de las condiciones coexistentes.

Se consideran de elección en el tratamiento de la LV a los antimoniales pentavalentes. La Anfotericina B liposomal o Anfotericina desoxicolato son drogas alternativas. (Recomendación fuerte).

Antimoniales pentavalentes: estibogluconato sódico y antimoniato de meglumina, han sido los medicamentos estándares de primera línea, en la mayoría de las partes del mundo (con tasa de curación global > 90%) (Recomendación fuerte).

Antimoniato de Meglumina (Glucantime®): la dosis es de 20mg/kg /día, dosis medicamento base, máximo de 850 mg/día, durante 30 días vía intramuscular profunda, en una o dos aplicaciones diaria, o en forma endovenosa (según presentación en el país), en infusión lenta en 5 a 10 minutos.

Se debe solicitar: hemograma, plaquetas, urea, creatinina, hepatograma, amilasa pancreática y electrocardiograma previo al inicio del tratamiento y luego cada 10 días hasta su finalización.

En mujeres de edad fértil, se debe solicitar test de embarazo.

Está contraindicada, en el embarazo, en pacientes con insuficiencia renal, con antecedentes de trasplante renal, en pacientes que presentan intervalo QT prolongado, utilicen betabloqueantes o en tratamiento por arritmias cardíacas.

Efectos secundarios: si bien el tratamiento suele ser muy bien tolerado pueden presentarse efectos adversos leves como: fiebre, tos, artromialgias rash, dolor en el sitio de aplicación, pérdida de apetito, náuseas o graves como: toxicidad cardíaca, renal, pancreática o hepática que obligan a la interrupción del tratamiento.

Estibogluconato de Sodio (Pentostam®): la dosis es de 20 mg/kg/día, dosis medicamento base, (850 mg como máximo) durante 30 días, en inyección intramuscular o intravenosa.

Precauciones: insuficiencia hepática; embarazo; las inyecciones intravenosas se deben administrar lentamente durante 5 min (para reducir el riesgo de trombosis local) y se suspenden en caso de tos o dolor retrosternal; controlar el ECG antes y durante el tratamiento; cardiopatía (retirar si ocurren trastornos de la conducción);

Contraindicaciones: insuficiencia renal importante; lactancia.

Efectos adversos: anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea; cambios del ECG; tos; cefalea, letargia, artralgia, mialgias; *rara vez*, ictericia, rubefacción, epistaxis o sangrado de las encías, dolor subesternal, vértigo, fiebre, sudoración y erupción; también se han descrito pancreatitis y anafilaxia; dolor y trombosis con la administración intravenosa, dolor con la inyección intramuscular.

Estimación de la dosis. Presentación farmacológica.

A. **Antimoniato de meglumina:** * 1 ml= 85 mg de antimonio pentavalente (base),
425 mg

/ampolla de 5 ml.

* 1 ml= 300 mg antimoniato de meglumina, 1500
mg/ampolla de 5 ml.

B. **Estibogluconato sódico:** * 1 ml= 100 mg de antimonio pentavalente (base),
500 mg

/ampolla de 5 ml.

* 1 ml= 300 mg antimoniato de meglumina, 1500
mg/ampolla de 5 ml.

En caso de toxicidad grave o de no lograrse respuesta clínica a los 10 días de iniciado el tratamiento con antimoniales pentavalentes, se deberá evaluar la posibilidad de utilizar otras drogas como ser Anfotericina desoxicolato o anfotericina de formulación lipídica (Anfotericina liposomal o Anfotericina complejo lipídico)

La **Anfotericina B liposomal** (Recomendación fuerte): *Las formulaciones lipídicas de anfotericina: la dosis total requerida para el tratamiento de LV, varía según la región. En la India y en Europa, las tres formulaciones son eficaces. La anfotericina B liposomal es la más ampliamente utilizada en la LV. En estudios realizados en el sur de Europa esta droga tiene tasas de curación del 90-98% (*L. infantum*) y es el tratamiento de referencia para la LV en la práctica clínica en la región mediterránea. En la India (*L. donovani*), una dosis total de 10 mg / kg resulta en una tasa de curación de > 95% sin embargo en nuestro medio no hay evidencia disponible de la eficacia de estos tratamientos con megadosis en una administración única.*

La dosis recomendada en nuestro país de **Anfotericina B** (liposomal o complejo lipídico) son de 3 a 5 mg/kg/día durante 7 días. Dosis (Dosis total entre 20 y 40 mg/kg)

Las formulaciones de Anfotericina asociada a lípidos, tienen menos efectos adversos, presentando una reducción de más de 50% de nefrotoxicidad. Es un tratamiento altamente recomendable por su menor duración, acortando la internación, mejor tolerancia con menores efectos adversos y toxicidad, aunque la limitante es su mayor costo.

Tabla 4. Precio del tratamiento de LV (enero 2010)

Price per visceral leishmaniasis treatment (January 2010)

Compound	Treatment regimen	Drug cost in US\$ ^a
L-Amb 10 mg/kg	1 day	126
* mb 20 mg/kg	2-4 days	252
Amphotericin B deoxycholate 1 mg/kg (alternating days)	30 days	20
MF 100 mg/day	28 days	65 - 150
PM 15 mg/kg/day	21 days	15
SSG 20 mg/kg/day	30 days	55,8
MA 20 mg/kg/day	30 days	59,3
L-Amb 5 mg/kg + MF 100 mg/day	8 days	88,2 – 109,5
L-Amb 5 mg/kg + PM 15 mg/kg/day	11 days	79
MF 100 mg/day + PM 15 mg/kg/day	10 days	30,2 – 60,7
(SSG 20 mg + PM 15 mg)/kg/day	17 days	44

^a For a patient weighing 35 kg. Calculations for SSG and MF based on exchange rate of € 1 = US\$ 1.41 (28 January 2010). Price range of miltefosine depends on order volume.

L-Amb=liposomal amphotericin B, MF=miltefosine, PM=paromomycin, SSG=sodium stibogluconate, MA=meglumine antimoniate

* El tratamiento con monodosis de Anfotericina liposomal a 10mg/Kg no está recomendado en nuestro país.

Fuente: World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010, pág. 186.

Desde el año 2009 el Programa Nacional de LV del Ministerio de Salud provee la anfotericina en formulaciones lipídicas reservando su indicación para las siguientes situaciones clínicas:

- Edad menor de 1 año ó mayor a 65 años.
- Fallo renal establecido

- Co-morbilidades (Trasplante renal, paciente monorreño, diabetes mellitus, HIV, Cardiopatía grado III-IV)
- Embarazo
- Reacciones adversas severas a la Anfotericina desoxicolato y /o a antimoniales pentavalentes
- Síndrome Hemofagocítico
- Sepsis

Anfotericina B desoxicolato:

Anfotericina B desoxicolato administrada una vez por día por infusión intravenosa en 5% de dextrosa durante 4 horas a una dosis de 1 mg/kg/día durante 3 semanas demostró efectividad mayor al 95% (recomendación fuerte), siendo su efectividad similar a las drogas previamente mencionadas.

La dosis recomendada es: 1 mg/kg/día vía de administración: EV (Dosis total: 2-3 g). Efectos adversos: flebitis, náuseas, vómitos, hipopotasemia, IRA, cardiotoxicidad, anemia, leucopenia.

Mitelfosina: constituye el primer fármaco de administración oral, en India se ha reportado eficacia similar a la Anfotericina B, ha demostrado una tasa de curación en inmunocompetentes del 94% en India y cerca del 90% en Etiopia. La dosis sugerida es de 2,5mg/kg/día, durante 28 días. No hay evidencia disponible de su eficacia en pacientes con LV en América.

En nuestro país, no hay experiencia con esta droga, en el tratamiento de pacientes con LV, y solo debería usarse bajo protocolo de ensayo clínico experimental. **Está**

contraindicada en embarazo, por lo que las mujeres en edad fértil, deben realizarse test de embarazo previo a su indicación.

Recordar que:

- Además del tratamiento específico antiparasitario se puede requerir: tratamiento antibiótico empírico por infecciones coexistentes, previa toma de hemocultivos, urocultivo, radiografía de tórax, adecuando el esquema antibiótico al resultado de los cultivos
- Alimentación adecuada, eventual aporte de hierro, vitamina k, de acuerdo al estado nutricional del paciente
- Transfusiones de sangre, plaquetas, en pacientes con trastornos de la coagulación.

k.1. Criterios de curación

La respuesta al tratamiento se evidencia alrededor de los 7 días, con descenso de la temperatura, mejoría del estado general, aumento del apetito. La fiebre desaparece alrededor del 5 día, la hepato-esplenomegalia comienza a disminuir en la primera semana. La albúmina mejora lentamente llegando a valores normales en meses.

Si el paciente no mejora en dos semanas, debe utilizarse otra medicación como Anfotericina B, o combinación de tratamientos.

Las recaídas ocurren en un 5% de pacientes con LV, se presentan dentro del primer año de tratamiento, generalmente en los primeros 3 meses.

k.2. Seguimiento

Luego de finalizar el tratamiento, el paciente debe ser evaluado clínicamente, una vez por mes los primeros 6 meses y luego cada 3 meses hasta completar un año de

seguimiento post –tratamiento. Si el paciente se encuentra asintomático se considera curado.

Leishmaniasis en situaciones especiales:

1. El síndrome hemofagocítico (SH) es un cuadro clínico grave con alta morbimortalidad asociada. El SH secundario a LV es poco frecuente: hasta la fecha sólo 56 casos fueron reportados en la literatura

Fue frecuente en niños pequeños y se observó una alta morbilidad.

En pacientes con SH y antecedentes de exposición en área endémica debe considerarse LV como diagnóstico diferencial.

Tabla 5. Distribución geográfica de casos con LV y de SH secundario a LV (2006-2008)

PROVINCIA	LV casos TOTALES (n)	SH secundario a LV (n)
Misiones	16	6
Corrientes	3	1
Santiago del Estero	4	0
TOTAL	23	7

Fuente: Síndrome hemofagocítico como forma de presentación de Leishmaniasis visceral en niños en Argentina: Estudio Multicéntrico. RUVINSKY, S; ARCE, L; LOPEZ PAPUCCI, S ; PAULIN, P ;et al. Congreso SADI 2010. Póster n° 2682. 13 y 14 de mayo, Sheraton Hotel, Mar del Plata, Argentina.

2. Asociación Leishmaniasis / VIH

En ciertas zonas endémicas de leishmaniasis, se ha producido en las últimas décadas un solapamiento epidemiológico con la infección por VIH, que parece estar aumentando debido a dos factores: por un lado, la pandemia de SIDA se está extendiendo hacia áreas rurales y suburbanas en muchos países en vías de desarrollo y, por otro, la leishmaniasis está alcanzando el ámbito urbano en dichas zonas. De esta manera, se espera que en un futuro los casos de coinfección por VIH y *Leishmania* a nivel mundial aumenten.

En zonas endémicas el riesgo de aparición de leishmaniasis sintomática es hasta 500 veces mayor en pacientes con VIH que en pacientes sero negativos.

Además la coinfección puede aparecer comprometiendo órganos que habitualmente no están afectados por la *Leishmania* como el esófago, la pleura, el pulmón y el colon.

En zonas que no son endémicas de leishmaniasis, se considera la LV una enfermedad marcadora de progresión a SIDA, mientras que en zonas endémicas se la considera una infección oportunista.

Si bien la infección por VIH facilita la acción patógena de *Leishmania*, también sucede el fenómeno inverso: se ha demostrado *in vitro* que *Leishmania* induce la expresión del VIH en células latentemente infectadas favoreciendo la progresión a SIDA.

Hay pocos datos sobre las consecuencias de estos hallazgos *in vivo*, pero se ha observado que los pacientes coinfectados por VIH/*Leishmania* presentan niveles más altos de viremia plasmática, y presentan un mayor número de eventos oportunistas.

Con relación al **diagnóstico clínico** de leishmaniasis en pacientes con VIH, este es dificultoso, ya que las manifestaciones típicas de la enfermedad no están siempre presentes, y los pacientes pueden manifestar signos atípicos. La esplenomegalia es menos frecuente y entre el 42 al 68% de los pacientes con coinfección *Leishmania*-VIH tienen otras infecciones oportunistas con síntomas similares que pueden dificultar el diagnóstico.

Con relación al **tratamiento** de la LV en pacientes con VIH la droga de elección es la Anfotericina (desoxicolato o formulaciones lipídicas) a dosis usuales.

Se debe tener en cuenta que en los pacientes con asociación VIH/*Leishmania*, pueden presentar un mayor riesgo de recaídas por lo que el seguimiento de dichos pacientes debe ser muy exhaustivo para poder detectarlas en forma precoz.

La toxicidad por Glucantime es muy frecuente: se ha documentado un 56% de pacientes con efectos adversos a los antimoniales pentavalentes que incluso obligaron a la discontinuación del tratamiento, debido a efectos adversos serios como pancreatitis.

Con relación a la **profilaxis secundaria** en pacientes con coinfección *Leishmania*-VIH, podría ser considerada, si bien no hay evidencia suficiente. De considerarse, se recomienda Anfotericina (dosis semanal) en aquellos pacientes con recuento de linfocitos CD4 menor a 200.

3. Leishmaniasis y embarazo

El embarazo produce una inmunosupresión que favorece la aparición de manifestaciones clínicas de LV.

La LV si no es tratada durante el embarazo puede producir leishmaniasis congénita, pero no hay reportes de dicha complicación en leishmaniasis cutánea o mucocutánea. Recientemente en la provincia de Misiones, hubo un caso de leishmaniasis congénita. (“Dra Liliana Arce .Comunicación personal”, sin publicar al año 2012).

El tratamiento de la leishmaniasis en el embarazo aún tiene controversias y poca información sobre la fisiopatología, elección de terapia (dosis, efectos teratogénicos). El problema de la terapia contra la leishmaniasis durante el embarazo es que no hay muchas opciones de tratamiento debido a los riesgos teratogénicos de dichos tratamientos.

La Anfotericina B en formulaciones lipídicas es la droga de elección para el tratamiento en el embarazo, mientras que los antimoniales pentavalentes y Miltefosine están contraindicados en el embarazo.

Debido a que las zonas geográficas de la leishmaniasis y las poblaciones en riesgo están cambiando, se hace necesario realizar estudios sobre el tema. Se sugiere realizar estudios diagnósticos a embarazadas con síntomas y signos clínicos sospechosos de LV.

Enfermedad en el perro

La importancia de diagnosticar la infección y reconocer la enfermedad en los perros, radica en que son los reservorios urbanos conocidos de LV, son la principal fuente de infección para los vectores, y porque pueden seguir siendo infectantes a pesar del tratamiento que mejora su condición clínica.

La incidencia en los perros es siempre superior a la incidencia en humanos y usualmente la infección en perros precede a los brotes en humanos. **Los perros infectados, con o sin síntomas, pueden transmitir la enfermedad.**

Los perros infectados con *L. infantum* tienen un período de incubación que va de los 2 a los 12 meses cuando los sujetos son susceptibles al parásito.

Aunque no hay signos patognomónicos, al comienzo del período de enfermedad franca el perro disminuye tanto su apetito como su actividad diaria y el pelaje se vuelve opaco.

Se desarrolla una dermatitis exfoliativa generalizada; la alopecia, que va aumentando con el tiempo, no tiene bordes definidos y es posible observar una pérdida de pelo alrededor de los ojos dando el aspecto de un antifaz.

Junto con el adelgazamiento progresivo es posible hallar úlceras dérmicas que son más frecuentes en las zonas de flexión, pero también se encuentran en los espacios interdigitales. Las uñas comienzan a crecer en forma desmedida (onicogrifosis) superando el desgaste natural y es común la aparición de poliadenopatías, sobre todo de los ganglios preescapulares y poplíteos.

Cuando el perro tiene uno o dos de estos signos, suele categorizarse como oligosintomático, mientras que su paso a sintomático implica la aparición de otros signos como la conjuntivitis, el sangrado espontáneo por las narinas, las úlceras cutáneas o por el ano. La fiebre y la diarrea son características de los estados avanzados de la enfermedad.

En las zonas endémicas es posible observar la reversión de los síntomas y signos de la enfermedad, pasando al estado oligosintomático o asintomático o en dirección contraria, por lo que algunos autores en lugar de asintomático se refieren a animales pre-sintomáticos; sin embargo, en los perros sintomáticos el pronóstico es casi siempre irreversible y conducente a la muerte. La disminución del hematocrito a valores por debajo

del 20% son frecuentes en estados avanzados de la LV y la hepato-esplenomegalia es un hallazgo común en las autopsias.

Notificar e investigar inmediatamente todo caso animal que cumpla con las siguientes definiciones:

- **Caso sospechoso:** todo perro proveniente de un área endémica o de una zona donde esté ocurriendo un brote, con manifestaciones clínicas compatibles con la enfermedad (fiebre irregular, apatía, debilidad, descamación furfurácea, y úlceras en la piel principalmente del hocico, orejas y extremidades; conjuntivitis, paresia de extremidades posteriores, heces sanguinolentas y crecimiento exagerado de las uñas).

- **Caso confirmado:**

Criterio de laboratorio: perro con manifestaciones clínicas compatibles con LV y que presente pruebas serológicas o examen parasitológico positivo.

Criterio clínico epidemiológico: perros provenientes de áreas endémicas o donde esté ocurriendo un brote y que presenten un cuadro clínico compatible con LV sin confirmación por laboratorio.

Perro infectado: todo perro asintomático con serología positiva y/o examen parasitológico positivo proveniente de un lugar con transmisión confirmada o procedente de un área endémica.

Los tratamientos farmacológicos de perros afectados de LV, pueden mejorar los síntomas en el perro, pero aún así los perros siguen siendo infectantes al vector. Además el tratamiento con drogas utilizadas en humanos, aumenta el riesgo de generación de cepas resistentes a dichos medicamentos.

La protección parcial que generan los elementos repelentes como collares y pipetas, útiles para proteger a los animales sanos, no garantizan la interrupción de la transmisión por parte de los perros infectados con o sin tratamiento y las vacunas disponibles a la fecha no demuestran eficacia para interrumpir la transmisión de la leishmaniasis, por lo que al no existir instrumentos para evitar que los perros infectados transmitan la enfermedad al hombre y a otros perros, se sugiere su sacrificio humanitario (eutanasia), si bien ésta no es la única ni la principal medida a implementar para lograr el control de esta enfermedad.

La eutanasia del perro infectado se recomienda con el fin de eliminar la oferta parasitaria a los vectores y su eficacia es mayor cuando se aplica en los primeros casos, evitando la instalación de la enfermedad en una zona. Si bien en algunos focos se han observado disminuciones en la incidencia de casos humanos de LV después de sacrificios masivos de caninos, en otras áreas esta estrategia fue una medida insuficiente para erradicar la LV canina.

I) Prevención y medidas de control

La Organización Mundial de la Salud, para las especies de *Leishmania* que producen LV y la situación de transmisión de nuestro país, recomienda la vigilancia y el control, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de los casos confirmados.

- Informar, educar y comunicar a la población sobre hábitos del vector y características de la enfermedad.
- Evitar exponerse en las horas de mayor transmisión y conocer la utilidad del uso de ropas adecuadas, de mangas largas y claras y pantalones.
- Detectar los casos sospechosos mediante difusión y búsqueda activa.

- Tomar medidas para disminuir los sitios de proliferación de los flebótomos, como reducir los residuos, y limpiar el terreno alrededor de la vivienda, para mantenerlo libre de malezas, escombros, cualquier material que pueda descomponerse como hojarasca y frutos y de acumulación de guano y desechos de animales domésticos.
- Concientizar a la población sobre las medidas de saneamiento y control ambiental.
- Castrar los animales sueltos.
- Notificar a las autoridades de perros sin dueño.
- Restringir el tránsito de perros desde zonas con transmisión de leishmaniasis.
- Mantener los sitios de dormir de animales domésticos y mascotas por lo menos 5 metros alejados del sitio de dormir de las personas
- Control periódico de los perros por médicos veterinarios, incentivando la tenencia responsable de mascotas.
- Otras medidas como los collares o pipetas repelentes son útiles para proteger animales sanos, pero no garantizan la interrupción de la transmisión por parte de los perros infectados.

Se debe crear una legislación nacional que contemple las normas establecidas por los organismos internacionales (OIE-OPS/OMS), basada en un programa integral, que abarque la educación ciudadana sobre tenencia responsable de animales, y que incluya: identificación y registro de animales y tenedores, uso de libreta sanitaria oficial, normativa sobre establecimientos de venta o cuidado de animales de compañía, criaderos, paseadores, establecimientos veterinarios, exposiciones, refugios o albergues caninos,

control de animales vagabundos, preservación del medio ambiente, riesgo sanitario, creación y fortalecimiento de los centros de zoonosis ya existentes, y sanciones a los infractores. En el año 2011, el Poder Ejecutivo Nacional creó por decreto 1.088/11 el Programa Nacional de Tenencia responsable y Sanidad de Perros y Gatos; parte de sus objetivos estarían implicados en las acciones antes mencionadas.

El control de vectores mediante insecticidas es de muy corta duración y rango espacial, por lo que se debe restringir a **bloquear focos** con transmisión activa a humanos y por personal idóneo. Para el caso del vector *Lutzomyia longipalpis*, dadas sus características peridomésticas, se aconseja el tratamiento focal y perifocal del domicilio, en todas las estructuras potenciales donde habite el vector (troncos, gallineros, paredes, etc) y peridomicilio del caso humano confirmado y viviendas hasta 150-200 metros a la redonda. En todos los casos se debe ampliar la vigilancia y evaluar la intervención.

No es posible el control de las larvas debido a que es casi imposible ubicar los sitios de puesta de huevos de estos vectores.

El control de LV debe ser una acción integrada que involucre actividades de vigilancia de LV humana y canina, control de vectores, saneamiento ambiental y tenencia responsable de perros.

m) Inmunoprofilaxis

Desde 1941 Pessoa y cols. presentaron trabajos pioneros en la búsqueda de una vacuna contra la leishmaniasis. Desde entonces se continúan realizando múltiples ensayos.

El producto (Leish-111f), una fusión de tres proteínas de *L. major* (tiol antioxidante específico, proteína de estrés inducible 1, y factor de iniciación de elongación), está entrando en fase II de desarrollo clínico en seres humanos, incluida como una vacuna terapéutica humana (Coler y Reed, 2005; Nascimento et al., 2010), pero actualmente aún no hay ninguna vacuna humana licenciada para la profilaxis contra LV.

El ensayo clínico de una nueva vacuna para la prevención de la LV humana, ha sido puesto en marcha por el Instituto de Investigaciones de Enfermedades Infecciosas (IDRI). La Fase 1 del ensayo se lleva a cabo en el Estado de Washington, con un ensayo similar Fase 1 en la India, como lugar epicentro de la enfermedad. La vacuna es de tipo recombinante. Incorpora dos fusionados proteínas del parásito *Leishmania* y un adyuvante potente para estimular una respuesta inmune contra el parásito (Leish-F3 + AGL-SE).

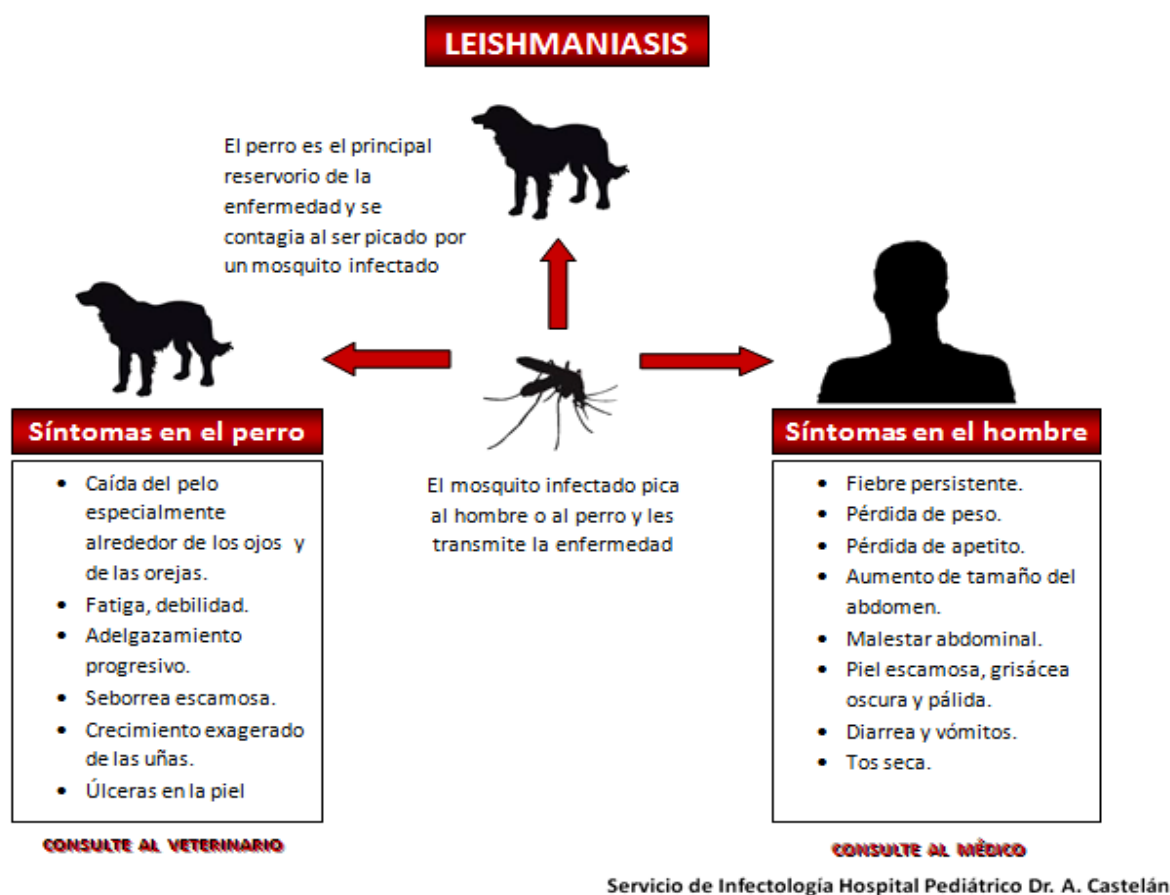
En cuanto a leishmaniasis canina, se comercializan vacunas en algunos países. El 14 de Marzo de 2012, la Comisión Europea otorgó a Virbac el registro europeo para CaniLeish®, la primera vacuna contra la leishmaniosis canina en Europa. **CaniLeish®** se lanzó en Portugal a finales del mes de mayo de 2011 y en Francia a mediados de septiembre. En breve se lanzará rápidamente en los otros países del área endémica: España, Grecia e Italia. Se tiene en cuenta la prevalencia geográfica de la enfermedad y el tiempo necesario para poner en marcha la producción de la vacuna hasta su plena capacidad industrial. El lanzamiento en los países del norte de Europa donde existe un flujo de veraneantes hacia las zonas endémicas, lo realizarán en una segunda fase. Composición de la vacuna: Liofilizado: Sustancia activa: Proteínas Secretadas y Excretadas (PSE) por *Leishmania infantum*. Inmunización activa de perros negativos a *Leishmania* a partir de los 6 meses, para reducir el riesgo de desarrollar una infección

activa y la enfermedad clínica después del contacto con *Leishmania infantum*. La eficacia de la vacuna, aún no está comprobada fehacientemente, los resultados preliminares muestran que no protege a los animales de la infección inicial y los perros vacunados son infectivos para el vector.

Desde el año 2004, se utiliza en Brasil una vacuna elaborada a partir de *Leishmania donovani* más un adyuvante de saponina, con el nombre comercial de **Leishmune®**. En el año 2003 el Ministerio de la Agricultura de Brasil, le otorgó el permiso para su producción industrial y venta. Es obtenida de una glicoproteína existente en la membrana del protozoario *Leishmania*. Su uso es exclusivo para médicos veterinarios y se aplica en perros sanos a partir de los cuatro meses de edad en tres dosis con intervalos de 21 días. Su efectividad tampoco ha sido comprobada.

Conclusión: Las vacunas caninas disponibles a la fecha no han demostrado eficacia para interrumpir la transmisión de la leishmaniasis.

n) Información para los padres y la comunidad



Bibliografía

1. ACHA, P. N y ZSYFRES, B. "Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales" OPS-OMS, USA, .pág. 615 -626,1819
2. Awasthi A, Mathur RK, Saha B. Immune response to Leishmania infection. Indian J Med Res. 2004 Jun; 119 (6):238-58.
3. Das A, Ali N. Vaccine Development against Leishmania donovani. Front Immunol. 2012; 3: 99. Published online 2012 May 15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351671/> (Consulta 11 de octubre de 2012).
4. Fernández MS, Salomón OD, Cavia R, Lutzomyia longipalpis spatial distribution and association with environmental variables in an urban focus of visceral leishmaniasis, Misiones, Argentina. Acta Trop. 2010 May; 114(2):81-7.
5. García LS. Diagnostic Medical Parasitology. Quinta Edición. Washington, D.C. Editorial ASM Press. 2007. 190-217 páginas.
6. G.P. Borja-Cabrera, F.N. Santos, F.S. Bauer, L.E. Parra et al. Immunogenicity assay of the Leishmune vaccine against canine visceral leishmaniasis in Brazil. Vaccine 26 (2008) 4991–4997.
7. Marcia Jaqueline Alves de Queiroz Sampaio, Nara Vasconcelos Cavalcanti, Joao Guilherme Bezerra Alves, Mario Jorge Costa Fernandes Filho et al. Risk Factors for Death in Children with Visceral Leishmaniasis. PLoS Neglected Tropical Diseases Rev. November 2010, Volume 4, Issue 11, e877.
8. Medical Press Rev. 23/2/2012. Primera vacuna contra la leishmaniasis entra en ensayo clínico. – SEATTLE – (Disponible en: <http://www.medicalpress.es/primera->

- [vacuna-contra-la-leishmaniasis-entra-en-ensayo-clinico](#)). [Consulta: 24 de septiembre de 2012].
9. Ministerio de Salud de la Nación. Enfermedades infecciosas Leishmaniasis visceral. Diagnóstico de Leishmaniasis Visceral. Guía para el equipo de salud N° 5 marzo 2010.
 10. Ministerio de Salud y Acción Social, Manual de Normas y Procedimientos de Vigilancia y Control de Enfermedades de Notificación Obligatoria, Argentina 2007.
 11. Olivier M, Gregory DJ, Forget G. Subversion mechanisms by which Leishmania parasites can escape the host immune response: a signaling point of view. Clin Microbiol Rev. 2005 Apr; 18(2):293-305.
 12. Oscar D. Salomón, Juan R. Rosa, Mariela Fabiani, Silvia R. San Miguelet al. Distribución de Lutzomyia longipalpis en el Chaco Argentino, 2010. Medicina Rev. (B. Aires) vol.71 no.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jun. 2011. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002576802011000500005. (Consulta 06 de agosto de 2012).
 13. Pisopo TV, Mallia AC. Leishmaniasis. Postgraduate Medical Journal Rev. 2006; Vol. 82: 649-57.
 14. Ruvinsky S.; Arce L.; López Papucci S.; Paulin, P. et al. 11. SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE Leishmaniasis visceral EN NIÑOS EN ARGENTINA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO. Póster n° 2682. Congreso SADI 2010. 13 y 14 de mayo, Sheraton Hotel, Mar del Plata, Argentina.
 15. Ruvinsky S., Arce L., Lopez Papucci S. et al. Hemophagocytic syndrome associated with Visceral Leishmaniasis in pediatric patients in Argentina,

Presentación oral en el 26th Meeting of Histiocyte Society, Boston, USA, 4 Feb 2011.

16. Ruvinsky S., Salomón O.D, Arce L. et al. Clinical analysis and eco-epidemiology data of pediatric visceral leishmaniasis in Argentina, 14th ICID Congress, Miami, USA. Oral Presentations Parasitology Friday, March 12, 2010, 15:45–17:45hrs Room: Orchid B/C/D.
17. Salomón OD, Acardi SA, Rosa JR, Quintana MG. Eco-epidemiología de la leishmaniasis visceral en Argentina. *Revista Médica de Rosario* 2008; 74 (Supl): 12.
18. Salomón OD, Orellano PW. *Lutzomyia longipalpis* in Clorinda, Formosa province, an area of potential visceral leishmaniasis transmission in Argentina. *Medicina Rev. (B. Aires)* vol.71 no.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jun. 2011
19. Salomón OD, Sinagra A, Nevot MC, et al. First visceral leishmaniasis focus in Argentina. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* vol.103 no.1 Rio de Janeiro Feb. 2008. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762008000100018>. (Consulta 06 de agosto de 2012).
20. Salomón OD, Mastrángelo AV, Santini MS, Ruvinsky S, Orduna T, Sinagra A, Luna C, Riarte A, Casas N, Amiotti P. Leishmaniasis visceral: senderos que confluyen, se bifurcan. *Salud Colectiva*. 2012;8(Supl 1):S49-S63.
21. World Health Organization. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010.
22. World Health Organization. Sixtieth World Health Assembly. RESOLUTIONS AND DECISIONS. ANNEXES. GENEVA, 14–23 MAY 2007.

Encefalitis de Saint Louis y West Nile

Coordinadores: Calvari Miriam * - Maurizio Maria Silvia **

Colaboradores:

Spinsanti Lorena ***- Contigiani Marta*** – Díaz Luis Adrian ***-Ferreyra Silvia *-
Glatstein Nora**** - Frias María**** - Molina Ana María *****Biscayart Cristian*****

* Hospital Pediátrico del Niño Jesús –SAP-Cordoba

** Hospital Misericordia Nuevo Siglo–SAP- Cordoba

*** Instituto de Virología Dr J.M Vanella – UNC- Córdoba

**** Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba – Área Epidemiologia

*****Hospital Tornu- Buenos Aires – SADI

***** ProNaCEI

a) Magnitud del problema a nivel mundial

Encefalitis de Saint Louis (SLEV): En el año 1933 ocurrió una gran epidemia con más de mil casos de encefalitis en Saint Louis, Missouri, Estados Unidos. El virus responsable de dicha epidemia fue posteriormente denominado virus encefalitis Saint Louis (SLEV). Dicho virus circula desde el sur de Canadá hasta Argentina, no constituyendo un problema a nivel mundial. (fig 1)

Figura 1: Distribución del SLEV



En el análisis filogenético de las distintas cepas aisladas en América se detectaron ocho genotipos (I-VIII). Los genotipos I y II son prevalentes en Estados Unidos. Excepcionalmente, cepas del genotipo V fueron recientemente aisladas en Estados Unidos (Florida)

La actividad intermitente del virus hace que la población humana sea inmunológicamente susceptible, permitiendo así la introducción del virus y la ocurrencia de brotes. Las epidemias han ocurrido frecuentemente en localidades urbanas o en su periferia y delimitadas en áreas donde los factores ambientales están asociados a una reproducción incrementada del mosquito. Generalmente estas áreas son de bajo nivel socioeconómico con viviendas precarias o con la presencia de zanjas de aguas residuales..

Encefalitis de West Nile (WNV): El WNV fue aislado por primera vez en 1937 a partir de sangre de una mujer con síndrome febril en West Nile, Uganda, Africa. Está ampliamente distribuido en África, Europa, Australia y Asia y desde 1999 se ha introducido en el hemisferio occidental, incluyendo Estados Unidos, Canadá, México, Caribe y algunos países de Centro y Sudamérica..

b) Situación epidemiológica en América latina

En América Central y Sur el SLEV fue aislado de humanos en Argentina, Brasil, Panamá y Trinidad, de aves en Brasil, Haití, Jamaica, México, Panamá y Trinidad y de artrópodos en Argentina, Brasil, Ecuador, Guayana Francesa, Guatemala, Jamaica, México, Panamá y Trinidad. Desde el año 2002 el SLEV experimenta una re-emergencia como agente etiológico de encefalitis humana en el cono sur de Sudamérica..

Los casos humanos y mortandad de aves provocados por el WNV han sido escasos y esporádicos, sin detectarse ninguna epidemia/epizootia de magnitud al presente. Los países que han reportado actividad del WNV son Jamaica, México, Puerto

Rico, El Salvador, Guatemala, Belice, Cuba, las Bahamas, Venezuela, Trinidad y Colombia. Algunos registros de enfermedad neurológica en humanos se detectaron en Bahamas, Cuba, Haití, México y Argentina.

c) Situación del SLEV y WNV en Argentina (fig 2)

El SLEV es endémico en Argentina y su distribución geográfica es muy amplia.

Las fuentes de aislamiento son variadas y abarcan mosquitos, roedores y humanos colectados de diferentes provincias. Las cepas aisladas en Argentina han sido agrupadas en el genotipo II, III, y V, todas aisladas a partir de mosquitos *Culex spp.*, y finalmente el genotipo VII, aisladas de roedores. No se conoce el linaje de las cepas argentinas aisladas de humanos enfermos..

Existen antecedentes de actividad enzoótica del SLEV en diversas especies de aves silvestres y domésticas en provincias del centro y norte de Argentina

En humanos, diversas encuestas serológicas han reportado una prevalencia de anticuerpos neutralizantes (AcNT) para SLEV del 68% en Chaco (Sauzalito), 20% y 15% en Salta (Orán y Salvador Mazza), 10% en Río Negro y 32% en Formosa . En Córdoba entre los años 1998-2000, se conoció una prevalencia total de AcNT de 13,98%, siendo mayor en los individuos de más de 60 años.

Figura 2: Actividad del SLEV en Argentina.

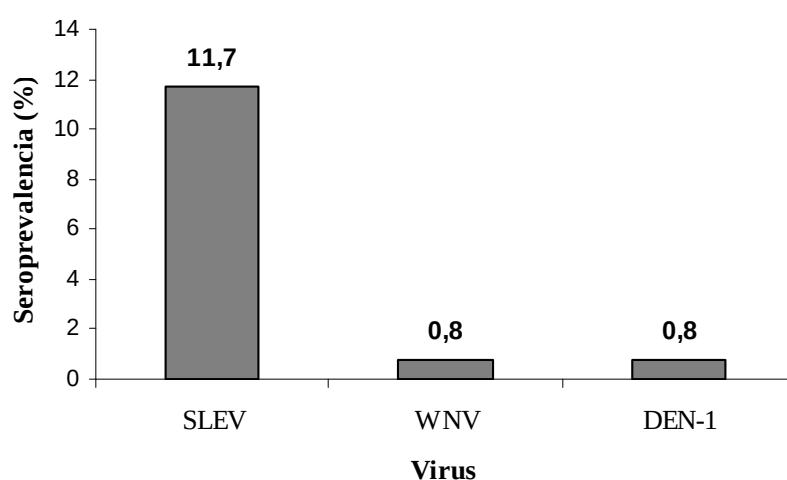


-En el mapa sólo se destacan las provincias donde se ha registrado infección en humanos ya sea mediante estudios de seroprevalencia o por detección de casos clínicos. Las provincias sin registro probablemente se deban a la ausencia de estudios serológicos y/o virológicos.

En el verano del año 2005, se registra el primer brote de encefalitis por SLEV en Sudamérica y en Argentina. El mismo ocurrió en Córdoba donde se detectaron 47 casos. La edad media de los pacientes fue 48 años (rango 7-87años). La mayor tasa de ataque

fue observada en las personas mayores de 60 años. La tasa de mortalidad fue 19% (uno fue de 25 años y 8 fueron mayores de 50 años). En la fi 3 se observa la prevalencia de anticuerpos de las encefalitis después del 2009.

Figura 3: Prevalencia de anticuerpos neutralizantes para SLEV, WNV y DEN-1 posterior al brote del año 2009 en la ciudad de Córdoba



Fuente: Vergara Cid C.; Spinsanti L, Rivarola, Contigiani M y col. Detección de infecciones humanas por Flavivirus en la ciudad de Córdoba durante el año 2010. Rev Arg de Microb 2011; 43: (1) p37

-Se observa una mayor prevalencia del SLEV con respecto a WNV Y DEN-1

En los años siguientes se registraron casos aislados, mientras que entre los años 2010 y 2012 hubo un incremento de notificación de casos con compromiso neurológico en varias provincias como Córdoba, Buenos Aires y San Juan.

Son pocos los datos disponibles respecto a la actividad del WNV en humanos en Argentina, sin embargo se han registrado casos de encefalitis y síndromes febriles por

este virus en las provincias de Buenos Aires, Chaco, Córdoba y Entre Ríos, Formosa, Santa Fe y Santiago del Estero. En el año 2010 se detectó actividad de este virus en equinos de las localidades de Vicuña Mackenna, General Lavalle, Río Cuarto y Quimili (Santiago del Estero). Debido a la reciente introducción y a la falta de investigaciones en cuanto a vectores y hospedadores, la eco-epidemiología del WNV en Argentina es completamente desconocida.

Fiebre del Nilo occidental
Casos Acumulados hasta la 19ª semana epidemiológica
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2012 - 2013

PROVINCIA	2012		2013		Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 CONF.
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.		
Total Notificado CABA	5	0	1	0	-4	0
Buenos Aires	11	0	46	0	318,1%	0
Córdoba	114	0	383	0	235,9%	0
Entre Ríos	10	0	18	0	8	0
Santa Fe	39	0	3	0	-36	0
Centro	179	0	451	0	151,9%	0
La Rioja	28	0	0	0	-28	0
Mendoza	0	0	0	0	0	0
San Juan	17	0	4	0	-13	0
San Luis	18	0	14	0	-4	0
Cuyo	63	0	18	0	-71,4%	0
Corrientes	0	0	17	0	17	0
Chaco	2	0	74	0	3600%	0
Formosa	0	0	1	0	1	0
Misiones	0	0	6	0	6	0
NEA	2	0	98	0	4800%	0
Catamarca	1	0	1	0	0	0
Jujuy	0	0	5	0	5	0
Salta	6	0	0	0	-6	0
Santiago del Estero	2	0	2	0	0	0
Tucumán	0	0	15	0	15	0
NOA	9	0	23	0	14	0
Chubut	0	0	0	0	0	0
La Pampa	0	0	0	0	0	0
Neuquén	0	0	0	0	0	0
Río Negro	0	0	1	0	1	0
Santa Cruz	0	0	0	0	0	0
Tierra del Fuego	0	0	2	0	2	0
Sur	0	0	3	0	3	0
Total PAIS ARGENTINA	253	0	593	0	134,3%	0

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS -C2/SIVILA

* Se estudian para FNO casos de SFI en el marco de la vigilancia de dengue y todo caso estudiado para este evento es contado como un Caso Sospechoso.

Encefalitis de San Luis
Casos Acumulados hasta la 25ª semana epidemiológica
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2012 - 2013

PROVINCIA	2012		2013		Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 CONF.
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.		
Total Notificado CABA	5	0	3	1	-2	1
Buenos Aires	20	1	60	3	200%	2
Córdoba	140	7	479	0	242,1%	-7
Entre Ríos	13	1	21	0	8	-1
Santa Fe	45	0	8	0	-82,2%	0
Centro	223	9	571	4	156,0%	-5
La Rioja	24	0	0	0	-24	0
Mendoza	2	0	1	0	-1	0
San Juan	27	0	6	0	-21	0
San Luis	33	0	19	0	-42,4%	0
Cuyo	86	0	26	0	-69,7%	0
Corrientes	0	0	27	0	27	0
Chaco	5	0	88	1	1660%	1
Formosa	0	0	1	0	1	0
Misiones	1	0	7	0	6	0
NEA	6	0	123	1	1950%	1
Catamarca	1	0	1	0	0	0
Jujuy	0	0	7	0	7	0
Salta	6	0	0	0	-6	0
Santiago del Estero	2	0	2	0	0	0
Tucumán	0	0	30	0	30	0
NOA	9	0	40	0	31	0
Chubut	0	0	0	0	0	0
La Pampa	0	0	0	0	0	0
Neuquén	0	0	0	0	0	0
Río Negro	0	0	1	0	1	0
Santa Cruz	0	0	0	0	0	0
Tierra del Fuego	0	0	2	0	2	0
Sur	0	0	3	0	3	0
Total PAIS ARGENTINA	324	9	763	5	135,4%	-4

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS - C2/SIVILA

d) Características de la enfermedad

La encefalitis de Saint. Louis y West Nile son enfermedades transmitidas por diferentes especies de mosquitos Culex spp. La transmisión requiere la presencia del vector, el hospedador y el virus, en un entorno permisivo. Los casos ocurren en los climas templados, en el verano y principios del otoño. El riesgo de enfermedad se asocia más estrechamente a la edad avanzada. El período de incubación varía entre 4-14 días.

Los virus SLEV y WNV poseen no sólo la misma presentación clínica sino que también comparten las características epidemiológicas (estación del año y ciclos de transmisión) y su mayor patogenicidad en adultos mayores.

e) Agente etiológico

El SLEV y WNV pertenecen a la familia Flaviviridae género *Flavivirus*. (tabla1) El nombre “Flaviviridae” hace referencia al virus prototipo de la familia, el de la Fiebre Amarilla, (del latín flavus: amarillo). El género *Flavivirus* contiene más de 50 especies virales, la mayoría de ellos poseen una amplia relevancia médica. Para Argentina cobran especial importancia los *Flavivirus*: Dengue, Fiebre Amarilla (FA), virus encefalitis St. Louis (SLEV) y virus West Nile (WNV). Los virus SLEV y WNV están muy relacionados antigénicamente y por esta razón pertenecen al serocomplejo Encefalitis Japonesa.

Tabla 1. Clasificación taxonómica del virus encefalitis St.Louis.

Familia	Género	Serocomplejo	Especies
Flaviviridae	<i>Flavivirus</i>	Encefalitis Japonesa	virus Cacipacoré
			virus Encefalitis Japonesa
			virus Koutango
			virus Murray Valley
			virus Encefalitis St. Louis
			virus Usutu
			virus West Nile
			virus Yaounde

Fuente: Gubler, D.J.; G. Kuno & L. Markoff. Flaviviruses: In Fields Virology. Eds. Lippincott Williams & Wilkins. New York, Estados Unidos. 2007 Pp. 1155- 1197.

Independientemente de sus características estructurales, bioquímicas y antigénicas, consideradas para su clasificación taxonómica, el género *Flavivirus* fue agrupado junto a géneros de otras familias (Togaviridae, Bunyaviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae), como Arbovirus (anagrama del idioma inglés “arthropod-borne-viruses”: virus transmitidos por artrópodos) que define la forma particular de transmisión. Este término refleja la replicación obligatoria en un artrópodo hematófago que actúa como vector y no la simple transmisión mecánica.

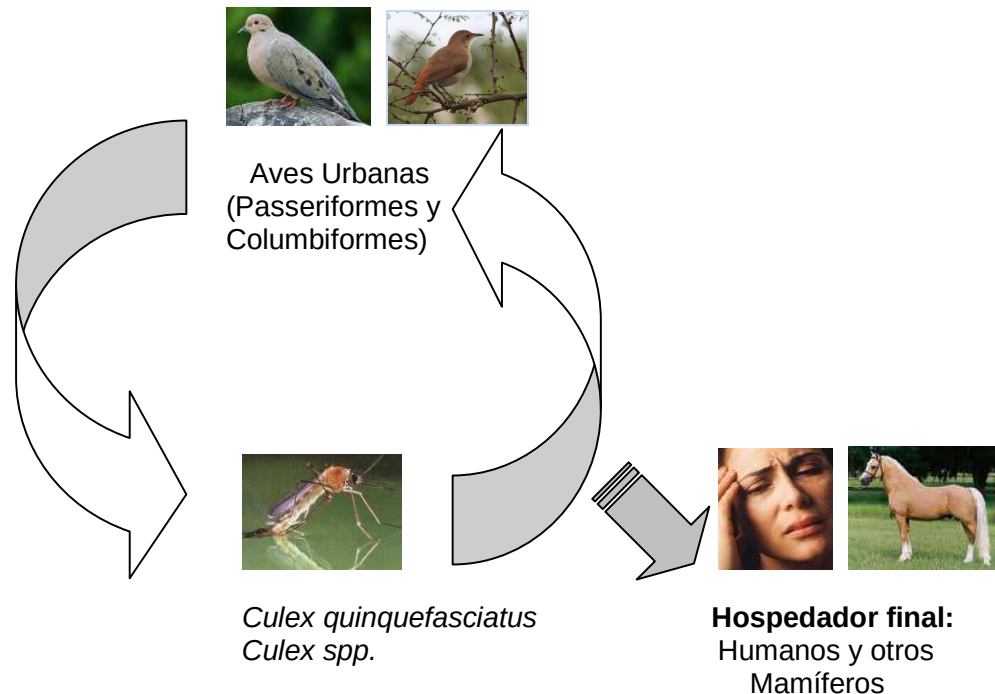
Los *Flavivirus* son virus pequeños (37-50nm), envueltos y con un ARN contenido dentro de una cápside icosaédrica compuesta por tres proteínas estructurales: una nucleocápside o proteína del core (C), una proteína de la membrana no glicosilada (M) y una proteína de la envoltura (E). Las proteínas E y M están estrechamente asociadas a la envoltura lipídica. La proteína E es el mayor componente del virión, define la especificidad de tipo viral y contiene determinantes antigénicos que inducen la respuesta inmunológica del huésped.

Los *Flavivirus* son rápidamente inactivados a altas temperaturas. A 50°C, 50% de la infectividad se pierde en 10 minutos. La baja temperatura preserva la infectividad, con una estabilidad que es mayor a -60°C o menos. También son inactivados por la luz ultravioleta, irradiación gama y desinfectantes. Las lipasas y solventes lipídicos pueden romper las partículas de *Flavivirus*. Los aerosoles pueden ser un riesgo en el laboratorio; el SLEV puede ser estable por 6 horas en aerosoles a T° ambiente y 23-80% de humedad.

f) Mecanismos de transmisión

El SLEV es mantenido en la naturaleza por la transmisión entre diferentes especies de mosquitos *Culex spp.* y aves paseriformes y columbiformes. (fig 4)

Figura 4 : Generalización del ciclo de transmisión del SLEV



-El SLEV es transmitido por especies de mosquitos (vectores) *Culex spp.* y aves urbanas como palomas torcazas, torcacitas y posiblemente benteveos y horneros, los cuales sirven como hospedadores primarios con viremia suficiente para infectar a los vectores. Los humanos y animales pueden accidentalmente adquirir la infección pero son hospedadores finales.

Cuando se reúnen todas las condiciones que favorecen la transmisión viral (amplificación rápida, acumulativa y con progresivo incremento de vectores infectivos y hospedadores), el hombre y otros mamíferos pueden infectarse accidentalmente (hospedador terminal). En este punto otros factores ambientales y hábitos del hospedador (por ejemplo actividades nocturnas) que determinan la exposición de los humanos al mosquito toman importancia epidemiológica. El hombre y los mamíferos domésticos son

excluidos del ciclo básico de transmisión a causa de que los títulos de viremia son insuficientes para infectar mosquitos vectores. El mecanismo por el cual el virus sobrevive durante el invierno es desconocido; sin embargo las observaciones sugieren que el virus podría persistir localmente en un hospedador vertebrado (aves, murciélagos) o por transmisión transovárica (vertical) en mosquitos del complejo *Culex pipiens* con resurgimiento de la viremia contribuyendo a la reiniciación de la transmisión local en primavera.

Los mosquitos del complejo *Culex pipiens* son de hábitos peridomésticos, se desarrollan frecuentemente en agua rica en materia orgánica como desagües cloacales y colecciones peridomésticas de agua. Estos mosquitos circulan en ambientes urbanos y suburbanos densamente poblados especialmente donde las condiciones sanitarias son deficientes.

Los casos humanos ocurren en el verano tardío y comienzos del otoño. La intensidad de la transmisión enzoótica y en consecuencia el riesgo de infección humana es afectada marcadamente por las fluctuaciones en la temperatura. Frente a incrementos en la temperatura la duración del periodo extrínseco de incubación en el mosquito puede disminuir y aumentar la tasa de transmisión.

La variabilidad climática puede incrementar la duración de la estación cálida y extensión geográfica del virus como también el período de transmisión. A su vez estas alteraciones afectan las precipitaciones y la disponibilidad de agua, influyendo en las abundancias de vectores y hospedadores debido al aumento de sitios de cría, refugio y disponibilidad de alimentos.

El WNV es mantenido en la naturaleza a través de la transmisión biológica entre aves y una variedad de especies de mosquitos del género *Culex*, quienes constituyen el ciclo de transmisión enzoótico. Humanos y animales domésticos son considerados

huéspedes accidentales. El virus se mueve de norte a sur con las aves migratorias.

f.1.Vías de transmisión alternativas

Como se señaló anteriormente, la principal vía de transmisión para el WNV es a través de mosquitos infectados a un hospedador susceptible. Sin embargo, se han observado vías alternativas a través de las cuales el virus se transmite eficientemente. La transmisión directa de persona a persona se observó a través de transfusiones de sangre, trasplante de órganos, vía intrauterina, durante el amamantamiento y por accidentes con agujas infectadas. Todos los componentes sanguíneos se infectan, por lo tanto es necesario el control en bancos de sangre para este virus.

g) Factores de riesgo.

El comienzo y el curso de una infección son influenciados por factores específicos del virus y del huésped. Las cepas virales pueden diferir en neuroinvasividad, neurovirulencia o ambas. Entre los factores del huésped que influyen en la patogénesis, los más importantes son la edad, sexo, susceptibilidad genética, infección preexistente o inmunidad a agentes heterólogos. En la encefalitis por SLEV, la susceptibilidad se incrementa con la edad avanzada. Los mecanismos que fundamentan este incremento aún no están totalmente aclarados, aunque podría tratarse de condiciones subyacentes que reducen la efectividad de la barrera hematoencefálica y las funciones inmunológicas.

Una inmunosupresión transitoria producida por factores fisiológicos podría ser responsable de una mayor susceptibilidad. También se ve un riesgo algo incrementado en los lactantes.

La susceptibilidad relacionada al sexo en humanos (a diferencia de la exposición a mosquitos infectados) no ha sido bien demostrada.

Los factores que intervienen en la aparición de la enfermedad neurológica y su severidad no están completamente entendidos, de allí el interrogante si la edad avanzada es un factor de riesgo por si mismo o coexisten condiciones asociadas que explicarían el mayor riesgo observado. Se ha postulado a las enfermedades cerebrovasculares como factor de riesgo debido a las deficiencias en la integridad de la barrera hematoencefálica. Por otra parte las enfermedades subyacentes como la hipertensión y la arterioesclerosis jugarían un rol importante en determinar la severidad y el comienzo de la encefalitis. La respuesta inmune también sería importante para el control de la replicación del virus en ganglios linfáticos y sangre antes de su invasión al sistema nervioso central.

h) Cuadro clínico

El comienzo se caracteriza por malestar general, fiebre, escalofríos, cefalea, anorexia, náuseas, mialgias, dolor de garganta o tos, seguido al cabo de 1-4 días de la aparición de los signos neurológicos o meníngeos. Algunos pacientes experimentan síntomas del tracto urinario (frecuencia, disuria, urgencia).

Las manifestaciones clínicas por la infección con SLEV pueden agruparse en tres síndromes (tabla 2):

Tabla 2: Definiciones de síndromes clínicos en encefalitis de St. Louis

I.- Encefalitis (meningoencefalitis y encefalomielitis)

A. Enfermedad febril aguda (temperatura oral > 37,8 ° C)

B. Uno o más de los siguientes síntomas:

1. Alteración del nivel de conciencia (confusión, desorientación, delirio, letargo, estupor, coma)
2. Signos objetivos de disfunción neurológica (convulsiones, parálisis del

nervio craneal, disartria, rigidez, paresia, parálisis, reflejos anormales, temblores, etc)

II.- Meningitis aséptica

- A. Enfermedad febril aguda.
- B. Irritación meníngea (rigidez de cuello, con o sin signo positivo de Kernig o de Brudzinski)
- C. No hay signos objetivos de disfunción neurológica

III cefalea febril

- A. Enfermedad febril aguda.
- B. Cefalea (también puede tener otros síntomas sistémicos, como náuseas o vómitos)
- C. Sin signos de irritación meníngea o disfunción neurológica

-La pleocitosis del líquido cefalorraquídeo presente en los pacientes con encefalitis y meningitis aséptica, también puede encontrarse en pacientes con el síndrome de cefalea febril.

Fuente: Brinker, K.R.m and Monath, T.P.: The acute disease. In Monath, T.P. (ed.): St. Louis Encephalitis. Washington, D. C., American Public Health Association, 1980, pp. 503-534.

La mayoría de las infecciones por SLEV, especialmente en jóvenes o adultos jóvenes, no producen enfermedad clínica, y los individuos infectados raramente experimentan más que un malestar general de corta duración con recuperación espontánea. La severidad de la enfermedad se incrementa con la edad, siendo las personas mayores de 60 años las que tienen la mayor frecuencia de encefalitis. La tasa de casos fatales aumenta con la edad (>75 años). Las enfermedades subyacentes como la diabetes, hipertensión, alcoholismo crónico y arterioesclerosis predisponen a la

infección severa con desenlace fatal. Las presentaciones más importantes incluyen la reducción del nivel de conciencia, desorientación temporo-espacial el cual puede estar asociado a convulsiones, comunes en niños; a parálisis flácida igual a la poliomielitis, que inicialmente es atribuido a un síndrome de Guillain-Barré; y desórdenes parkinsonianos de movimientos correlacionados con el diagnóstico por RMN de inflamación de los ganglios basales, especialmente el tálamo y el locus Níger.

Los síntomas pueden resolverse espontáneamente durante cualquier estadio de la enfermedad con recuperación completa. La enfermedad aguda puede ser seguida por el "síndrome de fatiga convaleciente" en <50% de los pacientes, caracterizado por astenia, irritabilidad, temblores, somnolencia, depresión, pérdida de la memoria y cefalea que pueden durar hasta 3 años. Aproximadamente el 20% de estos pacientes pueden tener síntomas que persisten por largos períodos, como disturbios en la marcha y el habla, alteraciones sensomotoras, temblores. La edad avanzada y la severidad de la enfermedad aguda parecen predisponer a estas secuelas. Aproximadamente el 50% de los casos fatales mueren dentro de la primera semana y 80% mueren dentro de las dos semanas desde el comienzo de la enfermedad. Resulta dificultoso asignar la mortalidad directamente al SLEV o a complicaciones secundarias o enfermedades preexistentes. En general la muerte debido al daño viral directo del SNC ocurre sin la aparición de complicaciones secundarias durante las dos primeras semanas, y la muerte tardía es más probable que ocurra por causas no relacionadas.

Las manifestaciones clínicas por WNV son similares a las producidas por el SLEV, el 80% son asintomáticas. Cerca del 20% de las personas infectadas desarrollan un cuadro febril autolimitado (similar a dengue) y menos del 1% desarrollan enfermedad neuroinvasiva. El curso de la fiebre puede ser bifásico. Alrededor del 50% de los pacientes presentan un rash al comienzo o al final de la fase febril.

El rash es roseolar o maculopapular no irritante y afecta el torax, espalda y extremidades superiores; puede persistir una semana y se resuelve sin descamación.

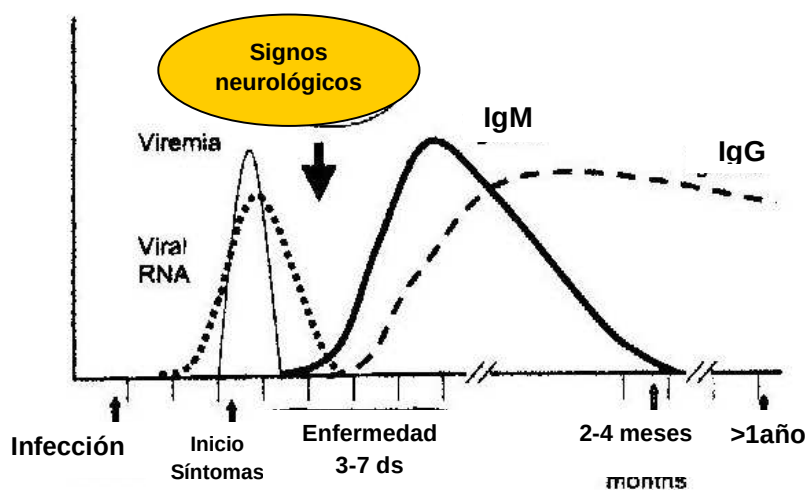
i) Métodos diagnósticos

El laboratorio clínico muestra el líquido cefalorraquídeo (LCR) usualmente con presión normal, con diez a cientos de células mononucleares (≤ 500) principalmente linfocitos. Sin embargo al comienzo de la enfermedad puede haber predominantemente leucocitos polimorfonucleares. La concentración de proteínas puede estar moderadamente elevada, mientras que los niveles de glucosa se mantienen normales.

En sangre periférica hay principalmente leucocitosis a predominio de polimorfonucleares. Los pacientes con infección por WNV pueden tener trombocitopenia.

El diagnóstico de infección por SLEV y WNV se puede realizar por aislamiento, detección del genoma viral (PCR) o serología. Para las dos primeras se recomienda suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) extraídos durante la fase aguda de la enfermedad (hasta 3 o 4 días post inicio). Para estos virus, la detección viral es dificultosa debido a que el período de viremia es muy corto y puede preceder el comienzo de los síntomas por unos pocos días. Por esta razón, el diagnóstico en humanos depende casi exclusivamente de la serología (fig 5)

Figura 5: Cinética de la expresión de virus y anticuerpos en la infección con VESL.



Fuente: Vázquez A. Búsqueda de flavivirus en mosquitos de humedales españoles: Análisis moleculares del virus West Nile y otros flavivirus. Universidad Complutense de Madrid. 2010.

Actualmente el diagnóstico presuntivo se basa en el hallazgo de anticuerpos tipo inmunoglobulina M (IgM) por la técnica de enzimoimmunoensayo de captura (MAC-ELISA) en LCR y/o suero, aunque la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) puede ser también utilizada. La IgM puede ser detectable cuando aparecen los síntomas y persistir por más de 6 meses. Posterior al brote de encefalitis por SLEV ocurrido en Córdoba durante el año 2005, nuestros estudios revelaron la presencia de anticuerpos IgM en algunos pacientes hasta más de un año post infección. La Neutralización (NT) es la prueba más específica ("gold standard") de los arbovirus para confirmar resultados obtenidos por técnicas menos específicas como la inhibición de la hemaglutinación (IH), IFI y MAC-ELISA. Los AcNT alcanzan su máximo título entre los 7-21 días después del comienzo de la enfermedad y persisten usualmente toda la vida. Así, se llega al diagnóstico definitivo mediante la demostración de aumento o disminución de AcNT

(dos o más títulos) entre el suero obtenido del paciente en fase aguda y en fase convaleciente de la infección (seroconversión).

La problemática actual en el diagnóstico de los Flavivirus es la reactividad cruzada que presentan los anticuerpos frente a antígenos virales heterólogos. Una elevada reactividad cruzada ocurre entre miembros del mismo complejo antigénico (SLEV y WNV) y la identificación del agente infeccioso puede ser dificultosa y depende de la técnica utilizada tan bien como de la historia de la infección y del estado inmune del hospedador.

Un individuo que experimenta su primera infección con un Flavivirus (infección primaria) desarrolla una respuesta homóloga al virus infectante tal que la misma puede ser identificada por NT. Durante la fase convaleciente de algunos pacientes puede observarse una leve reactividad cruzada que desaparece o disminuye con el tiempo. Sin embargo, cuando el diagnóstico se realiza en muestras de individuos de áreas donde circulan varios Flavivirus, las infecciones secuenciales y repetidas son comunes, y la posibilidad de identificar el agente etiológico depende de la capacidad del ensayo para distinguir entre Flavivirus antigénicamente relacionados. En estos casos (persona que posee una historia previa de infección por Flavivirus o ha recibido una vacuna como la antiamarílica), hay una respuesta anamnésica caracterizada por un incremento rápido de la IgG y se observa una mayor reactividad cruzada entre virus relacionados. El pico de anticuerpos neutralizantes es más alto que en la respuesta primaria. En algunos, pero no en todos los individuos, el título neutralizante más alto corresponde al virus que causó la primera infección (pecado original antigénico).

Las reacciones serológicas cruzadas deben ser resueltas por titulación comparativa mediante NT con una batería de virus del mismo género circulantes en la región (por ejemplo para Argentina se deben incluir los virus: Dengue, SLEV, WNV, Ilheus y Fiebre Amarilla de acuerdo a la epidemiología del lugar). Sin embargo, los resultados serológicos

resultantes de infecciones secundarias frecuentemente son de difícil interpretación (tabla 3)

Tabla 3 Procedimiento para estudio de SLEV

Síndrome febril con síntomas neurológicos: Criterio de inclusión:

“Toda persona que presente un cuadro clínico compatible con enfermedad febril con síntomas neurológicos, meningitis aséptica, encefalitis, etc.”

Síndrome febril agudo: Criterio de inclusión:

“Toda persona que presente fiebre de comienzo brusco, cefalalgia o mialgias sin afectación de las vías aéreas superiores y sin foco aparente”

ACCIONES	Obtención de la muestra	Muestras	Condiciones de envío
Detección de virus	De 1 a 4 días después del comienzo de los síntomas	SUERO/LCR: Obtenido en forma estéril , sin aditivos. Volumen: mínimo 2ml	Enviar las muestras inmediatamente después de obtenidas, refrigeradas a 4°C . En caso de que el envío deba ser demorado conservarlas a -20°C y remitir en hielo seco
Detección de anticuerpos	Desde el 4to.día después del comienzo de los síntomas. <u>1ª.Muestra:</u> desde el 4º al 10º día <u>2ª.Muestra:</u> desde el 10º día hasta 20 días o más después del comienzo de la enfermedad.	SUERO Volumen: mínimo 2ml	Enviar las muestras refrigeradas

Condiciones de envío de muestras: Enviar al laboratorio en envase de telgopor,

rotulados con apellido y nombre y tipo de muestra.

Dado que la elección del método de diagnóstico a emplear depende de los días de evolución de los síntomas, las muestras no podrán ser procesadas si carecen de la ficha de recolección de datos.

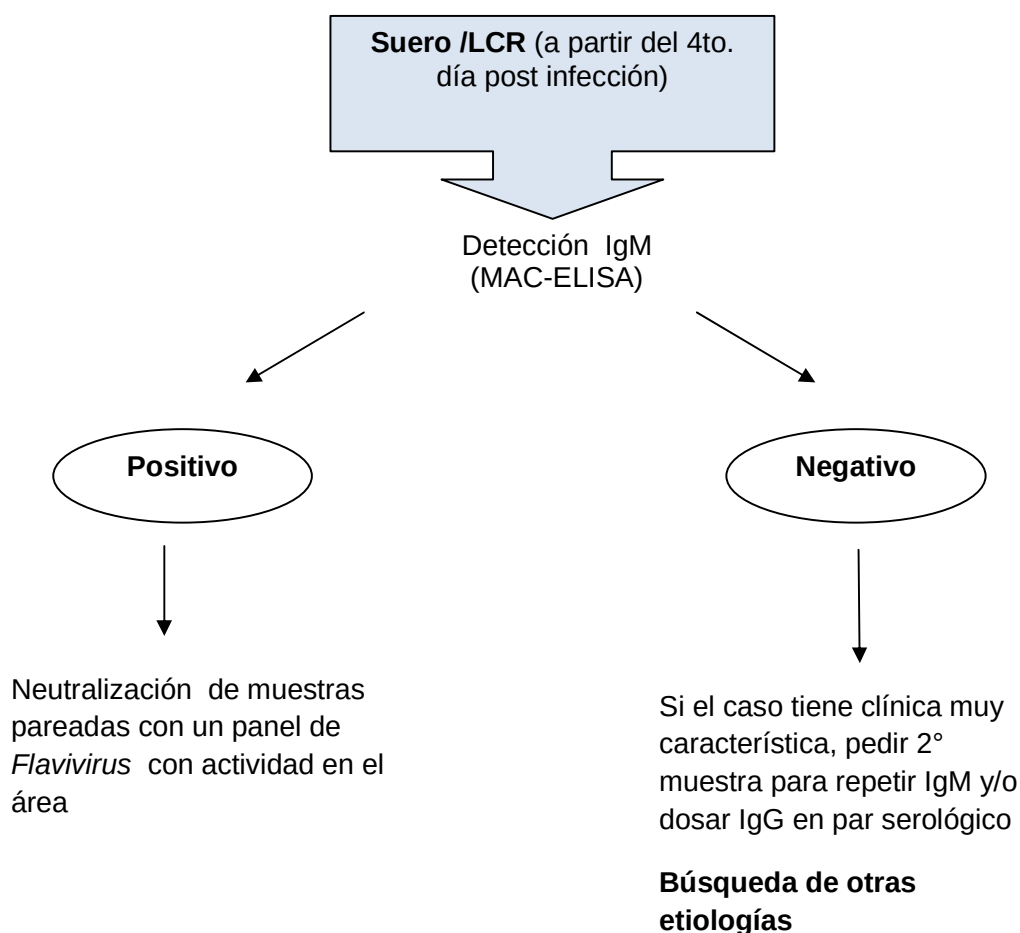
Remitir muestras para su estudio a:
TE: 02477- 433044/429713/429714

FAX: 02477-33045 inevhmaiztegui@anlis.gov.ar

Dra.Marta Contigiani-Dra Lorena Spinsanti
Lab.de Arnavirus y Arbovirus (Timbre N°7)
Enfermera Gordillo Gómez s/n-
5016 Ciudad Universitaria- Córdoba
Tel: 0351-4334022 E-mail: contigia@cmefcm.uncor.edu
Horario: Lunes a Viernes de 9 a 16 hs

LABORATORIO CENTRAL- Ministerio de Salud de la Pcia de Córdoba.
Tránsito Cáceres de Allende 421- Córdoba
TE: 0351-4342451/ 4342452

Figura 6: Algoritmo de aplicación de las técnicas serológicas para el diagnóstico de infección reciente por SLEV.



Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humana INEVH" Dr. Julio I. Maiztegui" Laboratorio de Arbovirus. Pergamino.Pcia de Buenos Aires.Argentina

Clasificaciones de caso

I. CASO SOSPECHOSO:

- Sin enfermedad neuroinvasiva: Fiebre de comienzo brusco, acompañado de cefalea o mialgias sin afectación de las vías aéreas superiores y sin foco aparente.
- Con enfermedad neuroinvasiva: Fiebre de comienzo brusco, acompañado de cefalea o mialgias sin afectación de las vías aéreas superiores y sin foco aparente asociado a manifestaciones neurológicas, meningitis o encefalitis.

II. CASO PROBABLE:

Caso sospechoso más un resultado positivo para estudios realizados para detección de anticuerpos IgM sérica para SLEV o WNV; o Títulos constantes para SLEV o WNV en prueba de Neutralización.

III. CASO CONFIRMADO:

Caso sospechoso más un resultado positivo por Aislamiento viral o demostración de antígeno o genoma viral por RT-PCR u otra técnica molecular en tejido, sangre, Líquido Cefalorraquídeo (LCR) u otros fluidos orgánicos; o conversión serológica para SLEV o WNV en prueba de Neutralización; o IgM en LCR (requerirá identificar el virus por conversión serológica en prueba de Neutralización).

IV. CASO DESCARTADO:

Caso sospechoso con IgM con resultado negativo en muestras de 8 o más días de evolución o prueba de Neutralización en muestras pareadas de suero con resultado negativo.

Se debe estudiar por laboratorio a todo caso sospechoso. Tomar una muestra de LCR y/o suero

j) Diagnósticos diferenciales

En la infección humana por SLEV o WNV, la edad del paciente, la estación del año, el lugar de residencia y exposición, y la información sobre la ocurrencia de casos similares en la comunidad, son parámetros de importancia en el diagnóstico diferencial frente a otras infecciones.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con las encefalitis y formas no paralíticas de poliomielitis, rabia, meningoencefalitis por el virus de la parotiditis, meningitis asépticas por enterovirus (circulan también durante el verano), encefalitis herpética, encefalitis postinfecciosas o postvacunales, meningitis o encefalitis por leptospirosis, micobacterias, micóticas, bacterianas o parasitarias. Los virus SLEV y WNV poseen no sólo la misma presentación clínica sino que también comparten las características epidemiológicas (estación del año y ciclos de transmisión) y su mayor patogenicidad en adultos mayores.

En el caso de los adultos mayores se puede confundir una infección por SLEV o WNV con un ataque cerebrovascular

k) Tratamiento

La terapia de soporte debe tener como objetivo el mantenimiento de la función cardiorrespiratoria, la hidratación y el balance electrolítico, control de convulsiones, monitoreo y mantenimiento de la presión intracraneal normal. No se dispone de una terapia antiviral.

l) Medidas de prevención y control:

- Educar a la población respecto a los modos de transmisión.

- Evitar cualquier contacto cuando los mosquitos están más activos, utilizar repelentes de insectos con ingrediente activo DEET.
 - Utilizar ropa de algodón u otros materiales finos (livianas), que cubra la piel. Se recomienda utilizar camisas de mangas largas y pantalones largos.
 - Destrucción de criaderos: examinar el hogar para eliminar agua estancada donde los mosquitos pueden dejar sus huevos y las larvas pueden crecer.
 - Protección de la vivienda con tela metálica.
 - Mantener limpias las viviendas y peridomicilios (drenar o rellenar charcos, pantanos o canales sin uso). Limpiar baldíos.
 - En casos de alta densidad de mosquitos se realiza control con insecticidas de acción residual en las viviendas.
 - El control de las poblaciones de mosquitos adultos mediante la aplicación aérea de los insecticidas se reserva generalmente como un último recurso. Pueden utilizarse los mismos métodos empleados para *Aedes aegypti*, es decir, nebulización térmica y aplicación de aerosoles en volumen mínimo.
- No hay vacuna disponible de este virus para uso en humanos.

n) Recomendaciones para padres y la comunidad

ENCEFALITIS DE SAINT LOUIS Y WEST NILE

¿Qué es la Encefalitis St. Louis y West Nile?

Son enfermedades transmitidas por mosquitos infectados con el virus encefalitis St. Louis (SELV) y West Nile (WNV). Estos virus están muy relacionados entre sí y con Dengue.

Estas enfermedades son estacionales y se manifiestan durante los últimos

¿Dónde se distribuyen?

SLEV Se lo encuentra desde Canadá hasta Argentina donde circula siempre.

WNV tiene amplia distribución mundial.

Aunque la mayoría de los casos no tienen síntomas, se han registrado casos de

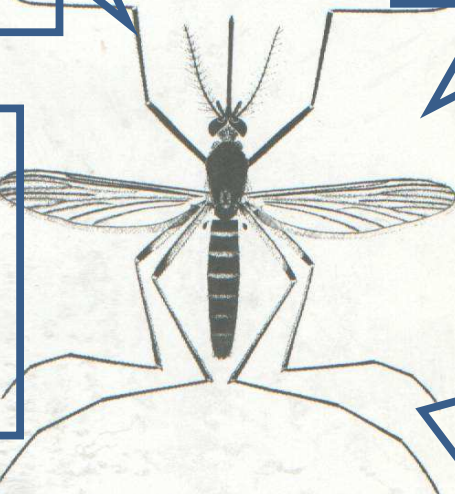
¿Cómo se transmiten?

Estos virus se mantienen en la naturaleza a través de un ciclo entre mosquitos *Culex* spp. y aves urbanas.

El hombre adquiere el virus accidentalmente cuando es picado por un mosquito infectado. Aunque el WNV puede

¿Qué síndromes pueden producir?

- ✓ ENCEFALITIS
- ✓ MENINGITIS ASEPTICA
- ✓ ENFERMEDAD FEBRIL AGUDA (dolor de cabeza, náuseas, vómitos, etc.)



RECOMENDACIONES

- ✓ No hay vacuna que pueda protegernos de la infección.
- ✓ La mejor forma de prevenir es impedir el desarrollo del mosquito.
- ✓ Las medidas son similares a las que se utilizan para evitar al mosquito transmisor del dengue

- ✓ Es fundamental destruir los recipientes donde se pueda acumular agua, desmalezar los espacios baldíos, tapar recipientes que contengan agua, mantener limpias las piletas, no juntar basura.
- ✓ Para evitar la picadura se recomienda repelente, ropa adecuada, mosquiteros, etc.

Bibliografía

1. Auguste AJ, Pybus OG, Carrington CV. Evolution and dispersal of St.Louis encephalitis virus in the Americas. *Infect Genet Evol* 2009; 9: 709–715.
2. Diaz LA, Ré V, Spinsanti L, Contigiani M. et al. Genotype III Saint Louis Encephalitis virus outbreak, Argentina, 2005. *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12: 1752-1754
3. Diaz LA, Komar N, Visintin A, Dantur Juri J, et al. West Nile Virus in birds, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14, Number 4–April
4. Díaz LA. Patrones de Actividad y Estacionalidad del virus St.Louis encephalitis en Córdoba, Argentina. Tesis doctoral. Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales. Universidad Nacional de Córdoba. 2009.
5. Diaz LA, Quaglia A, Flores FS, Contigiani MS. Virus West Nile en Argentina: Un agente infeccioso emergente que plantea nuevos desafíos. *Hornero*. 2011;26: 5-28.
6. Díaz LA, Albrieu Llina's G, Vázquez A, Contigiani MS. et al. Silent Circulation of St. Louis Encephalitis Virus Prior to an Encephalitis Outbreak in Cordoba, Argentina (2005). *PLoS Negl Trop Dis* 2012 ; 6(1): 1489
7. Fabbri, C.M., Morales, M.A., Luppo, V.C., Cappato Berger, F. y col. Brote de encefalitis de San Luis en la provincia de San Juan, Argentina, 2011. *Rev Arg Microb*. 2011; 43(S1); 89.
8. Fabbri C, Morales M, Luppo V, Mondongo J, et al. Nueva detección del virus Nilo Occidental (WN) en equinos de la Argentina, 2010. *Revista Argentina de Zoonosis y Enfermedades Infecciosas Emergentes* Vol.VII, N°2, 2012
9. Gubler, D.J.; G. Kuno & L. Markoff. Flaviviruses: In Fields Virology. Eds. Lippincott Williams & Wilkins. New York, Estados Unidos. 2007 Pp. 1155- 1197.

10. Kramer LD & Chandler LJ. Phylogenetic analysis of the envelope gene of St. Louis encephalitis virus. Arch Virol 2001;146: 2341-2355.
11. Mondini, A., Cardeal, I. L., Lázaro, E., Nunes, S. H., et al. Saint Louis encephalitis virus, Brazil. Emerg Infect Dis 2007; 13: 176–178.
12. Morales, M.A.; M. Barrandeguy; C. Fabbri; J.B. Garcia; A. et al.. West Nile virus isolation from equines in Argentina, 2006. Emerg Infect Dis 2006; 12: 1559-1561
13. Ottendorfer CL, Ambrose JH, White GS, Unnasch TR, et al. Isolation of genotype V St. Louis encephalitis virus in Florida. Emerg Infect Dis 2009;15: 604–606.
14. Ré, V., Spinsanti, L., Farías, A., Díaz, A., et al. Reliable detection of St. Louis Encephalitis virus by RT-nested PCR. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008 26; 10-15
15. Reisen WK. Epidemiology of St. Louis encephalitis virus. Adv Virus Research 2003 ;61:139-183.
16. Rodrigues SG, Nunes MR, Casseb SM, Prazeres AS. et al. Molecular epidemiology of Saint Louis encephalitis virus in the Brazilian Amazon: genetic divergence and dispersal. J Gen Virol. 2010 ;91:2420–2427.
17. Seijo A, Morales A, Poustis G, Romer Y. et al. Outbreak of St. Louis encephalitis in the Metropolitan Buenos Aires Area 2011. Medicina (B Aires) 2011;71 (3):211-217.
18. Spinsanti, L., Basquiera, A.L., Bulacio, S., Ré, V. et al. St. Louis encephalitis in Argentina: the first case reported in the last seventeen years. Emerg Infect Dis 2003, 9; 271-273.
19. -Spinsanti, L., Farías A., Aguilar J., Díaz MP., et al. Risk factors associated with St. Louis seroprevalence in two populations of Córdoba, Argentina Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2007; 101(12): 1248-1252.

20. Spinsanti L.I, Diaz LA, Glatstein N, Arselan S., et al. Human outbreak of St. Louis encephalitis detected in Argentina, 2005 Journal of Clinical Virology 2008;42 : 27–33.
21. -Spinsanti, L.I., Farías, A.A., Aguilar, J.J., Contigiani, M.S.et al. Immunoglobulin G subclasses in antibody responses to St. Louis encephalitis virus infections. Arch Virol. 2011,156; 1861-1864.
22. Spinsanti LI, Ré V, Bassualdo M, Diaz G, y col. Seroprevalencia de infección por virus Encefalitis de San Luis en la provincia de Formosa. Medicina (B Aires) 2000; 60: 474-476.
23. Vásquez A. Búsqueda de flavivirus en mosquitos de humedales españoles: Análisis moleculares del virus West Nile y otros flavivirus. Universidad Complutense de Madrid. 2010.
24. Vergara Cid C.; Spinsanti L,Rivarola, Contigiani M y col. Detección de infecciones humanas por Flavivirus en la ciudad de Córdoba durante el año 2010. Rev Arg de Microb 2011; 43: (1) p37

FIEBRE AMARILLA

Coordinadora: Dra. Claudia Inés Vrátnica*

Grupo de trabajo:

Dra. Mirta Liliana Arce**

Dr. Cristian Biscayart****

Dra. Silvia Edith Balbachán***

Dra. Sandra Elena Morínigo*****

Dra. Andrea María Benítez*

Dra. Mirta Graciela Pedemonte*

Dr. Alejandro Lepetit*****

Dra. Delia Enría*****

*Hospital Pediátrico Juan Pablo II. Corrientes

**Hospital Fernando Barreyro. Posadas. Misiones.

*** Facultad de Medicina. UNNE. Instituto de Medicina Regional. Investigadora del Area Medicna Tropical.

**** Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud de la Nación.

*****Hospital Pediátrico Dr. Lorenzo Avelino Castelán. Resistencia. Chaco

*****SADI

*****Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio Maiztegui

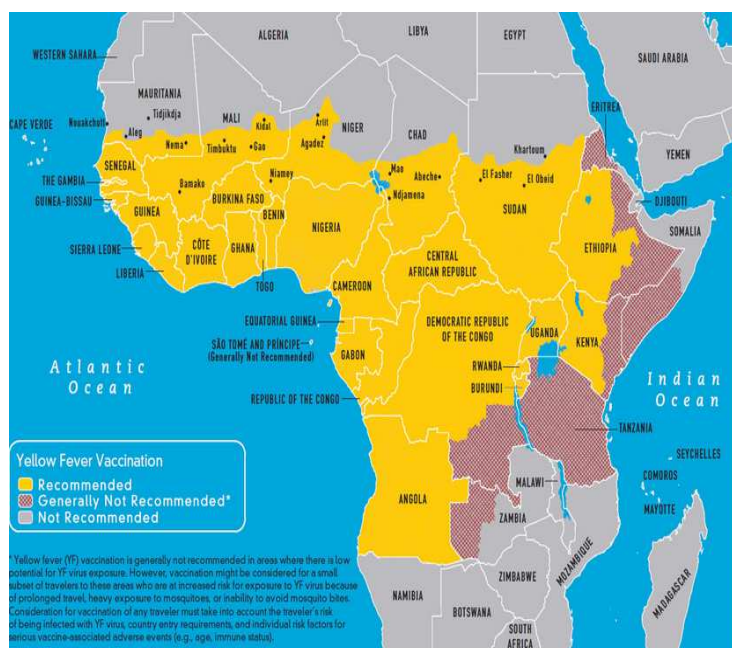
a) **Magnitud del problema a nivel mundial**

La fiebre amarilla (FA) representa un importante problema de salud pública en regiones endémicas de África y Sudamérica, con un dramático aumento en el número de casos en los últimos años. La mayoría se deben a transmisión selvática.(fig 1)

Aunque la incidencia real de esta infección es desconocida, por su naturaleza inespecífica, subdiagnóstico, y escasos reportes, la OMS estima que se producen 200.000 casos/año (80-90% de ellos en África subsahariana) y 30.000 muertes/año. La mayoría de los brotes corresponden a África del Oeste y un menor número a la parte Central y Este del continente, variando la cifra de 1 a 5.000 casos por año. Las variaciones pueden deberse a fluctuaciones en la ocurrencia natural de la enfermedad, ausencia en ciertas áreas, reaparición en otras, lo que remarca la importancia de delinear áreas afectadas mediante la vigilancia de reservorios animales y vectores, además de mejorar los diagnósticos y reportes rápidos de los casos humanos.

En África, ocurren frecuentemente casos en aldeas de la sabana, donde los más afectados son los niños, ya que con la edad la población adquiere inmunidad natural o por vacuna. En este continente, la actividad se incrementa a mediados de la estación lluviosa e inicios de la seca (agosto a octubre). Sin embargo, en el caso del *Aedes aegypti* que utiliza como criaderos los recipientes para recolectar agua, sus patrones de reproducción y actividad son menos dependientes de las lluvias y como resultado, la transmisión viral también ocurre en estaciones secas.

Figura 1 - Áreas de riesgo para transmisión de FA en África



Map 3-18 - Yellow fever vaccine recommendations in Africa, 2010

Fuente: CDC <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever.htm#2853>

b) Situación epidemiológica en América latina

En las Américas, en 1940, la lucha antivectorial consiguió hacer desaparecer la FA urbana de la Argentina, Bolivia, Brasil, Ecuador, Panamá, Paraguay, Perú y Uruguay. El último brote reportado de FA urbana fue en 1942 en Brasil y el último caso de FA urbana confirmado fue reportado por Trinidad y Tobago en 1954. Sin embargo, el vector urbano (*Aedes aegypti*) nunca se eliminó en las Guayanas, Trinidad y Tobago y Venezuela. En la actualidad, la presencia del mosquito en Centroamérica, costas caribeñas de EUA y en la mayoría de la Florida, genera riesgo potencial de reemergencia de FA en estas áreas. (fig

2)

En Sudamérica afecta principalmente hombres jóvenes, no vacunados, que ingresan a la zona selvática por su trabajo, exponiéndose a los vectores. En los últimos treinta años, la actividad del virus de la FA selvática estuvo restringida al área enzoótica compartida por Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa, Guayana, Panamá, Perú, Suriname y Venezuela. Entre los años 2000 – 2008, se confirmaron 1.015 casos (tasa de letalidad del 51.1%) distribuidos en Perú (352), Brasil (273), Colombia (202), Bolivia (85), Venezuela (63), Paraguay (28), Argentina (10) y Ecuador (2).

Perú, uno de los países del continente americano donde la FA sigue siendo endémica, notificó 27 casos de fiebre amarilla, con 24 defunciones, en el año 2007.

En enero de 2008 Paraguay comenzó a detectar casos autóctonos de FA selvática, en cazadores del Departamento de San Pedro (norte de la Región Oriental), seguidos por casos en los departamentos de Central y Caaguazú (zonas no fronterizas). La presencia de casos en el Municipio de San Lorenzo, con un índice de infestación por *Aedes aegypti* del 26%, fue el primer indicio de probable urbanización de la enfermedad.

Los casos de FA urbana, a diferencia de los selváticos, afectan más a niños y a mujeres, atribuible al hábito peridomiciliario del mosquito. La incidencia es mayor durante los meses cálidos y lluviosos, que favorecen la abundancia de mosquitos (enero a mayo). La mayoría de los casos reportados por Brasil corresponden al Amazonas y Oeste del país; aunque en 2007 se identificaron casos en provincias del Sur y Este, incluyendo los estados de Sao Paulo, Rio Grande do Sul y Goiás.

Argentina, Paraguay y Brasil experimentaron entre los años 2008 y 2009 un brote epidémico, hecho que no se registraba hacía varias décadas. Actualmente Paraguay, a excepción de su capital, Asunción, es considerado territorio con riesgo de transmisión.

Figura 2: Areas de riesgo en América



Fuente: CDC <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever.htm#2854>

c) Situación epidemiológica en Argentina

Argentina registra importantes antecedentes históricos de FA urbana, siendo el año 1871 el más significativo. Una epidemia afectó la ciudad de Buenos Aires dejando un saldo aproximado de 20.000 muertos y más de 2.000 en Corrientes (11.000 habitantes). La enfermedad fue traída por los soldados que regresaban de la Guerra de la Triple Alianza.

En 1966 se presentó un brote de FA selvática en las áreas rurales de Garruchos y Garabí (Corrientes) y en Campo Ramón y San Pedro (Misiones) con un total de 62 casos, 18 de ellos fallecieron. En esa oportunidad, se aisló el virus de la fiebre amarilla.

En el 2001 se confirmó una epizootia en monos, en Rio Grande do Sul, cercano a Misiones y Corrientes. Se aplicó vacuna antiamarílica con el 96,7% de cobertura.

En enero de 2008 se encontraron 17 monos muertos en el Parque Provincial Piñalito, en el centro de Misiones. En febrero se confirma FA en uno de estos primates y la re-emergencia de la forma selvática, con la confirmación de 8 casos humanos.

Se consideran zonas de riesgo, para fiebre amarilla, a todos aquellos departamentos limítrofes con los países de Brasil, Bolivia y Paraguay (provincias de Formosa y Misiones, departamentos del norte de Corrientes, noroeste de Chaco y este de Jujuy y Salta).

Recientemente se ha definido un concepto un poco más específico para el gradiente de riesgo de transmisión de FA, de utilidad para recomendar vacunación de viajeros. El NEA pasa a ser un “área de transición” y el NOA de “bajo riesgo potencial.” (fig 3)

Figura 3- mapa del norte Argentino con los “departamentos considerados zonas de riesgo para FA” Áreas limítrofes con Brasil, Paraguay y Bolivia - año 2009



Extraído de: http://www.msal.gov.ar/htm/Site/sala_situacion/index.asp (fuente modificada).

Toda la provincia de Misiones y en Corrientes los departamentos de Berón de Astrada, Capital, General Alvear, General Paz, Itatí, Ituzaingó, Paso de los Libres, San Cosme, San Miguel, Santo Tomé, son consideradas áreas de riesgo. La ciudad de Corrientes no se considera un área de transmisión. Las provincias de Chaco, Formosa, Jujuy y Salta presentan un bajo riesgo de transmisión.

Tabla n°1: casos notificados y confirmados de FA por provincia y región, hasta SE 25. Años 2012-13

Fiebre Amarilla							
Casos Acumulados hasta la 25ª semana epidemiológica							
PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2012 - 2013							
PROVINCIA	2012		2013		Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 NOTIF.	Variación porcentual / Dif. absoluta 2013-2012 CONF.	
	Notif.	Confir.	Notif.	Confir.			
Total Notificado CABA	5	0	0	0	-5	0	
Buenos Aires	5	0	12	0	7	0	
Córdoba	5	0	0	0	-5	0	
Entre Ríos	3	0	0	0	-3	0	
Santa Fe	25	0	31	0	24%	0	
Centro	43	0	43	0	0%	0	
La Rioja	0	0	0	0	0	0	
Mendoza	0	0	1	0	1	0	
San Juan	0	0	1	0	1	0	
San Luis	2	0	4	0	2	0	
Cuyo	2	0	6	0	4	0	
Corrientes	0	0	5	0	5	0	
Chaco	1	0	16	0	15	0	
Formosa	3	0	0	0	-3	0	
Misiones	1	0	3	0	2	0	
NEA	5	0	24	0	19	0	
Catamarca	0	0	0	0	0	0	
Jujuy	44	0	110	0	150%	0	
Salta	8	0	1	0	-7	0	
Santiago del Estero	1	0	1	0	0	0	
Tucumán	0	0	1	0	1	0	
NOA	53	0	113	0	113,2%	0	
Chubut	0	0	0	0	0	0	
La Pampa	0	0	0	0	0	0	
Neuquén	0	0	0	0	0	0	
Río Negro	0	0	0	0	0	0	
Santa Cruz	0	0	0	0	0	0	
Tierra del Fuego	0	0	1	0	1	0	
Sur	0	0	1	0	1	0	
Total PAIS ARGENTINA	103	0	187	0	81,55%	0	

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS -C2/SIVILA

* Se estudian para fiebre amarilla casos de SFI en el marco de la vigilancia de dengue y todo caso estudiado para este evento es contado como un Caso Sospechoso.

d) Características de la enfermedad

La FA es una enfermedad infecciosa aguda de origen viral, con duración breve y gravedad variable, producida por un *flavivirus* relacionado antigénicamente con el virus de la Encefalitis Japonesa, el virus de Saint Louis y el virus West Nile, y transmitida por la picadura de un mosquito.

Los expertos señalan que todas las especies de primates de América son susceptibles al virus de la FA, pero se ha reportado que los géneros *Alouatta* y *Ateles* (este último no se encuentra presente en Argentina) son los más sensibles. Cuando estos monos enferman casi siempre mueren. En el caso de Argentina, hay cinco especies de primates (*Alouatta caraya*, *Alouatta guariba*, *Aotus azarae*, *Cebus nigritus*, *Cebus libidinosus*) todas ellas susceptibles al virus de la fiebre amarilla. A pesar de las creencias difundidas, no hay ninguna evidencia de que el virus de la FA quede circulando en poblaciones de primates sanos.

Al alimentarse, el mosquito hembra infectado, inyecta partículas virales en el tejido subcutáneo donde se inicia la replicación viral. Luego se disemina hacia los ganglios linfáticos regionales y por vía linfática a otros órganos, incluidos bazo e hígado, donde se replica intensamente produciéndose la viremia y la siembra a otros tejidos. Puede presentarse daño multiorgánico (hígado, riñón, cerebro y corazón), coagulación intravascular diseminada por disminución de la síntesis de factores de la coagulación, alteración de la función plaquetaria, sangrado gastrointestinal, de mucosas y serosa pleural o abdominal, injuria miocárdica con edema y degeneración grasa de la fibra. También pueden darse efectos secundarios de citoquinas vasoactivas, edema cerebral y hemorragias petequiales. Pueden ocurrir shock y muerte.

La FA grave se caracteriza por insuficiencia hepática, fallo renal, coagulopatía y shock.

La injuria del hepatocito muestra una degeneración eosinofílica y en los casos no fatales se produce una recuperación completa, sin fibrosis. La lesión hepática tiene una distribución medio zonal parcheada. La arquitectura reticular esta conservada.

El daño renal se caracteriza por degeneración eosinofílica y grasa del epitelio tubular, probablemente por daño directo del virus y por cambios no específicos secundarios a hipotensión y síndrome hepatorenal.

Se han descrito también alteraciones del miocardio, infiltración grasa degenerativa del miocardio y del sistema de conducción que contribuyen a disminuir el gasto y producir arritmias.

La diátesis hemorrágica se debe a una disminución en la síntesis hepática de los factores dependientes de vitamina K, coagulación intravascular diseminada y a disfunción plaquetaria. La fase tardía, caracterizada por un colapso circulatorio, está mediada probablemente por desregulación en la producción de citoquinas como FNT- α , IL-1, INF γ , factor activador de plaquetas y otras.

Los pacientes que fallecen por FA presentan edema cerebral, probablemente como resultado de la disfunción microvascular, sin que se haya demostrado la presencia de partículas virales en el encéfalo.

Durante la primera semana de enfermedad aparecen anticuerpos de tipo IgM, que alcanzan su nivel máximo durante la segunda semana y disminuyen en el curso de 1-2 meses. Al final de la primera semana aparecen anticuerpos neutralizantes específicos, que son los principales mediadores de la protección y que persisten durante muchos años. Los anticuerpos neutralizantes se unen a los epítopes de la proteína de la envoltura vírica e interfieren con la fijación del virus a la membrana de la célula huésped y con su penetración al interior. Los anticuerpos específicos contra la proteína NS1 contribuyen a la

protección inmunitaria mediante la lisis de las células infectadas, mientras que la proteína NS3 es un objetivo de las células T citotóxicas.

Una infección previa por ciertos flavivirus heterólogos, en particular el virus del dengue, parece modular la expresión de la enfermedad y la gravedad de la fiebre amarilla.

e) Agente etiológico

El virus de la FA es el prototipo del género *Flavivirus*, que comprende unos 70 virus diferentes y la mayoría se transmiten por artrópodos. Su tamaño es pequeño, de 35-45 nm. Contiene una cadena sencilla de ARN de 10.233 nucleótidos. Codifica tres proteínas estructurales y ocho no estructurales. La proteína de la envoltura vírica desempeña una función esencial en el tropismo celular, la virulencia y la inmunidad. Las mutaciones del gen de la envoltura pueden modificar estas funciones.

Basándose en el análisis de la secuencia, las cepas del virus de la FA salvaje se han clasificado en siete genotipos: cinco en África y dos en América del Sur. La variación genética no va acompañada de diferencias antigénicas de las cepas, por lo que la vacuna 17D es eficaz contra todos los genotipos del virus.

El virus se puede inactivar mediante disolventes de lípidos (éter, cloroformo), por calentamiento a 56 °C durante 30 minutos y con luz ultravioleta.

f) Mecanismos de transmisión

El virus es transmitido al hombre a través de la picadura de un mosquito infectado. El artrópodo lo adquiere al alimentarse con sangre de un primate o un humano infectado y puede luego transmitirlo a otro primate o humano susceptible.

Se reconocen tres ciclos de ocurrencia: selvático, intermedio y urbano.

En el ciclo selvático el virus se transmite a los monos, desde los mosquitos que se encuentran en las oquedades de los árboles: *Haemagogus* y *Sabethes* en Sudamérica y *Aedes africanus* en África. Las personas que ingresan a las zonas selváticas durante

actividades ocupacionales o recreacionales se exponen al riesgo de adquirir la enfermedad.

El ciclo epidémica urbano involucra la transmisión antroponótica entre humanos y mosquitos urbanos (*Aedes aegypti*) que crecen en agua dulce y limpia.

El hombre infectado experimenta altos niveles de viremia siendo infeccioso para los mosquitos desde 1-2 días antes del inicio de la fiebre y hasta 3-5 días después; pudiendo ocurrir en teoría y por esta viremia, transmisión transfusional o por injurias con agujas. Sólo el mosquito hembra se alimenta de sangre y es de hábito diurno. Una vez infectado puede transmitir el virus 10-12 días después de haberlo adquirido y durante el resto de su vida adulta.

El mosquito *Aedes albopictus*, presente en América cada vez en mayor densidad, es un potencial vector de la FA. Por sus hábitos y características los especialistas creen que puede ser un puente de transmisión entre los ciclos selvático y urbano. Es un mosquito de Asia, donde no hay *A. aegypti*, y tal vez no sea, el de nuestro país, el ecosistema adecuado para su establecimiento eficaz.

g) Factores de riesgo

-Ingreso a cualquier region enzootica sin haber sido vacunado previamente. Quienes trabajan en labores de tala de arboles tienen mayor riesgo, debido a que el corte hace que los mosquitos desciendan al nivel del suelo.

-Viajeros a zonas de riesgo. Influye status de la inmunización, estacionalidad, duración del viaje, actividad a realizar (laboral o recreacional) y tasa de transmisión.

-Expansión geográfica y alto nivel de infestación, de las zonas urbanas, por *Aedes aegypti*.

-Desplazamientos de población en áreas selváticas.

-Bajas coberturas de vacunación en áreas endémicas

-Ausencia o falta de procesos de vigilancia activa en salud pública.

h) Cuadro clínico

El espectro clínico de la FA abarca desde formas asintomáticas o inespecíficas de tipo gripa hasta formas severas, tóxicas, con hemorragias, fallo hepático y renal, proteinuria y muerte. La mayoría de las personas desarrollan una infección subclínica

Luego de un período de incubación de 3-6 días se presentan síntomas tipo gripal, con fiebre (39°C), malestar general, cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, mareos, fotofobia, congestión facial y conjuntival, bradicardia relativa (signo de Faget), dolor lumbosacro y de extremidades inferiores y mialgias. La duración de este cuadro es de 3 a 6 días tras lo cual la mayoría mejora.

En el 15- 25 % de los casos, luego de un corto período de remisión (≤ 48 hs) la enfermedad progresa a una fase grave, tóxica, con retorno de la fiebre, ictericia, hemorragias (epistaxis, gingivorragia, hematemesis, melena), y eventualmente shock y fallo multiorgánico. Las alteraciones del laboratorio se caracterizan por leucopenia, trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina, elevación de transaminasas, especialmente aspartato transferasa (AST), hiperbilirrubinemia, aumento de creatininemia y nitrógeno ureico plasmático y proteinuria. El ECG puede mostrar bradicardia sinusal.

El pronóstico se define durante la segunda semana de evolución. La tasa de letalidad en los casos severos, con falla hepatorrenal, es de 20-50%. La anuria, shock, hipotermia, agitación, convulsiones, hipoglucemia, hiperkalemia y acidosis metabólica son elementos predictivos de muerte. La tasa de letalidad es más elevada en los niños y en las personas de edad.

Si el paciente sobrevive al periodo crítico de la enfermedad, son complicaciones comunes la neumonía y la sepsis bacteriana.

Durante la convalecencia puede presentarse astenia prolongada, pero la recuperación del hígado y los riñones suele ser completa.

i) Métodos diagnósticos

Se debe **sospechar FA** en todo caso de Síndrome Febril Inespecífico (SFI) definido como: **persona de cualquier edad y sexo que presenta fiebre de menos de siete (7) días de duración, acompañada de mialgias o cefalea, sin afección de las vías aéreas superiores y sin etiología definida procedente de área de riesgo para fiebre amarilla y/o de ocurrencia de casos de fiebre amarilla y sin vacuna antiamarílica previa.** El cuadro es más sospechoso aún en presencia de ictericia, signos de sangrado o insuficiencia renal.

Se considera Caso Confirmado a todo paciente sospechoso que tenga un diagnóstico confirmatorio de FA por laboratorio.

i.1. Diagnóstico de laboratorio:

Los métodos diagnósticos van a depender del tiempo de evolución de los síntomas y según se trate de **persona no vacunada contra fiebre amarilla o vacunada recientemente.**

- Entre los días 1 y 3 (<5 días) de comenzado los síntomas (fase aguda, período de viremia) se realiza aislamiento viral (inoculación en ratones lactantes y cultivo de células C6/36 y Vero) y/o detección de secuencias genómicas virales (RT-PCR, Nasba, PCR en tiempo real, etc).

Esta muestra es útil en caso que el paciente este recientemente vacunado contra FA o haya enfermado de Dengue, previamente. Estos estudios se realizan en el Laboratorio del

Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas Dr. Julio Maiztegui (INEVH)
Pergamino, Buenos Aires.

- A partir del sexto día del comienzo de los síntomas, se realiza detección de Ig M específica, a través de la prueba MAC-ELISA (ensayo inmunoenzimático de captura de IgM).

Dado que existen reacciones cruzadas con otros flavivirus, en las personas vacunadas contra FA o con infección previa por dengue, las muestras positivas serán derivadas al Laboratorio del INEVH para titulación de anticuerpos específicos (IgG). Los títulos serán comparados con los de otra muestra solicitada a los 14 días de iniciado los síntomas (muestras pareadas de fase aguda y de convalecencia). Se debe encontrar un aumento, en los títulos, de por lo menos 4 veces (seroconversión).

- Prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT).
- Se pueden utilizar técnicas de Inhibición de la Hemaglutinación o Fijación de Complemento, en muestras pareadas.

Las muestras deben ir acompañadas de la ficha epidemiológica correspondiente, de **Síndrome Febril Inespecífico** (se accede a través del SIVILA) y no podrán ser procesadas si carecen de los siguientes datos:

- a) Identificación del paciente.
- b) Fecha de comienzo de los síntomas
- c) Fecha de recolección de la muestra
- d) Historia de viajes recientes del paciente
- e) Antecedente de vacunación contra la fiebre amarilla y fecha.

Figura 4: Ficha de Investigación de Casos de Síndrome Febril



**Ministerio de Salud
PRESIDENCIA DE LA NACION**

**FICHA DE INVESTIGACION DE CASOS
DE SINDROME FEBRIL**

SF

Definición de caso sospechoso: Persona de cualquier edad y sexo que presenta fiebre, de menos de siete (7) días de duración, acompañado de mialgias o cefalea, sin afección de las vías aéreas superiores y sin etiología definida.

1. DATOS DEL DECLARANTE											
Provincia: _____				Departamento: _____				Localidad: _____			
Establecimiento Notificante: _____						Fecha de Notificación: ____/____/____					
Apellido y Nombre del Profesional: _____											
Tel.: _____				Fax: _____				e-mail: _____			
2. IDENTIFICACION DEL PACIENTE											
Apellido y nombres: _____											
Fecha de nacimiento ____/____/____				Edad: _____		Sexo: M () F ()		DNI: _____			
Domicilio actual: _____								Tel. propio o vecino: _____			
Referencia de ubicación domicilio: _____								Localidad: _____			
Urbano () Rural ()				Departamento: _____				Provincia: _____			
3. DATOS CLINICOS											
Fecha de inicio de la fiebre: ____/____/____						Fecha de la consulta: ____/____/____					
	Si	No	Ign.		Si	No	Ign.		Si	No	Ign.
Fiebre (..... 38° C)				Dolor abdominal				Hepatomegalia			
Cefalea				Inyección conjuntival				Esplenomegalia			
Mialgias				Tos				Oligoanuria			
Artralgias				Disnea				Sind. confusional			
Dolor retro ocular				Taquipnea				Sind. meníngeo			
Erupción				Prurito				Encefalitis			
Náuseas				Ictericia				Sind. Hemorrágico*			
Vómitos				(*) Especificar (marcar con una cruz): petequias...; púrpura...; epistaxis...; gingivorragia...;							
Diarrea				hemoptisis...; melena...; vómitos negros...; otros: _____							
Tensión: MIN/MAX..... Pulso:/min. Prueba del torniquete: POS () NEG () FR...../min Hto:% GB:/mm3. Fórmula:/..... Plaquetas:/mm3. VSG:mm											
4. DATOS EPIDEMIOLOGICOS											
Ocupación de riesgo: _____				Lugar de trabajo: Urbana () Periurb () Rural () Silvestre ()							
Viaje durante los últimos 45 días? Si () No () Fecha: ____/____/____ Destino: _____											
Estuvo en el campo, monte, lugar de recreación? Si () No () Fecha: ____/____/____ Lugar: _____											
Conoce casos similares? Si () No () Quién/es? _____											
ANTECEDENTE DE VACUNACIÓN (confirmar con carnet)											
Antiamarilica: Si () No () Ign () Última fecha de vacunación: ____/____/____											
Fiebre Hemorrágica Argentina: Si () No () Ign () Última fecha de vacunación: ____/____/____											
SOSPECHA CLINICA EPIDEMIOLOGICA											
(calificar por n° de orden) Paludismo () Dengue () Fiebre Amarilla () Leptospirosis () FHA () Hantavirus ()											
Rickettsiosis () Virus del Oeste del Nilo () Encef. de San Luis () Otros: _____											
Tratamiento empírico indicado (tipo y dosis) _____											

i.2. Diagnóstico histopatológico:

Si la persona con sospecha de FA muere, debe tomarse una muestra de hígado, de por lo menos 1 cm³, dentro de las primeras 8 horas del óbito. Si el tiempo es mayor, el riesgo de que se produzca autólisis dificulta la interpretación para el patólogo. La muestra se debe mantener en solución de formalina a 10%, en un volumen de líquido 10 veces superior al del tamaño de la muestra, y a temperatura ambiente. Nunca deberá congelarse. Se observa necrosis medio-zonal de los lóbulos, esteatosis, degeneración eosinófila de los hepatocitos (corpúsculos de Councilman).

i.3. Pruebas inmunohistoquímica en tejidos:

Para la detección de antígeno específico, utilizando Ac. policlonales marcados con Fosfatasa Alcalina o Peroxidasa.

i.4. Biología molecular:

PCR: detecta fragmentos del ácido nucleico viral, presente en los tejidos.

i.5. Exámenes complementarios

- Hemograma (con plaquetas),
 - Leucocitosis con Neutrofilia y desviación a la izquierda (inicialmente)
 - Leucopenia con linfocitosis y desviación izquierda (3°-4° día) más eosinofilia.
 - Hto elevado
- Hepatograma
 - GOT (AST) y GPT (ALT) mayor a 1.000 UI/L, bilirrubinemia elevada,
- Función renal
 - creatininemia y uremia elevadas, en formas graves

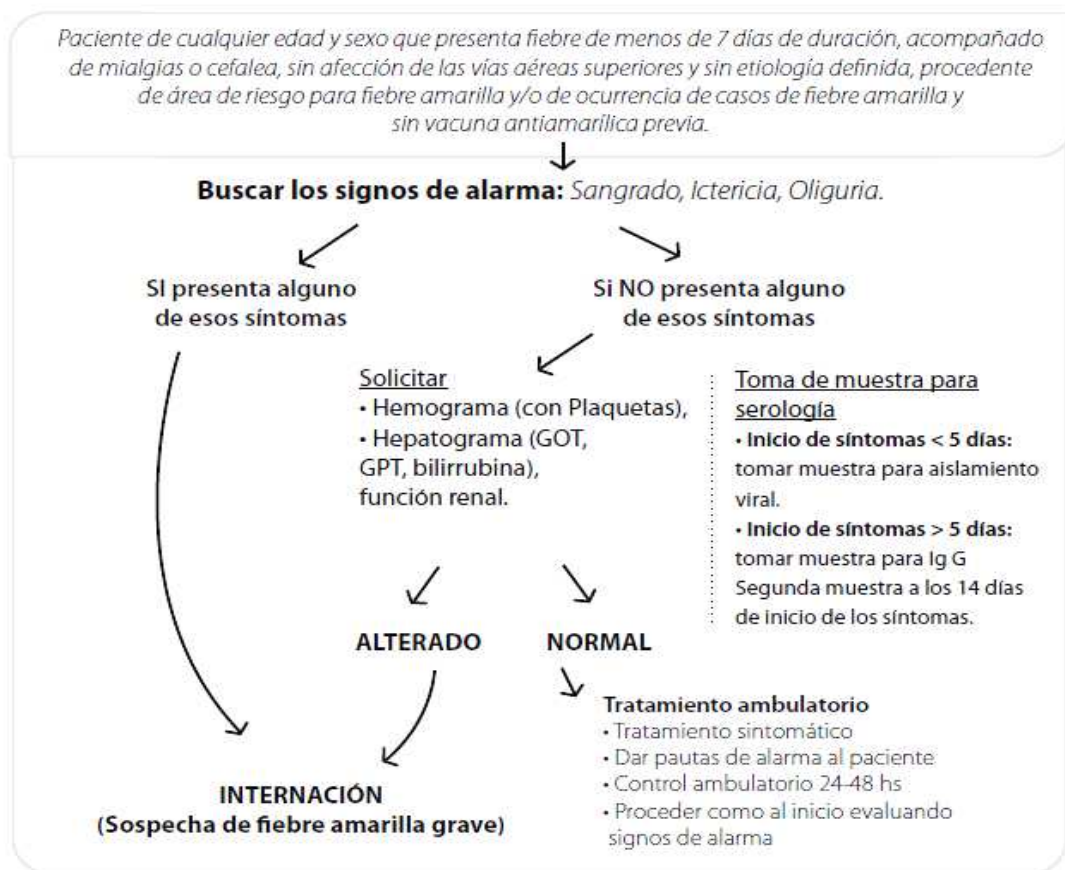
- Orina

-Proteinuria, hematuria, cilindruria, en formas graves

- Amilasemia elevada
- Estudios por imagen y ECG, según necesidad

Los pacientes que cumplan con la definición de caso sospechoso de FA, se notificarán en el modulo C2 del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS).

Figura 5 - FLUJOGRAMA DE MANEJO DE CASO SOSPECHOSO



j) Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico de FA es difícil, sobre todo en las fases tempranas. Las formas leves no pueden distinguirse clínicamente de una gran variedad de infecciones.

Las formas que se manifiestan con **ictericia** deben distinguirse de enfermedades como Hepatitis, Malaria, Leptospirosis, Fiebre Hemorrágica del Congo- Crimea, Fiebre Tifoidea, Fiebre Q, Tifus, ictericia de causas tóxicas.

Las formas **hemorrágicas** que se manifiestan sin ictericia se deben distinguir de la Fiebre Hemorrágica de Lassa, Enfermedades por virus de Marburg y Ebola, Fiebre Hemorrágicas Argentina, Boliviana y de Venezuela.

Tabla 2- Diagnósticos diferenciales de FA

Enfermedad	Modo de transmisión	Cuadro clínico	Ictericia	Manifestaciones hemorrágicas	Laboratorio
Fiebre amarilla	Picadura de mosquito	Inicio súbito, fiebre alta, cefalea, dolores musculares, postración, escalofríos, náuseas	Presente, precoz	Entre el tercer y cuarto día	Leucopenia Neutropenia Eritrosedimentación (ERS) alta, bilirrubina alta
Leptospirosis	Contacto de la piel con mucosas o alimentos contaminados con orina de animales infectados	Inicio súbito, cefalea, escalofríos, fiebre, dolores musculares, anorexia, vómitos y postración	Presente, tardía	Tardías	Leucocitosis, neutrofilia, Eritrosedimentación (ERS) alta, creatinina alta
Paludismo	Picadura de mosquito	Fiebre periódica, esplenomegalia, anemia, cefalea, náuseas, vómitos, postración, temblores, sudoración	Presente	Menos tendencia hemorrágica	Anemia precoz, leucopenia.
Hepatitis virales	Fecal, oral, transfusión, vertical, inyecciones y sexual	Fiebre leve o ausente, anorexia, dolor abdominal, cefalea, mialgia generalizada	Presente	Pueden estar presentes	Leucopenia
Dengue	Picadura de mosquito	Fiebre alta, cefalea, mialgia, dolor abdominal, hepatomegalia	Ausente en general	Petequias, epistaxis gingivorragia	Hemoconcentración, plaquetopenia
Fiebre hemorrágica	Inhalación de aerosoles, de saliva y excretas de roedores contaminados	Inicio lento y gradual, fiebre, malestar, cefalea, mialgia generalizada, edema palpebral	Ausente	Petequias en axilas y tórax, epistaxis, melena	Leucopenia, plaquetopenia, hemoconcentración, proteinuria
Hantavirus	Inhalación de aerosoles, de saliva y excretas de roedores contaminados	Inicio abrupto, fiebre alta, escalofríos, mialgia severa, cefalea frontal, rubor de rostro	Ausente	Hematemesis, hemoptisis, melena, hemorragia ocular	Proteinuria, oliguria, leucocitosis.

Septicemia	Infección hospitalaria, contaminación de heridas quirúrgicas, escaras, o ambas	Inicio abrupto, fiebre alta, postración, toxemia, escalofríos, náuseas, vómitos, hipotensión, choque	Puede estar presente	Pueden estar presentes	Leucocitosis o leucopenia con desvío a la izquierda
Meningococemia	Contacto con otro paciente o portador orofaríngeo asintomático	Malestar, postración, cefalea, náuseas, vómitos, mialgias, artralgias. Rash cutáneo y petequias. Fulminante o no. Puede haber meningitis	Puede estar presente	Petequias que pueden diseminarse y lesiones purpúricas extensas	Inespecífico o leucopenia. Bacteremia
Rickettsiosis	Transmitidas por garrapatas, pulgas y piojos de roedores y animales silvestres, según la especie	Síndrome febril, exantema maculopapular o petequial, signos clínicos de agresión pluriparenquimatosa	Puede estar presente en caso de lesión hepática	Puede estar presente en casos de plaquetopenia o coagulación intravascular diseminada	Leucocitosis o leucopenia, plaquetopenia en algunas circunstancias. Reacciones serológicas específicas según la especie.

Fuente: Ministerio de Salud de la Nación – Dirección de Epidemiología. Enfermedades infecciosas/Fiebre amarilla. Guía para el equipo de salud 2ª edición marzo 2010 – fuente modificada

k) Tratamiento

No existe tratamiento antiviral específico para la fiebre amarilla y sólo se aplican medidas de sostén.

En aquellos casos de manejo ambulatorio se debe indicar:

- Reposo
- Dar pautas de alarma para re-consulta inmediata (aparición de sangrados, ictericia, oliguria).
- Protección de la picadura de mosquitos durante los primeros 5 días de la enfermedad, para evitar la transmisión viral (aislamiento entomológico).
- Paracetamol si el paciente tiene dolor o fiebre, pero están contraindicados los otros antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, aspirina.
- Evaluación diaria por algún integrante del equipo de salud.
- Brindar información acerca de la enfermedad, su modo de transmisión y la forma de prevención

tanto al paciente como a su familia.

Los pacientes con síntomas graves (leucopenia, plaquetopenia, oliguria, hemorragias, compromiso hemodinámico) deben ser hospitalizados y habitualmente en unidades de cuidados intensivos.

I)_Prevención y medidas de control

- Inmunización de rutina para niños y campañas de vacunación para prevenir epidemias. La prevención de la FA selvática solamente es posible por medio de la vacunación.
- Vacunar a todos los viajeros que entran a zonas enzoóticas.
- Mantener coberturas de vacunación no menor al 95%, en las nuevas cohortes de niños de 1 año, según las recomendaciones del Programa Nacional de Inmunizaciones.
- Detección de brotes (presencia de por lo menos un caso confirmado)
- Control del *Aedes aegypti* en centros urbanos y mantener bajos los índices de infestación del vector . La fumigación para matar mosquitos adultos, durante epidemias, puede tener valor para interrumpir la transmisión
- Mantener un sistema de vigilancia epidemiológica adecuado y eficaz.
- Notificar y confirmar los casos sospechosos. La FA es una enfermedad de notificación obligatoria inmediata, sujeta al Reglamento Sanitario Internacional, por lo tanto, se debe notificar de inmediato a la OPS/OMS.
- Informar y educar a la comunidad en forma permanente.
- Evitar el contacto de mosquitos con enfermos, por lo menos durante 5 días posteriores al comienzo de los síntomas. Se pueden utilizar repelentes, mosquiteros, insecticidas de acción residual, etc.

I.1. Vigilancia de epizootias (aparición de la enfermedad y muerte de monos en áreas selváticas).

Se deben notificar siempre las muertes de monos, por causas naturales, ya que podemos estar ante la presencia de circulación del virus de la FA. Se debe iniciar, inmediatamente, la vacunación de los residentes y viajeros que penetran en la zona, además de intensificar la vigilancia de casos sospechosos y de casos de fiebre e ictericia.

- **Acciones en áreas enzoóticas:** la presencia de un caso confirmado por laboratorio es suficiente para tomar medidas de prevención y control. Como respuesta se deben realizar las siguientes tareas:

- **Actividades de vacunación**
- **Actividades de vigilancia epidemiológica:**

a) Identificación de casos mediante la búsqueda activa de todas las personas con enfermedad compatible con la definición de caso sospechoso y de las personas con síndrome febril icterico agudo, en las zonas donde se han presentado casos, así como en los municipios aledaños y los lugares visitados por los casos en el período de 3 a 6 días antes del comienzo de la enfermedad. b) Toma de las muestras y su envío al laboratorio, c) Investigación retrospectiva de los certificados de defunción para detectar casos compatibles con la definición de caso, d) Investigación de muertes de monos, e) Vigilancia de los índices de infestación por *Aedes aegypti* en zonas urbanas, f) Monitoreo de las coberturas de vacunación, g) Promover actividades educativas y participativas de la comunidad en la prevención de la enfermedad.

- **Acciones en áreas no enzoóticas:**

- a) Vigilar a las personas con enfermedad compatible con la definición de caso sospechoso o confirmado,
- b) Investigar la presencia de epizootias en monos,
- c) Ante la presencia de casos importados realizar una vacunación de bloqueo e implementar estrategias de prevención de la exposición al vector si el caso detectado se hallaba en la fase de viremia.

I.2. Vigilancia de los Síndromes Febriles Ictéricos

Este tipo de vigilancia, por lo general puesta en práctica en los sitios centinelas, utiliza una definición de caso de mayor sensibilidad. Permite identificar los casos de FA que han desarrollado formas menos graves o no hemorrágicas.

La vigilancia de las síndromes febriles ictericos incluye a todas las personas que viven en áreas enzoóticas o han viajado a ellas, y que presentan una enfermedad caracterizada por fiebre e ictericia de inicio súbito. Descartadas hepatitis virales, malaria, leptospirosis o fiebre hemorrágica por virus dengue, las muestras sanguíneas deben enviarse al laboratorio de referencia para pruebas serológicas específicas de FA, acompañadas por la respectiva ficha epidemiológica...

I.3. Indicadores de vigilancia

Con la finalidad de monitorear la eficiencia de los sistemas de vigilancia, se recomienda utilizar los siguientes indicadores:

- 80% de las unidades notificadoras informan semanalmente.
- 80% de los casos sospechosos se investigan durante las primeras 48 horas posteriores a la notificación.
- 80% de los casos con muestras de suero se envían al laboratorio en las primeras 72 horas.

- 80% de los resultados de laboratorio se obtienen en las primeras 72 horas.
- 80% de los casos confirmados y puesta en marcha de medidas de control adecuadas.
- 80% de los casos cerrados en 30 días y 100% cerrados en 60 días.
- Índice de infestación por *Ae. aegypti* (debe ser < 5%).
- Notificación de monos muertos en áreas enzoóticas.
- Porcentaje de letalidad (debe ser menor de 50%).
- Cobertura de vacunación mínima de 95% de la población residente en áreas enzoóticas.
- Al menos un centro centinela para la vigilancia del síndrome febril icterico, por departamento o región de salud considerados de riesgo.
- En los municipios de áreas enzoóticas y colindantes, con índices de infestación por *Ae. aegypti* superiores a 5%, se considera indicador de eficiencia de la vacunación antiamarilica a la introducción de la vacuna en el esquema de inmunizaciones en 100% de los municipios con una cobertura del 95%, en mayores de 1 año.

m) Inmunoprofilaxis

Las vacunas actuales para FA, recomendadas por la OMS, tienen como base lotes derivados de la cepa original atenuada 17D o 17 DD, desarrollada a fines de 1930, por Max Theiler, en los laboratorios de la Fundación Rockefeller, en Nueva York y Rio de Janeiro. En 1927, se aislaron las cepas salvajes Asibi y Francesa de FA en Ghana.

Son vacunas termoestables, liofilizadas y atenuadas, obtenidas en huevos embrionados de pollo, exentos de agentes patógenos específicos como leucosis aviar.

Cada dosis debe contener como mínimo 1 000 DL50 (dosis letal 50%) en ratones, o su equivalente en unidades formadoras de placas (UFP). La vacuna 17D fue aprobada por primera vez en 1936 en Nueva York y en 1937 en Brasil.

Comercialmente, en nuestra región, tenemos en existencia los siguientes productos:

- Stamaril® (laboratorio Sanofi Pasteur) contiene la cepa 17D, subcepa 17D-204.
- Vacuna de Bio-Manguinhos/ Fiocruz, contiene la cepa 17D, subcepa 17DD.

m.1. Agente inmunizante:

Cada dosis de vacuna reconstituida contiene: suspensión liofilizada en medio estabilizante de Virus de FA, vivo atenuado (cepa 17D exenta de leucosis aviar), cultivado en embriones de pollo, 1.000 DL 50 ratas. Diluyente especial c.s.p. 0.5 ml.

m.2. Inmunidad y eficacia clínica:

Una dosis de 0,5 ml induce una inmunidad duradera (Ac. neutralizantes) en más del 95% de los casos, a partir del décimo día de su aplicación. Posiblemente deje inmunidad de por vida, no obstante, se han documentado casos de enfermedad en personas anteriormente vacunadas.

En la mayoría de los casos, la protección parece tener una duración de 30-35 años o más.

m.3. Indicaciones

- Poblaciones que viven en áreas de riesgo: Departamentos de la Provincia de Misiones, Formosa, Chaco, Corrientes, Salta y Jujuy, limítrofes con Bolivia, Paraguay y Brasil. A partir del año de edad y hasta los 60 años. Opcional para el grupo de 9 a 12 meses y mayores de 60 años, de acuerdo al riesgo de exposición.
- Viajeros que, por actividades laborales o recreativas, transiten dentro de áreas de alto riesgo del país u otros países.

Tabla 3- Clasificación de áreas de riesgo para la transmisión de FA: Criterio para la clasificación, riesgo de infección y recomendación de vacuna - Working Group para el riesgo geográfico de Fiebre amarilla 2010.

Clasificación	Criterio para clasificación	Riesgo de Infección	Vacunación
Endemico	Áreas con persistencia de virus FA enzootico con transmisión por largos períodos de tiempo y donde: - vectores de FA y primates como huéspedes están presentes y se reportan casos de FA en humanos y primates - ó los casos de FA se reportaban regularmente antes de obtener alta cobertura de inmunización - ó La vigilancia serológica pre-vacunación muestra elevada infección de FA	Alto	Se recomienda vacunación para todos los viajeros mayores de 9 meses
Transicional	Áreas en los límites de la zona endémica de FA con evidencia periódica de transmisión durante la expansión epidémica/epizootia y donde: • Los vectores de FA y primates están presentes y • Los casos humanos de FA (esporádica o epidémica) se reportan en intervalos prolongados expandiéndose de las áreas de límites endémicos y/o • la serovigilancia pre-vacunación muestra evidencias de infección de FA en personas nacidas antes de la última expansión de la FA	Moderado a alto	Se recomienda vacunación para todos los viajeros mayores de 9 meses
Bajo riesgo	Áreas que están en los límites de la FA endémica o áreas transicionales donde: • Los vectores de FA y los primates	Bajo	La vacunación se recomienda para viajeros pero con

	estan presents y • No se reportaron casos de FA en humanos o primates y • Puede haber evidencias serologicas o otra evidencia de bajos niveles de transmición de FA en el pasado		posibilidades de alta exposición por más de una semana en áreas rurales
--	--	--	---

m.4. Esquema, vía y dosis

La vacuna contra FA se administra una sola dosis de 0,5 ml., subcutánea o intramuscular (se prefiere la vía subcutánea) en la parte superior del brazo, a partir del año de edad y hasta los 60 años (Resolución 857/07),

. Una única dosis es suficiente para conferir inmunidad a largo plazo y no es necesario revacunar . En países endémicos la vigilancia epidemiológica podría identificar grupos de riesgo específico (niños menores y pacientes VIH/SIDA) que podrían beneficiarse con una dosis booster.

En caso de brotes, se puede aplicar a partir de los 6 meses, dependiendo de las directivas de las autoridades sanitarias.

Según la norma actual de la OMS, una vacuna contra FA conservada a 37 ° C durante 14 días debe mantener:

- 1) La potencia mínima de >1000 DL50 por dosis y
- 2) Mostrar una pérdida media del título de <1 log 10 DL50.

Estos requisitos exigen la adición de estabilizantes como el sorbitol y la gelatina. La vacuna liofilizada se debe conservar manteniendo la cadena de frío, y una vez reconstituida conservarla en hielo y utilizarla en un plazo de seis horas.

Se puede administrar simultáneamente con cualquier vacuna, incluso con otras inyectables de virus vivo, tales como sarampión, SRP (sarampión, rubéola y paperas), SR

(sarampión, rubéola) y varicela, siempre y cuando se apliquen en sitios diferentes. La única excepción es la vacuna contra el cólera que se deben aplicar con un intervalo mínimo de tres semanas, para lograr una buena respuesta inmune.

Si no se administran simultáneamente las vacunas vivas, se deben administrar por lo menos con un intervalo de 30 días a fin de evitar la interferencia en la respuesta inmune. Esta recomendación se basa en la hipótesis de que el interferón liberado en respuesta a la primera vacuna puede tener un efecto inhibidor temporal sobre las otras vacunas de virus vivos.

El grupo de trabajo del Instituto Fiocruz, observó que la administración concomitante de triple viral y antiamarílica al año de edad, inducía una menor tasa de seroconversión a rubeola y paperas, que si se administraban separadamente con un intervalo de 30 días entre ambas vacunas. La OPS y la OMS consideran que es probable que sea necesario estudiar este fenómeno en otras poblaciones y contextos epidemiológicos, antes de avanzar en cambios de recomendación de vacunación.

El *Reglamento Sanitario Internacional* recomienda la vacunación de viajeros hacia zonas enzoóticas cada 10 años.

m.5. Eventos adversos

En algunos casos se producen reacciones autolimitadas y leves, tales como dolor y enrojecimiento en el sitio de la aplicación. Reacciones sistémicas como fiebre, dolor de cabeza, mialgia y malestar general, se presentan entre el quinto y el séptimo día.

Las reacciones adversas graves son muy raras. Los mayores de 60 años tienen mayor probabilidad de presentar reacciones adversas, así como los huéspedes inmunocomprometidos. Se han reportado casos de enfermedad neurotrópica asociada a la vacuna, antes denominada encefalitis postvacunal, por el virus 17D, en menores de 4 meses (tasa de 500-4.000/1.000.000 dosis aplicadas). Por este motivo está

contraindicada en menores de 6 meses, estableciéndose así un margen mayor de seguridad.. El neurotropismo también se manifiesta como meningitis, meningoencefalitis o encefalitis, como resultado de la invasión directa del virus vacunal al SNC. El Síndrome de Guillain-Barré (SGB), la encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) y la parálisis bulbar están englobadas como “Enfermedades autoinmune con compromiso del SNC”, producidas por reacción de las células T o anticuerpos contra la vacuna, que reaccionan en forma cruzada con lo epítopes neuronales.

Se ha documentado la aparición de una enfermedad multisistémica viscerotrópica asociada a vacuna para FA (YEL-AVD), semejante a la producida por el virus salvaje. Presenta: fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, ictericia, disfunción hepática, fallo renal, taquicardia, taquipnea, distress respiratorio, trombocitopenia e hipotensión, rápidamente progresan a fallo multiorgánico y muerte. Este raro síndrome fue descrito por primera vez en 1996. El virus vacunal aislado no muestra ninguna mutación genómica, capaz de explicar esa alteración. Se piensa que la vacuna es un estímulo inflamatorio sistémico, que genera una viremia suave, subclínica, con una persistente y duradera respuesta de anticuerpos, dependiente de células T helper. Suele ocurrir de uno a siete días después de la vacunación. La incidencia estimada es de 1-3 casos por 1 millón de dosis, aunque Brasil ha reportado 1 caso por 10 millones en población entre 1 y 60 años. En personas mayores de 60 años (Estados Unidos) la incidencia es más alta: 1 caso por 40.000-50.000 dosis aplicadas.

Se ha presentado anafilaxia, en personas con antecedentes de alergia al huevo o algún componente de la vacuna (0.8 a 1.8 por 100.000 dosis aplicadas).

Los efectos adversos están relacionados, principalmente, con la primera dosis aplicada y se reconocen factores predisponentes como: enfermedades del sistema

inmune, enfermedades neurológicas como esclerosis múltiple, tumores malignos en actividad, edades extremas de la vida (menores de 6 meses y mayores de 60 años).

Es muy importante la denuncia de estos ESAVI (efectos supuestamente atribuibles a la vacuna o inmunizaciones) a las autoridades pertinentes: ANMAT y Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.

m.6. Contraindicaciones y precauciones

No se debe administrar a:

- Personas con enfermedades febriles agudas, con compromiso de su estado general.
- Personas con antecedentes de hipersensibilidad a huevos de gallina y sus derivados.
- Mujeres embarazadas. Si fuera impostergable, en situación de emergencia epidemiológica y siguiendo recomendaciones expresas de las autoridades de salud; sólo podría aplicarse la vacuna luego del sexto mes de embarazo
- Personas inmunocomprometidas por enfermedad (cáncer, leucemia, SIDA, etc.) o por medicamentos;
- Lactantes menores de 9 meses de edad, a menos que el riesgo de contagio sea muy elevado. Nunca se debe aplicar a menores de 6 meses. Precaución en > de 60 años.
- Personas de cualquier edad que padezcan alguna enfermedad relacionada con el timo (timectomías por cualquier etiología; niños con Síndrome de Di George, pacientes con miastenia *gravis*)

n) Recomendaciones para padres y la comunidad



Bibliografía

- 1) Allende I, Cabello A, Carrillo M, Vázquez C, y col. Riesgo de urbanización de la fiebre amarilla en las Américas: Experiencia del Paraguay. En: libro de resúmenes XVIII Reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación- Darle la prioridad a las poblaciones vulnerables - San José, Costa Rica – 24-26 de agosto de 2009
- 2) Balbachán S E. Fiebre amarilla. En: Patologías Regionales y Enfermedades Emergentes de J O. Gorodner y D Merino. Editorial Corpus. Rosario. ISBN 978-950-9030-65-7. Año 2008. Capítulo 21. Pág: 167-175
- 3) Barrett A. Eventos adversos graves asociados con la aplicación de la vacuna antiamarílica en una campaña de inmunización masiva, Perú, 2007. En: libro de resúmenes XVIII Reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación- Darle la prioridad a las poblaciones vulnerables - San José, Costa Rica – 24-26 de agosto de 2009
- 4) Barwick Eidex R y el Grupo de trabajo sobre inocuidad de las vacunas contra la fiebre amarilla. History of thymoma and yellow fever vaccination. The Lancet. 2004; 364:936
- 5) Cennimo DJ. Pediatric Yellow Fever. <http://emedicine.medscape.com/article/970016-overview> Updated: Feb 10, 2012
- 6) Collaborative Group for Studies with Yellow Fever Vaccine. Randomized, double-blind, multicenter study of the immunogenicity and reactogenicity of 17DD and WHO 17D-213/77 yellow fever vaccines in children: implications for the Brazilian National Immunization Program. Vaccine. 2007 Apr 20;25(16):3118-23.
- 7) Comité de Infecciones Emergentes. Fiebre Amarilla. Documento. Yellow Fever. Rev Chil Infect (2001); 18 (1): 64-68. Versión impresa ISSN 0716-1018.doi: 10.4067/S0716-10182001000100009

- 8) Domingo C, Escadafal C, Rumer L, Méndez JA, García P, et al. (2012). First International External Quality Assessment Study on Molecular and Serological Methods for Yellow Fever Diagnosis. Plos One 7(5): e36291. doi:10.1371/journal.pone.0036291
- 9) Gerasimon G, Lowry K. Rare case of fatal yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease. South Med J. 2005 Jun;98(6):653-6.
- 10) Gershman M, Staples JE. CDC – Traveers Health. Chapter 3 Infectious diseases related to travel. Yellow fever. Disponible en <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever.htm>
- 11) Jentes, Emily , Poumerol G, Gershman M, Hill D, Lemarchand J, et al, for the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. The Lancet Infectious Diseases, Volume 11, Issue 8, Pages 622 - 632, August 2011.
- 12) Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. Vaccine 2008;26:6077–82.
- 13) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. 2008.
- 14) Ministerio de Salud de la Nación – Dirección de Epidemiología Enfermedades infecciosas/Fiebre amarilla Guía para el equipo de salud 2ª edición marzo 2010. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/htm/site/pdf/guia-fiebre-amarilla2.pdf>
- 15) MMWR. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2010. Vol 59 RR-7.
- 16) Monath T.; Cetron MS.; Teuwen DE. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. 5th ed Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008; 959-1055

- 17) Monath TP. Yellow fever vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W. Vaccines, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2004: 1095-1176.
- 18) Nascimento Silva JR, et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. Vaccine Volume 29, Issue 37, Pages 6327-6334. August 2011 doi:10.1016/j.vaccine.2011.05.019
- 19) OPS/OMS. Control de la fiebre amarilla. Guía práctica. Publicación Científica y Técnica No. 603. Washington, 2005.
- 20) Organización Panamericana de la Salud. El Control de las enfermedades transmisibles, 18 edición. 2005
- 21) Organización Panamericana de la Salud. Informe Final (Conclusiones y Recomendaciones). La cultura de la prevención: Un modelo de control para las enfermedades prevenibles por vacunación. XVI Reunión del grupo técnico asesor de la OPS sobre enfermedades prevenibles por vacunación. Washington, D.C.: OPS; 2004.
- 22) Programa Nacional de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI). Vacunación contra la fiebre amarilla para viajeros. Verano 2011-2012. Enero de 2012
- 23) República de Colombia. Ministerio de Salud. Decreto 412 de 2000. Guía de atención fiebre amarilla. 2000
- 24) Roper AM, Pereira M, Brotons M, Oliva O. Situación de la fiebre amarilla en las Américas. En: libro de resúmenes XVIII Reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación- Darle la prioridad a las poblaciones vulnerables - San José, Costa Rica – 24-26 de agosto de 2009
- 25) Staples J. Erin, Gershman Mark, Fischer Marc. MMWR Recomm Rep. 2010 Jul 30;59(RR-7):1-27
- 26) Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C, et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2009;48:659–66.

27) Viola, H; Gorodner, J. Fiebre amarilla. En: Enfermedades Infecciosas de J. O. Gorodner y cols. Editorial Corpus. Año 2004. Argentina. ISBN 987-20292-5-3. Pág: 632-635.

28) Whittembury A, Hernández H, Ticona M, Uchuya J, Ramírez G._Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna antiamarílica en el Perú, en el 2007. En: libro de resúmenes XVIII Reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación- Darle la prioridad a las poblaciones vulnerables - San José, Costa Rica – 24-26 de agosto de 2009

29) Weekly Epidemiological Record (WER) ;17 may 2013 ,vol 88, 20 (p

DENGUE

Coordinadora: Dra. Cristina Euliarte *

Colaboradores: Dras.: Marys K. de Macarrein*, Chiarelli Gloria M*, Corallo Teresa A*,
Antonieta Cayre**, Monica Ana Rodríguez***

* Hospital Pediátrico. Resistencia. Provincia del Chaco. SAP

**Dirección de Epidemiología. Ministerio de salud. Provincia del Chaco

*** Hospital Municipal "Carlos Rodriguez", Arroyito. Provincia de Córdoba. SAP

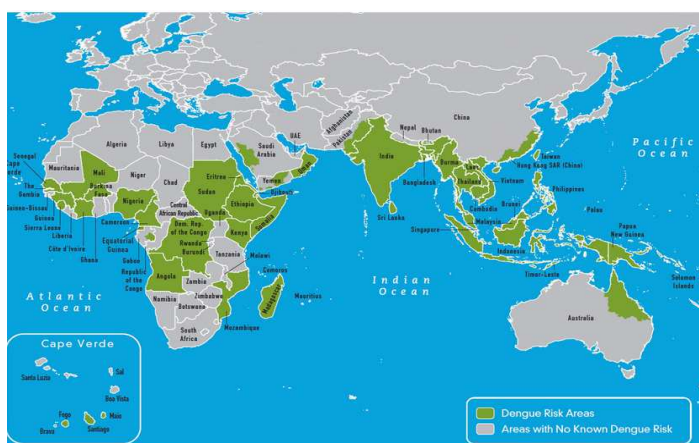
a) Magnitud del problema a nivel mundial

En el mundo actual, donde la globalización y los cambios climáticos nos obligan a considerar nuevos temas ecológicos, políticos, económicos, demográficos y sociales, ocupa un espacio importante el problema de las enfermedades emergentes y re-emergentes, entre las cuales el dengue y el dengue hemorrágico se destacan por su rápida expansión y aumento de la morbi-mortalidad.

Los brotes de dengue se han convertido en una de las mayores amenazas sanitarias del mundo .Nuevas estimaciones elevan la cifra de personas en riesgo de contraer el dengue, de 2.000 a 3.600 millones y los infectados de 50 a 500 millones.

Según la OMS, el dengue es una enfermedad endémica en 100 países del mundo; entre 50 y 100 millones de personas contraen la enfermedad anualmente, 500.000 de ellas padecen la enfermedad grave y unas 22.000 mueren.

Figura 1 Distribución mundial de dengue



Fuente: CDC: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/dengue-fever-and-dengue-hemorrhagic-fever.htm#2332>

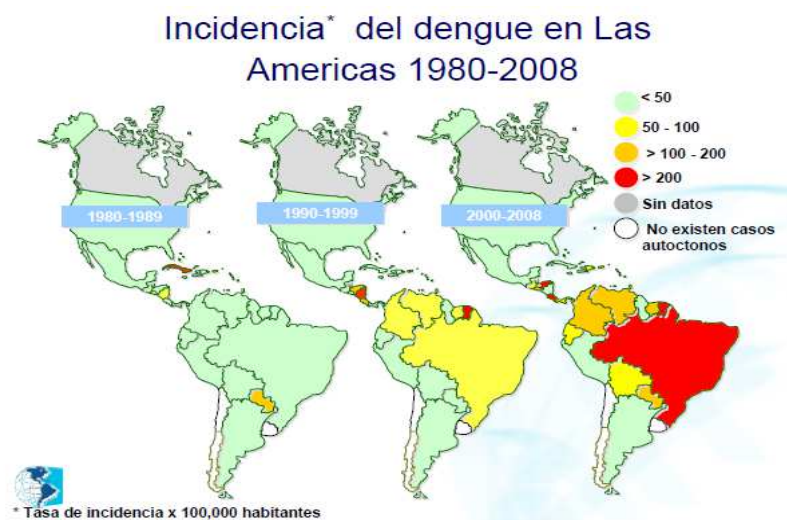
b) Situación epidemiológica en América latina

La presencia del dengue en el continente americano se remonta 200 años atrás. La primera documentación por laboratorio es en el año 1963 (Cuenca del Caribe y Venezuela). Antes de la década del 60, los brotes se presentaban con una periodicidad cada 10 o 20 años, posteriormente estos períodos se acortaron.

En la década del 80 el problema se extendió geográficamente por América del Sur, afectando Bolivia (1987), Paraguay (1988) y Perú (1990) . Actualmente, prácticamente todos los países de la región de las Américas tienen la enfermedad o están en peligro inminente de que aparezca. La primera gran epidemia de dengue hemorrágico (DH) ocurrió en Cuba, en 1981.

La extensa distribución y elevada incidencia de las infecciones del virus de dengue se relaciona con la amplia distribución de *Aedes aegypti*. Esta situación se ve agravada por el aumento de la densidad poblacional, especialmente en áreas urbanas y la falta de programas efectivos para contener el vector y el deterioro del ambiente urbano.

Figura 2: Incidencia del dengue en las Américas

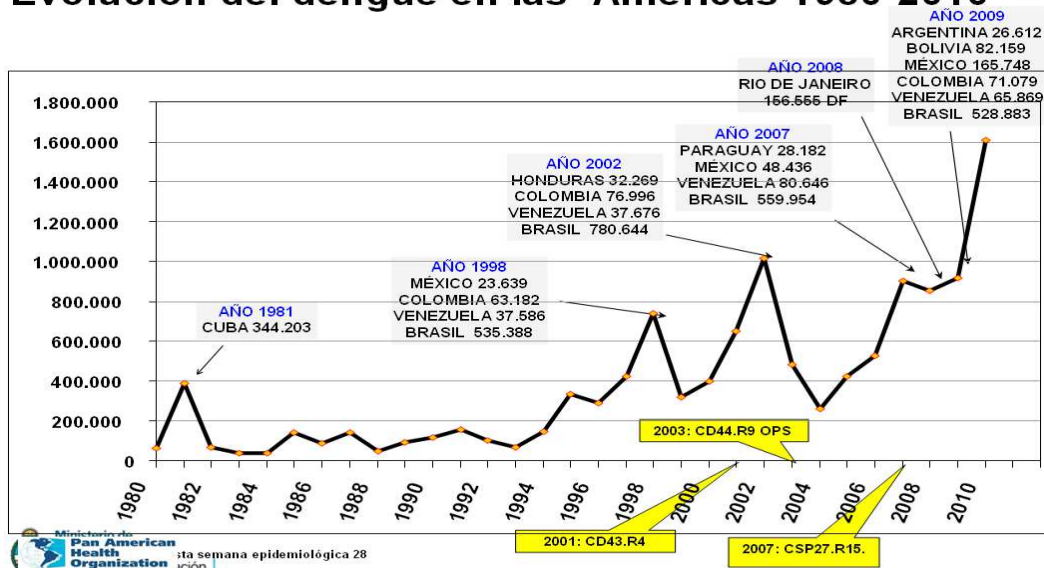


Fuente: CDC: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/dengue-fever-and-dengue-hemorrhagic-fever.htm#2332>.

El año 2010 se registró el mayor número de casos de dengue en la historia del continente; con 1,69 millones de casos y 1.185 defunciones. Durante el 2011 se reportaron un total de 1,04 millones de casos y 719 defunciones por dengue.

Figura 3: Evolución del Dengue en las Américas

Evolución del dengue en las Américas 1980-2010



Fuente :Organización panamericana de la Salud

Es importante destacar que durante el 2012, algunos países como Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú fueron afectados por inundaciones, constituyendo un desafío la implementación de las acciones de prevención y control del dengue.

Tabla 1: Casos reportados de dengue y dengue severo en las Américas por región .Semana Epidemiológica 31(Agosto 2012)

REGIÓN	DENGUE	DENGUE SEVERO	MUERTES
NORTEAMERICA	52	0	0
AMERICA CENTRAL	81.782	4751	22

ANDINA	120.328	4131	106
CONO SUR	384.214	2015	506
CARIBE HISPANO	4825	77	8
CARIBE	3238	175	4

Fuente: centro de reportes de la Organización panamericana de la salud (PAHO)

Tabla 2: Casos de dengue y dengue severo reportados por país. Semana epidemiológica 31 (Agosto 2012)

PAÍS	DENGUE	DENGUE SEVERO	MUERTES	SEROTIPO
COLOMBIA	30.130	847	25	DEN1,3,4
PERÚ	17.302	129	22	DEN 1,2,3,4
BOLIVIA	36.647	2011	37	DEN 2
ECUADOR	15.125	233	21	DEN 1,2,4
BRAZIL	350.332	1909	445	DEN 1,2,3,4
PARAGUAY	31.825	106	60	DEN 2,4

Fuente: centro de reportes de la Organización panamericana de la salud (PAHO)

Tabla 3: Casos de dengue según país por última actualización disponible

PAIS	SE	Casos notificados	Casos confirmados	Serotipos	Muertes por dengue
BOLIVIA ⁴	SE 21/2013	11.102	1280	DEN 1-2-3	8
BRASIL ⁵	SE 16/2013	810.262	----	DEN 1-2-3-4	133
CHILE ⁶	SE 17/2013	22	22	S/E	0
URUGUAY ⁷	SE 4/2013	1	1	0	0
PARAGUAY ⁸	SE 18/2013	125.149	82.921	DEN 1-2-4	57

Fuente: Boletín Integrado de Vigilancia | N° 180 - SE 29 - 2013

c) Situación epidemiológica en Argentina

- 1916: ocurrió un brote a lo largo del río de Uruguay, que culminó en Entre Ríos afectando al 50% de la población;
- 1926: existió un brote en la región Mesopotámica, con afección de la ciudad de Rosario.
- 1965: se certificó la erradicación del *A. aegypti*, en el marco de la campaña continental de su erradicación
- 1985: se constató la re-infestación con *A. aegypti* en nuestro país.
- 1998: se documentó la primera epidemia de dengue (serotipo 2) en la República Argentina, desde la provincia de Salta.
- 1998-2001: se incrementó en 254% el número de municipios con la presencia del vector
- 2002: el mosquito transmisor se había detectado en 332 municipios de la República, en una franja desde Bs As y la Pampa hacia el norte.

En Argentina el comportamiento del dengue es epidémico y la notificación de casos se restringe a los meses de mayor temperatura, en estrecha relación con la ocurrencia de brotes en los países limítrofes.

En la última semana de junio 2012 se confirmó la infección por dengue, serotipo 2, en 4 personas de la provincia de La Rioja, y que no tenían antecedente de viaje. De esta manera, la capital de La Rioja se suma a San Ramón de la Nueva Orán, Salvador Mazza, Aguaray y Pichanal (Salta) y a la Ciudad de Buenos Aires, como la 6ta área con circulación viral durante el año 2012. En el mismo año, en Salvador Mazza se notificaron 86 enfermos; en Aguaray 16, en Pichanal 35 y en San Ramón de la Nueva Orán 14. El serotipo identificado fue DEN-2.

Durante el período 1998-2008 se notificaron 3541 casos de dengue autóctonos (solo los confirmados) de las Provincias de Corrientes, Formosa, Jujuy, Misiones y Salta. Se identificó circulación de serotipos 1, 2 y 3 en el Noroeste del país y 1 y 3 en el Noreste.

El 12 de febrero de 2009, la Dirección de Epidemiología de la Provincia del Chaco recibió la notificación de dos casos probables de dengue, de la localidad Campo Largo. Se iniciaron las acciones de control en la zona y localidades vecinas. Investigaciones en terreno identificaron otros casos, en diferentes localidades (primera epidemia de dengue de la provincia del Chaco).

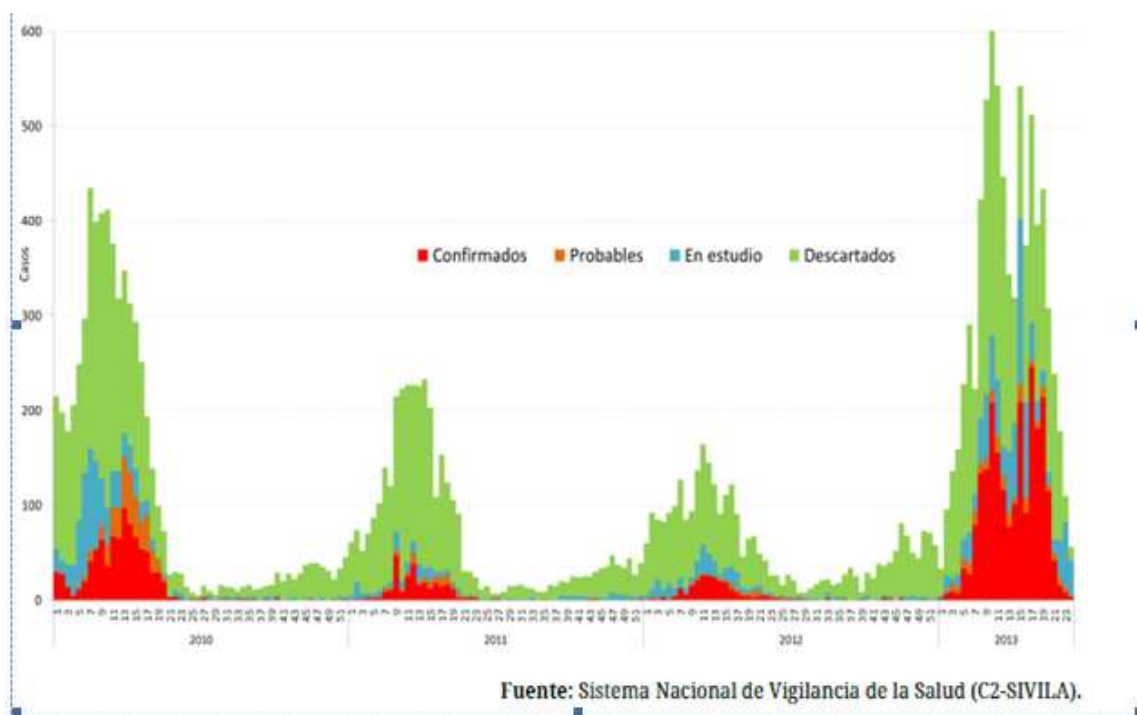
Durante el 2013 (Boletín Integrado de Vigilancia | N° 171- semana 20 - 2013) se han reportado las siguientes localidades, con circulación viral autóctona de dengue y en situación de brote:

- Córdoba Capital, provincia de Córdoba; con identificación de los serotipos DEN-1 y DEN-4

- Embarcación, General Ballivián, Pichanal, Salvador Mazza, San Ramón de la Nueva Orán y Tartagal en la provincia de Salta, con identificación del serotipo DEN-4
- José Mármol, provincia de Buenos Aires, con identificación de serotipo DEN2
- Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con identificación de serotipo DEN-2.
- En provincia del Chaco con identificación del serotipo DEN-2
- En provincia de Formosa , con identificación del serotipo DEN-2
- En provincia de Misiones , con identificación del serotipo DEN-2

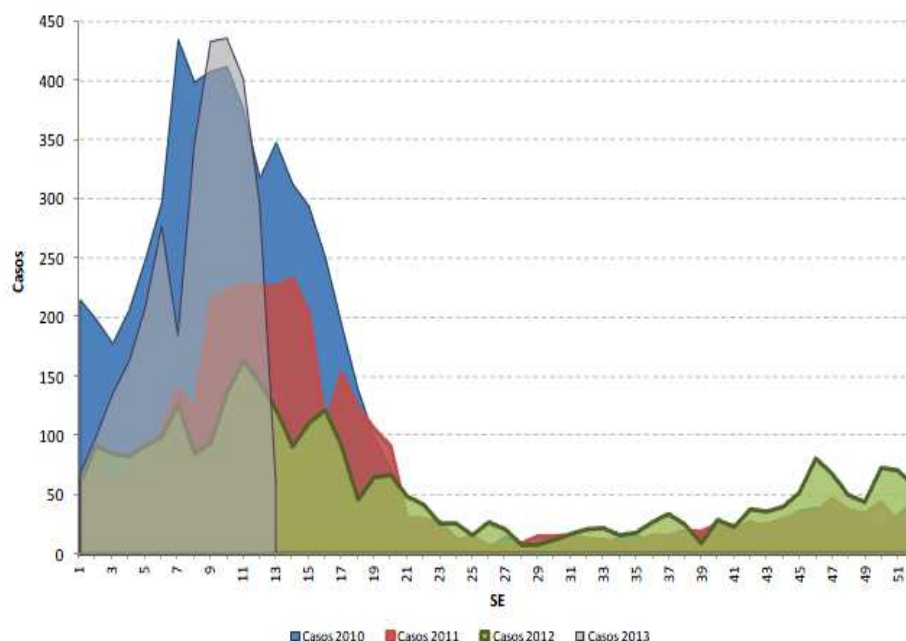
Desde la SE1 al 2 de abril de 2013 se estudiaron y notificaron 3118 casos sospechosos de dengue, en 20 provincias (22,81% menos que en el año 2010, 70,94% mayor que en el año 2011 y 125,12% más que en el año 2012) con una mediana de oportunidad de la notificación de 3 días. De ellos, 449 han tenido pruebas positivas para dengue (293 importados y 383 autóctonos). La región Centro registró el mayor número de notificaciones de casos sospechosos, para el período analizado (45%). Córdoba aportó el 28% del total país. La región NEA concentró el 27% (10% Misiones y 9% Chaco). La Región del NOA aportó el 27% (13% Salta y 9% Jujuy).

Figura 4: Notificaciones de dengue según clasificación 2010-2013 (semana 21) por semana de toma de muestra. Argentina
N=18110(2010=6090;2011=3561;2012=3065;2013=7549)



Fuente: Boletín Integrado de Vigilancia N° 180-SE 29-2013

Figura 5: Notificaciones de dengue por semana epidemiológica. Argentina. SE 1 a 52. Años 2010 a 2013



Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS-SIVILA).

Casos importados: Se registraron 291 casos con pruebas de laboratorio positivas en 12 provincias con antecedentes de viaje a otros países afectados o a localidades de Argentina en brote: 175 casos confirmados y 116 casos probables. Entre los confirmados se hallaron los 4 serotipos, con un predominio de DEN-2 (106 casos) y DEN-4 (34 casos), luego DEN-1 (7 casos) y DEN-3 (2). En 26 no pudo identificarse el serotipo.

d) Características de la Enfermedad

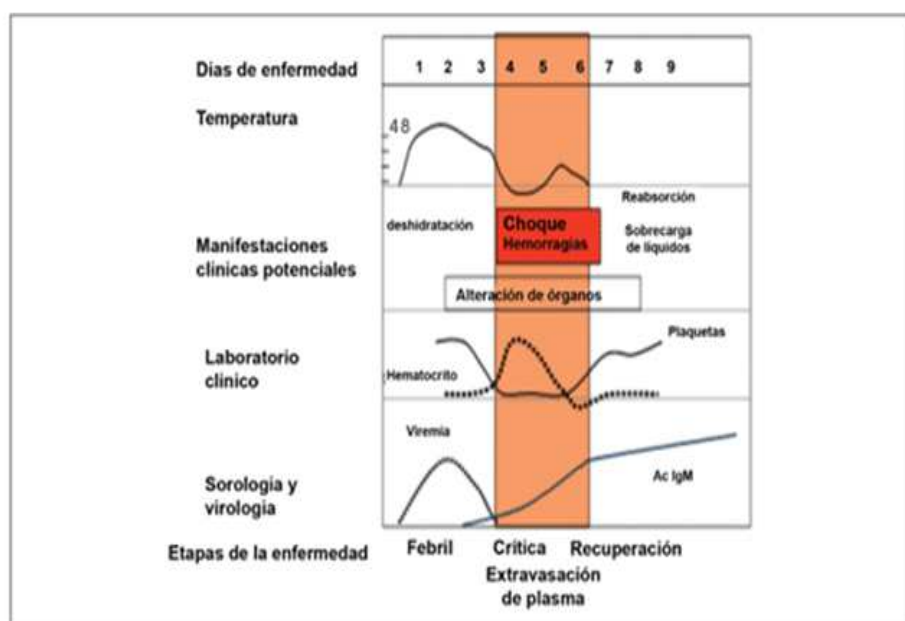
El dengue es una enfermedad viral, transmitida por mosquitos *Aedes aegypti*, con gran potencial epidémico y ocasionada por cualquiera de los cuatro serotipos virales (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4). La infección por un determinado serotipo brinda inmunidad homóloga, de larga duración y solo protege a corto plazo para otros serotipos

(inmunidad heteróloga). Estos serotipos no desencadenan inmunidad cruzada, lo que significa que una persona puede infectarse y enfermar cuatro veces. Se pueden distinguir dos tipos de respuesta inmune: primaria (a predominio de IgM) y secundaria (a predominio de IgG). La respuesta primaria se detecta en individuos que no son inmunes. La respuesta secundaria se observa en personas que sufrieron una infección previa por dengue, otro flavivirus e inclusive por vacunación para un flavivirus (por ejemplo: fiebre amarilla).

Luego de la picadura el virus se replica en los ganglios regionales y en 2 a 3 días se disemina por sangre (monocitos, linfocitos B y T) a otros tejidos.

La enfermedad se puede dividir en tres etapas: febril, crítica y de recuperación

Figura 6: Curso de la enfermedad



Fonte: Elaboración Eric M. Torres.

Fuente: ESTUDOS AVANÇADOS 22 (64), 2008

e) Agente etiológico:

El virus dengue es un arbovirus que pertenece a la familia flaviviridae, género flavivirus. Este género está compuesto por 73 virus de los cuales unas cuarenta especies se asocian con enfermedad en humanos. Existen 22 especies de flavivirus transmitidos al hombre por mosquitos y 13 por garrapatas; por lo cual son denominadas enfermedades transmitidas por vector. El virión es un agente cubierto de 40 a 50 nm de diámetro, con genoma de tipo ARN de cadena simple y polaridad positiva. Hay cuatro serotipos identificados: DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4.

f) Mecanismos de transmisión

El virus se transmite al ser humano por medio de la picadura del mosquito *Aedes aegypti* (zancudo de patas blancas). Las hembras suelen ovipositar en objetos artificiales en los que se puede acumular agua. Estos objetos son frecuentes en el interior del domicilio o en área peri-domiciliaria. En el estadio adulto, sólo la hembra es hematófaga, ya que necesita de hemoglobina para generar sus huevos. Es esencialmente antropofílica, de hábitos diurnos y rara vez se alimenta de animales domésticos.

Otro potencial vector introducido en las Américas, desde Asia, es el *Aedes albopictus*. Aunque menos antropofílico que el *Aedes aegypti*, posee una mayor termotolerancia a temperaturas ambientales más bajas y es considerado el vector primario, en áreas en donde el *Aedes aegypti* está ausente. Presenta transmisión vertical transovárica para más de 15 arbovirus, incluyendo los cuatro serotipos del virus Dengue.

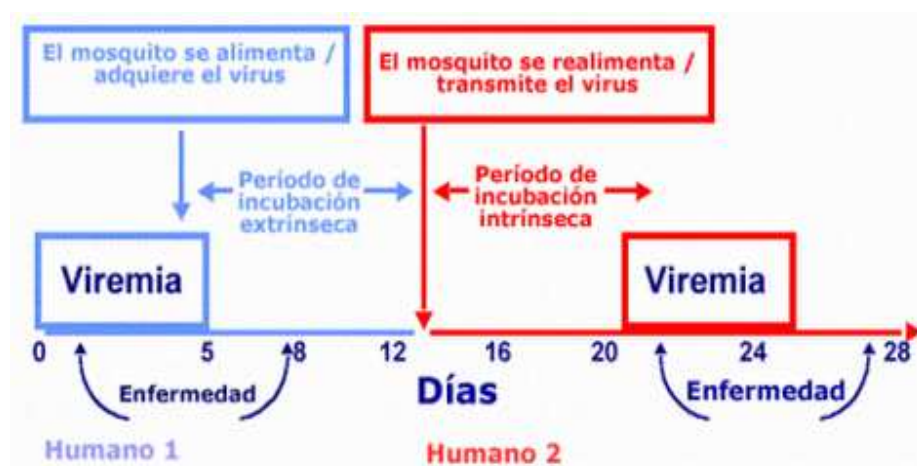
El hombre infectado es el principal portador y multiplicador del virus. No hay transmisión de persona a persona. El mosquito puede infectarse, cuando pica al enfermo,

antes de que aparezca el período febril (un día previo) y hasta el final del mismo (5-6 días). El mosquito se vuelve infectante (período de incubación extrínseco) entre 7 y 14 días después de alimentarse con sangre virémica y lo sigue siendo toda su vida.

La transmisión vertical es rara, muy pocos casos se han reportado. Esta forma de transmisión se ha asociado al serotipo 2, por su capacidad para cruzar la barrera placentaria.

De forma excepcional la infección puede ser transmitida por donantes de sangre, asintomáticos, en países donde la infección es endémica.

Figura 7: Mecanismos de transmisión



Fuente: libro azul de Infectología pediátrica 2012, pag 271

g) Factores de riesgo:

El principal factor de riesgo es habitar o visitar una región o país con presencia del vector y circulación del virus. En las localidades donde circula endémicamente el virus (principalmente áreas urbanas, por debajo de los 1800 metros sobre el nivel del mar) el problema se agrava si carecen de agua potable. Ante esta situación, el agua se almacena

en condiciones que favorecen la multiplicación del mosquito (recipientes sin tapa), además de poseer una cantidad mayor de desechos plásticos que sirven para acumular agua.

h) Cuadro clínico

Actualmente la OMS propone una clasificación binaria de la enfermedad, basada en un estudio internacional llamado Denco (Dengue Control) en: **Dengue y Dengue grave**, que incluye otras formas graves de dengue como la encefalitis, miocarditis, hepatitis grave y afectación renal con insuficiencia aguda. También facilitaría el manejo clínico de los enfermos.

El período de incubación varía de 3 a 14 días (promedio 5 a 8 días).

Las formas de presentación y la gravedad de la enfermedad varían con la edad. En los niños, especialmente lactantes, habitualmente es asintomática (80%) o indiferenciado con otros cuadros virales, con fiebre, astenia, anorexia, odinofagia y rash, autolimitada. En estas formas de presentación el antecedente epidemiológico es fundamental para la sospecha clínica.

El **Dengue o Dengue clásico o fiebre quebrantahuesos** es la forma de presentación mas frecuente, con un cuadro febril agudo ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) de hasta 7 días de duración, sin síntomas respiratorios, presencia de malestar general, cefalea, dolor retro-ocular, dolores musculares y articulares, náuseas y vómitos. Alrededor del 50% de los casos se acompañan de exantema pruriginoso que se inicia en el tronco y se extiende a extremidades, con vitropresión positiva. Puede ser inespecífico, morbiliforme o escarlatiniforme, con afectación palmo-plantar. Ser fugaz o persistir varios días. En un

30% puede presentar hemorragias leves como gingivitis, epistaxis, petequias, prueba del torniquete positiva, etc.

En algunas ocasiones, el **dengue graves** se puede iniciar como un dengue clásico y luego de 4 o 5 días, la temperatura disminuye y aparecen manifestaciones hemorrágicas, pérdida de plasma por aumento de la permeabilidad vascular y presencia de colecciones líquidas en cavidades serosas (derrame pleural, ascitis, derrame pericardico), lo que puede llevar al shock. Probablemente se relacione con una mayor virulencia de la cepa circulante o factores del huésped. Se han asociado más a los serotipos DEN2 y DEN3.

Los casos graves son más frecuentes en personas que padecieron dengue (infección primaria) por un serotipo y se infectan nuevamente (infección secundaria) con un serotipo diferente. La reinfección induce un aumento de la replicación viral y una mayor respuesta inmunitaria mediada por fagocitos mononucleados. Esta situación puede ocurrir hasta muchos años después de ocurrida la infección primaria, pero no implica, necesariamente, que toda infección secundaria conduzca a dengue grave.

Generalmente las formas graves son mas frecuentes en la raza blanca, niños (especialmente < 3 meses), eutróficos, mujeres, ancianos, obesos, diabéticos, cardíopatas, con hemoglobinopatías, etc.

-Dengue sin signos de alarma

Los casos de dengue, sin signos de alarma, pueden ser tratados en forma ambulatoria, si toleran líquidos por boca y tienen una diuresis adecuada, excepto que presentes condiciones co-existentes (< 3meses, embarazo, diabetes mellitus, obesidad,

cardiopatía, hemoglobinopatía, etc.) o riesgo social. Deben controlarse cada 24-48 hs hasta dos días de remitida la fiebre.

-Dengue con signos de alarma

Es importante detectar los signos de alarma para iniciar rápidamente la reposición de líquidos endovenosos y prevenir el shock. De esta manera se disminuye el riesgo de muerte. Los signos son:

1. Dolor abdominal intenso y sostenido.
2. Vómitos persistentes.
3. Derrame seroso (en peritoneo, pleura o pericardio) detectado por clínica, por laboratorio (hipoalbuminemia) o por imágenes (ecografía de abdomen o Rx de tórax).
4. Sangrado de mucosas.
5. Cambio en el estado mental del paciente: somnolencia o irritabilidad.
6. Hepatomegalia (> 2 cm) .La hepatomegalia brusca se observa sobre todo en niños.
7. Incremento brusco del hematocrito, concomitante con rápida disminución del recuento de plaquetas.

Los pacientes con dengue y signos de alarma, se clasifican como dengue grave si tienen los siguientes criterios:

- Shoch hipovolémico, por fuga de plasma
- Distres respiratorio, por acumulación de líquidos

- Sangrado grave
- Daño orgánico importante

Clasificación del dengue



I) Diagnóstico

I-1. Analítica sanguínea:

- Leucopenia (50 a 90%)
- Trombocitopenia (35 a 50 %).
- En las formas no complicadas el hematocrito y la hemoglobina son normales, al igual que el tiempo de protrombina y el KPTT.
- En los pacientes con hemorragia aparece trombocitopenia, de moderada a grave ($< 100.000 / \text{mm}^3$) antes o simultáneamente con el incremento del hematocrito (20% por encima del promedio para la edad). Los niveles de hematocrito se correlacionan con la pérdida del volumen plasmático y la gravedad de la enfermedad.

I-2. Etiológico:

- Aislamiento viral
- Detección del genoma viral
- Determinación de anticuerpos específicos.

La muestra de elección es el suero y es fundamental que se conozca el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, para que el personal de laboratorio pueda emplear las técnicas disponibles, en forma correcta. La identificación del serotipo del virus dengue es importante por razones de salud pública pero también desde la perspectiva individual del paciente, dado que exposiciones futuras, a otros serotipos, representan un mayor riesgo de dengue hemorrágico.

Si la muestra se tomó con **menos de 5 días de evolución**, se aplicaran técnicas directas para **aislar el virus o detectar el genoma viral**. A nivel de la red Nacional del Dengue, está disponible la técnica de **enzimoinmunoanálisis (ELISA)** que detecta la proteína NS1, inducida por el virus. Un resultado positivo habla de dengue probable y se debe confirmar con aislamiento viral o detección del genoma o detección de anticuerpos específicos en otra muestra de más días.

Si la muestra de suero fue tomada **con 5 o más días de evolución**, se realizan **técnicas serológicas (ELISA, HAI)** para detectar anticuerpos Ig M específicos para virus dengue. Los resultados negativos descartan dengue. Si es positivo se considera caso probable y se solicita una segunda muestra para confirmar, con prueba de neutralización (PN).

El serotipo del virus dengue se identifica, con certeza, en los aislamientos virales mediante inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales específicos para cada serotipo. Los títulos elevados de anticuerpos en las infecciones secundarias, exacerb

la reactividad cruzada e impiden la identificación del serotipo o del flavivirus causante de la infección.

Tabla 4: Métodos diagnósticos de dengue

Método	Diagnóstico de infección aguda	Demora del resultado	Muestra	Tiempo para la muestra	Nivel de evidencia
Aislamiento e identificación viral	confirmado	1-2 semanas	Sangre total suero tejidos	1-5 días	B,2b
Detección de ácido nucleicos	confirmado	1-2 días	Tejido sangre total suero	1-5 días	B,2b
Detección de antígenos	confirmado	> 1 día	Suero tejido para inmunoquímica	1-6 días	
Elisa IgM IgM prueba rápida	probable	1-2 días 30 minutos	Suero, plasma Sangre total	Después de 5 días	

IgG (suero pareado) prueba Elisa, HI neutralización	confirmado	7 días o más	Suero, plasma, sangre total	Sueros agudos:1-5 días sueros convalecientes: después de 15 días	B2
--	------------	-----------------	--------------------------------	--	----

Fuente: Guía Dengue Organización panamericana de la salud.2009

j) Diagnósticos diferenciales

Uno de los principales problemas, en el tratamiento del dengue, es la dificultad para distinguirlo de otras causas de síndrome febril agudo y exantema, sin foco infeccioso aparente. Además del examen clínico exhaustivo, evaluar los antecedentes epidemiológicos.

Tabla 5: Diagnósticos diferenciales del dengue

Enfermedad	Método diagnóstico	Síntomas
Influenza(gripe)	Inmunofluorescencia de secreciones nasofaríngeas	Odinofagia, tos seca ,mialgias ,inyección conjuntival, artralgias, escalofríos, adenopatías, rinorrea .No aumenta hematocrito

Leptospirosis	Determinación de IgG en sueros pareados	Antecedentes epidemiológicos(en regiones con antecedentes de inundaciones recientes o exposición laboral o recreacional de piel o mucosas a tierra húmeda, vegetación o agua contaminada con orina de animales infectados ,particularmente roedores).Clínicamente presenta fiebre mayor de 7 días, sudoración ,anemia hemolítica, ictericia ,afectación pulmonar con o sin hemoptisis ,insuficiencia hepática y renal
Fiebre amarilla	• Aislamiento viral • Determinación de Ig G en muestras pareadas • Detección de antígeno en tejidos	Fiebre, escalofríos, mialgias generalizadas, ictericia de intensidad variable. Bradicardia (no hay aumento de la frecuencia cardíaca con fiebre) albuminuria, anuria. Manifestaciones hemorrágicas. Evoluciona a insuficiencia hepática y renal
Fiebres hemorrágicas	Aislamiento viral Detección de anticuerpos por	Predomina hemorragia sobre extravasación

	inmunofluorescencia (IF)	
Hantavirus	Detección de Ig G y M Detección de material genético viral Detección de antígenos virales	Antecedentes epidemiológicos (exposición laboral o recreacional a zonas contaminados con excretas de roedores). Dos formas clínicas: pulmonar con dificultad respiratoria grave ,hematocrito elevado y trombocitopenia, y forma renal con dolor lumbar, insuficiencia renal oliguria y manifestaciones hemorrágicas
Paludismo	Examen directo: gota gruesa Detección de antígenos	Fiebre, escalofríos, sudoración, anorexia, náuseas, cefaleas, mialgias. Anemia ictericia, esplenomegalia. Puede evolucionar a encefalopatía, insuficiencia renal y dificultad respiratoria.
Meningococcemia	Cultivos de sangre y/o Líquido cefalorraquídeo	Petequias diseminadas a predominio de miembros inferiores. Evoluciona con deterioro del sensorio, puede haber hipotensión y coagulación intravascular diseminada, de instalación rápida. Con o

		sin meningitis purulenta
Rubeola y Sarampión	Identificación viral Dosaje de anticuerpos en muestras pareadas	Fiebre ,exantema generalizado, adenomegalias En sarampión :triple catarro, descamación en sentido céfalo-caudal

k) Tratamiento

La evaluación inicial del paciente definirá si el tipo de atención será ambulatoria u hospitalaria y qué decisiones clínicas y terapéuticas deben ser tomadas.

- **Paciente con dengue, sin signos de alarma y sin co-morbilidades**

Son pacientes que pueden tolerar volúmenes adecuados de líquido por boca, mantienen buena diuresis, no tienen signos de alarma, particularmente durante al defervescencia. De manejo ambulatorio. Se los debe controlar diariamente, en búsqueda de signos de alarma, hasta que se encuentren fuera del período crítico (al menos 2 días después de la caída de la fiebre) (**C, 3**). (ver niveles de evidencia pag 26) Indicar reposo en cama, ingerir líquidos en abundante cantidad (leche, jugos de frutas, sales de rehidratación). El agua sola no es suficiente para reponer las pérdidas de electrolitos asociadas a la sudoración, vómitos y otras pérdidas. En lactantes mantener la lactancia materna y otros líquidos por vía oral cada 2 a 3 hs. Para aliviar los dolores y bajar la fiebre puede usarse paracetamol 10 a 15 mg/kg/día. No dar aspirinas ni antiinflamatorios no esteroideos (**B, 2b**). Control del hematocrito cada 24 -48 hs. (**B, 2a**)

Debe educarse al paciente y familiares acerca de los signos de alarma, para la consulta urgente en caso de la presencia de alguno de ellos.

Esta fase es virémica y se recomienda el uso de mosquiteros (**B, 2a**)

Debe insistirse sobre la búsqueda y destrucción de criaderos de mosquitos (**B, 2b**)

- **Pacientes con dengue sin signos de alarma y con co-morbilidades asociadas a riesgo social**

Este grupo de pacientes puede requerir, en ocasiones, internación. El tratamiento de sostén y el seguimiento es igual al grupo anterior, con la excepción que si el paciente no tolera la administración de líquidos por vía oral, se debe administrar hidratación parenteral con cristaloides a 2-3 ml/kg según necesidad (**B,2b**)

- **Pacientes con dengue y signos de alarma**

Se debe derivar para su internación. Asegurarse, durante el traslado, la administración intravenosa de solución fisiológica o Ringer lactato.

Requieren una hidratación adecuada, previa toma de sangre para Hto. Se indicara expansión con Solución fisiológica o Ringer lactato a 10ml/kg/hora durante una hora y se evaluará la persistencia de signos de alarma (**B, 2c**). Ante la persistencia de los mismos, se continuará con expansiones de igual volumen hasta un total de 3 expansiones. De no presentar mejoría clínica y/o descenso del hematocrito, se manejará como dengue grave.

Si presenta mejoría clínica y disminución del hematocrito, se disminuye el aporte intravenoso a 5 a 7 ml/kg/hora, por 2 a 4 horas. Si continúa mejorando se disminuye el aporte a 3 a 5ml/kg/hora, por 2 a 4 horas y luego 2 a 3 ml/kg/hora, durante 24 a 48hs mas, luego se sigue con rehidratación oral.

El control clínico debe ser estricto, cada 1 o 4 hs. (signos vitales, perfusión periférica). Control del hematocrito durante la hidratación y cada 12 horas, hasta 24 -48 de establecida la vía oral. También control de enzimas hepáticas, hemograma completo, glucemia, TP, TPTA, fibrinógeno, proteínas totales y albúmina.

- **Pacientes con dengue y con signos de gravedad**

Deberán internarse en Unidades de Cuidados Intensivos. Se iniciará la expansión con coloides (albúmina, dextrano, polímeros de gelatina) bolo inicial a 20 ml/kg/30 minutos. Si no mejora, repetir. Si no mejora evaluar inotrópicos, transfusiones (hemorragias), concentrado de plaquetas. Si mejora continuar con plan de cristaloides (**B, 2c**).

En este grupo de pacientes es necesario realizar: hemograma completo con recuento de plaquetas, grupo sanguíneo y factor, TP, TPTA, fibrinógeno, glucemia, enzimas hepáticas, proteinograma, albúmina, Rx tórax, ecografía abdominal (detectar colecciones serosas).

Los estudios actuales no muestran que la adición de esteroides sea efectiva en la disminución de mortalidad en caso de shock (**A, 1**).

Tabla 6: Niveles de evidencia

Grado de recomendación	Nivel de Evidencia	Tipo de estudio
A	1A	Revisión sistemática de ensayos clínicos Controlados (homogéneos entre sí)
	1B	Ensayos clínicos controlados (con intervalo de confianza estrecho)
B	2A	Revisión sistemática de estudios de cohorte (homogéneos entre sí)
	2B	Estudio individual de cohortes/ ECA* individual de baja calidad
	3A	Revisión sistemática de casos y controles (homogéneos entre sí)
	3B	Estudio individual de casos y controles
C	4	Series de casos, estudios de cohorte / casos y controles de baja calidad
D	5	Opiniones de expertos basados en revisión no sistemática de resultados o esquemas fisiopatológicos.

Sackett DL, Haynes, RB, Guyatt GH, Tugwell, P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica 2ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.

* ECA: Ensayo clínico y aleatorizado.

I) Prevención y control del dengue

Al no existir una vacuna para dengue, la única forma de controlar la enfermedad es prevenirla.

La educación y participación activa de la comunidad, junto con el suministro de agua potable y adecuados sistemas de drenaje, son medidas fundamentales para el control del vector. Otros factores incluyen: uso de mosquiteros y repelentes e instalación de telas mosquiteras en puertas y ventanas.

Recientemente la OMS / OPS, en conjunto con el CDC, han propuesto una estrategia para la prevención y el control de epidemias de dengue clásico y grave, basada en 5 componentes:

1. Vigilancia activa basada en el laboratorio.

2. Preparación y respuesta de emergencia para control del mosquito.
3. Hospitalización y tratamiento de emergencia, de los pacientes con fiebre hemorrágica dengue.
4. Educación de la comunidad médica, a cerca del diagnóstico y manejo de la fiebre hemorrágica dengue.
5. Control integrado de *Aedes aegypti*, basado en la comunidad

Las medidas que deben realizar las personas, familias y la comunidad son:

- Control del mosquito y sus criaderos
 - Lavar las paredes de tanques y tambos, cisternas y recipientes donde se acumula agua, además de taparlos permanente y herméticamente.
 - Colocar bocabajo todo recipiente o utensilio que no se ocupe al momento y que pueda almacenar agua de lluvia o condensación de vapores, en las regiones calurosas y húmedas;
 - Eliminar todos los recipientes o utensilios (cacharros) que ya no utilice y avisar a la municipalidad, para que lo retiren en forma inmediata.
 - Utensilios con agua para bebedero, deberán ser cambiados cada 3 días, previa limpieza del recipiente, para eliminar los huevos que podrían haberse depositado en ese lapso de tiempo.
 - Nebulización de insecticidas con máquinas pesadas: se esparcen gotitas de 25 micras, sobre viviendas donde hay mosquitos infectados.

-Nebulización de insecticidas con máquinas portátiles, esparciendo gotitas de 25 micras, dentro de viviendas donde se sospecha que hay enfermos de dengue, con la finalidad de eliminar los mosquitos infectados. Es complementaria a la nebulización con equipo pesado.

- Detección rápida y temprana de los casos, mediante vigilancia de síndromes febriles inespecíficos.
- Aislamiento entomológico (protección de las picaduras) de los pacientes enfermos de dengue, mientras se encuentren febriles.

m) Inmunoprofilaxis

Por el momento no existe una vacuna para dengue. Esta vacuna deberá inmunizar contra los 4 serotipos. Hay varias investigaciones en marcha. Actualmente Sanofi-Pasteur está llevando a cabo un ensayo clínico, multicéntrico, en 28.000 personas.

El dengue, junto con otras enfermedades, forman parte de lo que actualmente se denominan “enfermedades desatendidas” y que están incluidas dentro de las metas del Milenio de la OMS, para su control.

n) Recomendaciones para los padres y la comunidad



Bibliografía

- 1- Amech A, Tara K, et al. Lessons learned during outbreaks in the United States. Emerging Infectious disease.2012; 18(4):608-614
- 2- Bologna R, Ruvinsky S, y col. Dengue: Un enfoque práctico. Medicina Infantil. Diciembre 2009.vol XVI N° 43
- 3-Chukiat S, Kriensak L, et al. Dengue infections in children's in Rachaburi, Tailandia: Negl Trop Dis. 2012 March
- 4- Enria D, Morales M, et al. Dengue en: Cecchini E, Gonzales Ayala S. Infectología y enfermedades infecciosas. Primera edición. 2008: 638-642
- 5- Ekpereone E, Lenhart A, et al. Effectiveness of peridomestic space spraying with insecticide on dengue transmission; systematic review. Trop Med; may 2010 vol 15N°5, 619-631.
- 6- Gluber D. The emergency of epidemic dengue fever and dengue hemorrhagic fever in the Americas: A case of failed public health policy .Rev. Panam Salud Pública 17 4), 2005; 221-2.
- 7- Khoa T, Matthew R, et al. High Resolution analysis of intrahost genetic diversity in dengue virus serotype 1infection identifies mixed infections. J virol.2012 january; 86(2):83
- 8- Martinez Eric. Dengue. Estudios avanzados 22 (64), 2008.
- 9- Ministerio de Salud de la Nación Dengue. Guía para el Equipo de Salud N°2(segunda edición) Agosto 2009.

- 10- Ministerio de Salud de la Nación Dengue. Guía para el Equipo de Salud N°2(tercera edición) 2013.
- 11.-Nguyen T, Lei H,et al. Dengue Hemorrhagic fever in infants. J Infec Dis 2004; 189: 221-232
- 12- OPS 2010.Dengue y dengue hemorrágico. Informe técnico
- 13- Perel P, Robert I. The Cochrane database of systematic reviews, Issue, 2012
- 14- Tsai T, Vaughn D, et al .Flavivirus In: Principles and Practice in Infectious disease. Mandell, G 6ª Ed. Elsevier Inc, 2005:1926-50.
- 15-- WHO report on global surveillance of epidemic-prone infectious disease Genève. 2011

Coccidioidomycosis

Coordinadores:

Dr. Alejandro Santillán Iturres* Dra. Patricia Carrizo Herrera*

*Comité de Infectología SAP - Catamarca

Hospital de niños Eva Perón de San Fernando del Valle de Catamarca.

Colaboradores:

Cristina Elena Canteros** Roberto Osvaldo Suárez-Alvarez**

**Servicio Miosis Profundas, Departamento Micología, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"
Buenos Aires, Argentina.

a) Magnitud del problema a nivel mundial

La coccidioidomicosis fue descripta por primera vez en Argentina en el año 1892 por Alejandro Posadas y Robert Wernicke. Ha pasado más de un siglo y en los últimos años su prevalencia ha tenido un creciente aumento. En la actualidad se considera una enfermedad re-emergente, esto probablemente, se deba a varios factores: cambios demográficos, aumento de la población en regiones endémicas que en la actualidad se transformaron en grandes urbes, mayor desplazamiento de las personas por turismo o por trabajo a esas regiones, el incremento de huéspedes susceptibles con deterioro de la inmunidad por enfermedades subyacentes, por tratamientos inmunosupresores o con presencia de otras co-morbilidades. En estos pacientes la enfermedad presenta una mayor tendencia a evolucionar a formas graves o diseminadas que ocasionan un gran impacto en la salud pública.

En Estados Unidos (EUA) la enfermedad es de notificación obligatoria. Se estima que 150.000 personas al año se infectan con *Coccidioides* spp, de estas aproximadamente un tercio desarrollan síntomas. Arizona es el estado que mas casos notifica, correspondiéndose con el 60% del total de los casos reportados en ese país. De esta forma EUA es el país que mayor cantidad de casos reporta a nivel mundial.

En los últimos años aumentaron los casos publicados en la literatura médica internacional de pacientes de países o zonas geográficas donde la micosis no es endémica, con el antecedente de haber vivido o transitado en alguna zona endémica.

b) Situación epidemiológica en América Latina

El área endémica principal en América Latina abarca desde México; la región noroeste de Baja California, Sonora, Chihuahua y Sinaloa. En Centroamérica se describen dos áreas endémicas, el valle de Montagua en Guatemala y Comayagua en Honduras. En América del Sur, los estados de Lara, Falcón y Zulia en Venezuela, los departamentos de

Guajira y Magdalena en Colombia, los Estados de Piauí, Maranhao y Ceará en el noreste de Brasil, las provincias del noroeste argentino y la sierra precordillerana.

c) Situación epidemiológica en Argentina

En la República Argentina, el hongo es endémico en la zona árida precordillerana desde la provincia de Jujuy hasta la provincia de Río Negro. Estudios realizados con pruebas intradérmicas utilizando coccidioidina revelaron que los índices de infección más elevados se encontraban en la provincia de Catamarca con valores de entre 22,2 y 39,5% de reactantes. Otras áreas con elevados índices de infección fueron: Córdoba (34%), en el departamento de Río Hondo, Santiago del Estero (19,8%), en La Rioja (19,13%) y en San Luis (10%).

La figura 1 muestra al mapa epidemiológico de la coccidioidomicosis en la Argentina, éste fue elaborado con los datos notificados por la Red Nacional de Laboratorios de Micología (RNLM) entre 2001 y 2010, todos los casos tenían confirmación del diagnóstico por laboratorios públicos de microbiología, lo que excluye casos diagnosticados en el ámbito privado, por estudios histopatológicos y los diagnosticados clínicamente.

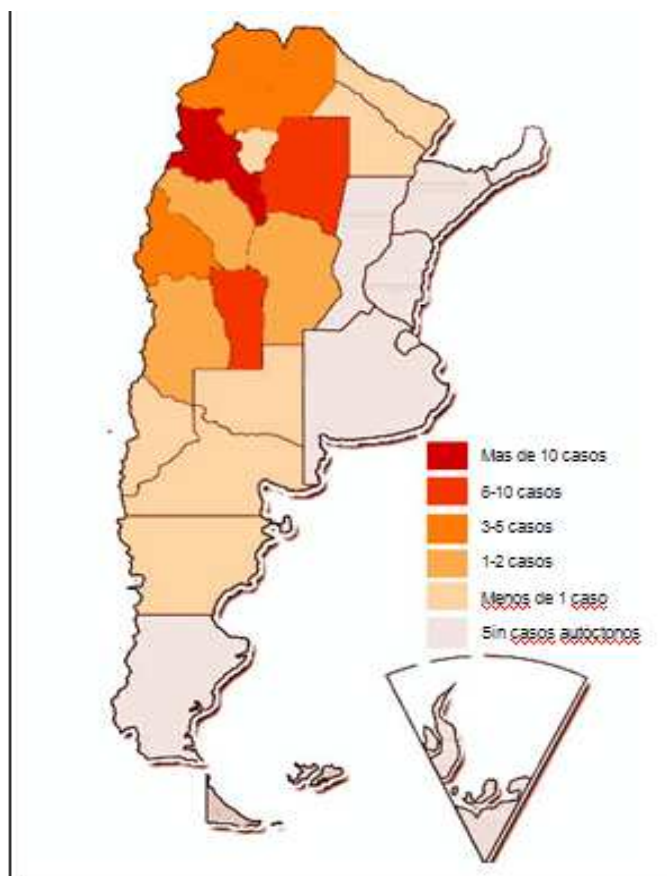


Figura 1. Distribución de la coccidioidomicosis en Argentina (Casos notificados entre 2001-2010). Mapa elaborado con datos informados por laboratorios que conforman la Red Nacional de Laboratorios de Micología del INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Solo se incluyen en el mapa casos clínicos con confirmación de laboratorio.

A partir de una serie de 34 casos de coccidioidomicosis notificados entre 2006-2009 por los laboratorios que conforman la RNLM de Argentina, se realizó una revisión retrospectiva sobre coccidioidomicosis en este país. El estudio revisó los casos documentados desde el primero, descrito por Posadas en 1892, hasta los casos actuales. Se demostró que Catamarca es la provincia con más casos documentados históricamente y que entre los años 2006-2009 las tasas de incidencia de coccidioidomicosis indican que, de cada 100.000 habitantes fueron 1,1 en el año 2006; 0,8 en 2007; 2,1 en 2008 y 1,8 en 2009; mientras que antes de 2006 las tasas fueron inferiores a 0,6 (Figura 2). Es importante notar que en este trabajo de revisión se observó

que la coccidioidomicosis creció de menos de 14 casos por decenio a 63 casos por decenio entre 2000 y 2009, lo que representa un incremento superior a 400%. Esto coincide con lo informado en otros países, en los que también se observó una reemergencia de la enfermedad en la última década. Otro punto importante, es que entre los 34 casos ocurridos entre 2006-2009, 8 estuvieron recibiendo tratamiento erróneo para tuberculosis; esto nos alerta sobre la importancia de considerar las micosis como diagnóstico diferencial en individuos que llegan a la consulta médica con cuadros respiratorios crónicos, baciloscopia y/o cultivo negativo para micobacterias.

De lo expuesto surge que la coccidioidomicosis, conjuntamente con las otras dos micosis endémicas en nuestro país (histoplasmosis y paracoccidioidomicosis), deberían ser enfermedades de notificación obligatoria para tener conocimiento de la real magnitud de esta problemática en Argentina.

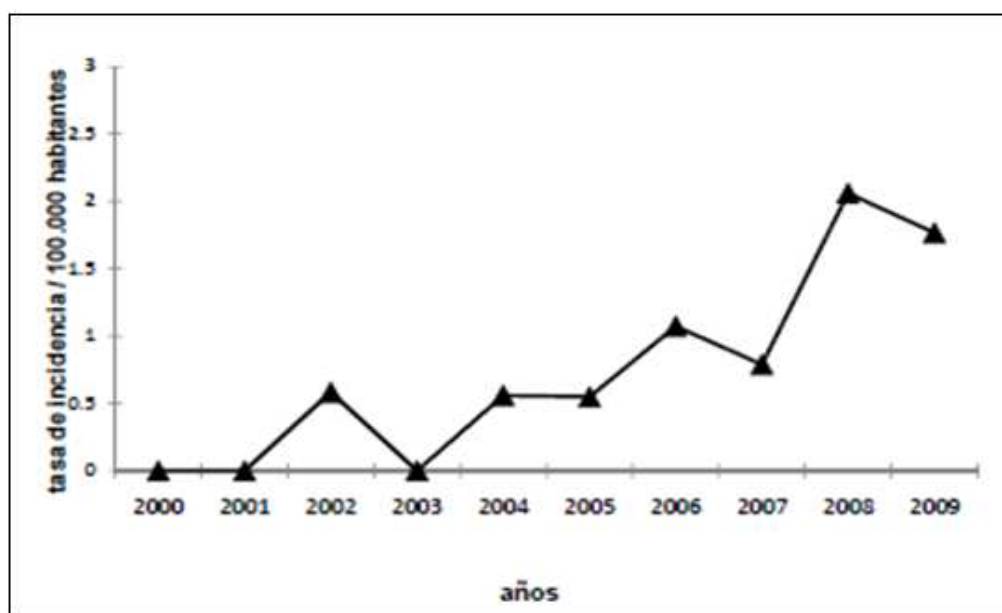


Figura 2. Tasa de incidencia de coccidioidomicosis cada 100.000 habitantes. Provincia de Catamarca, período 2000-2009. Los datos de población fueron tomados de las estimaciones y proyecciones realizadas por el INDEC, Argentina. Canteros et al., *Rev Argent Microbiol.* 2010; 42: 261-268.

d) Características de la enfermedad

La enfermedad no se transmite de persona a persona o de animal a persona. Existen otras especies de mamíferos, además del ser humano, que pueden enfermarse e incluso actuar como reservorios naturales del hongo. En las zonas endémicas, la enfermedad es común en animales domésticos que conviven estrechamente con los humanos, como perros y gatos. También se ha observado infección en ganado vacuno, porcino, bovino e incluso en camélidos sudamericanos como las llamas.

Estudiar la coccidioidomicosis tanto en animales domésticos como salvajes es muy importante ya que se los considera reservorios eventuales o naturales, respectivamente; y pueden ser utilizados como marcadores epidemiológicos de esta micosis endémica.

Aunque la vía de infección más común es por inhalación de los artroconidios directamente del ambiente, también se ha reportado por accidente de laboratorio. Los síntomas aparecen dentro de los 7 a 21 días de la inhalación de los artroconidios. El 60% de la población infectada cursará en forma asintomática o presentará síntomas muy leves que no requieren consulta médica. El 35% se manifestará como neumonía aguda de la comunidad y el 5% restante, tendrá una evolución crónica o enfermedad diseminada.

La coccidioidomicosis es una patología de interés regional y esta considerada entre las enfermedades huérfanas y desatendidas en el continente americano. El principal problema que afronta su diagnóstico es que los signos y síntomas clínicos se solapan con otras enfermedades altamente prevalentes con las que se confunden, como son la tuberculosis, neumonías de la comunidad, neoplasias, entre otras, por lo que sospecharla y realizar el diagnóstico diferencial es muy importante.

e) Agente etiológico

La coccidioidomicosis es producida por un hongo dimórfico del género *Coccidioides*. El hongo en su fase de vida saprofita en el ambiente y en los cultivos *in vitro*, se encuentra

en forma de micelio con artroconidios, mientras que en los tejidos de los diferentes hospederos se observan estructuras denominadas esférulas que en su interior contienen endosporas.(fig 3)

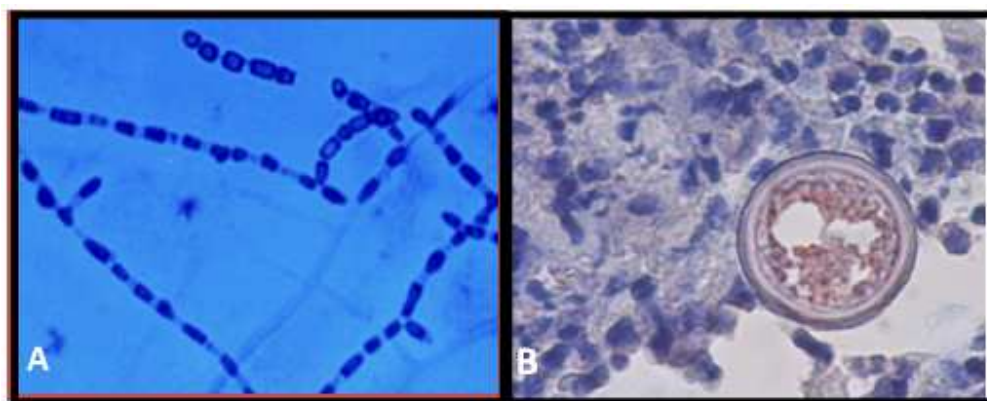


Figura 3 (A) Arthroconidios de *Coccidioides* sp. Azul de lactofenol 400x (B) Esférula de *Coccidioides* sp. en tejido. Inmunohistoquímica 400x.

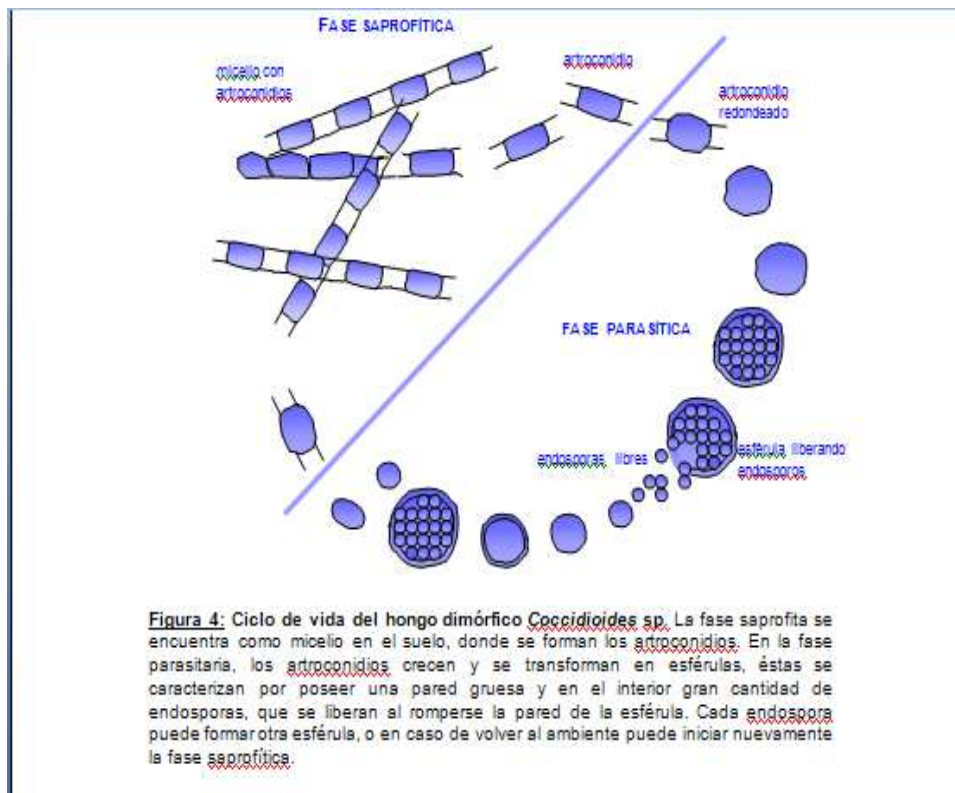
Cortesía: Dra Cristina Canteros y Dr. Roberto Suarez. Microfotografías tomadas de casos diagnosticados en el Departamento Micología del INEI-ANLIS “Dr Carlos G. Malbrán”

Actualmente se describen dos especies fenotípicamente muy similares, solo diferenciables genéticamente: *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*. Las especies están presentes en regiones geográficas endémicas diferentes *C. immitis* es aislado frecuentemente de pacientes en California, EUA; mientras que *C. posadasii* de pacientes en todas las Américas.

El hongo crece en medios de cultivo de uso común en microbiología, así como en el suelo de las áreas endémicas. Desarrolla formando hifas tabicadas que con el tiempo se convierten en artroconidios bien formados, intercalados por una célula vacía. Los artroconidios, tienen forma de “barril” y un tamaño aproximado de 5 μ m, presentan una pared externa hidrófoba y poseen la capacidad de mantenerse viables por tiempos prolongados. Las frágiles células intercalares vacías que conectan los artroconidios se

rompen facilitando la separación de los mismos y los restos de pared de las células unidos al artroconidio los mantienen en suspensión durante las tormentas de viento o durante las prácticas realizadas por el hombre como la remoción de tierra para construcciones y la agricultura, acciones que en general provocan la dispersión del hongo en la naturaleza. Los artroconidios transportados por el viento son capaces de ingresar al hombre por vía inhalatoria. En los pulmones, se transforman en células esféricas denominadas esférulas cuya membrana interna se compartamentaliza formando las endosporas. En el tejido, las esférulas pueden medir entre 20 a 80 μm de diámetro, según su estado de desarrollo, esta estructura eventualmente se rompe y libera las endosporas que poseen un diámetro de 2 a 5 μm de diámetro, cada una de estas estructuras crece y puede volver a formar otra esférula y así sucesivamente multiplicando exponencialmente la infección (Figura 4). Cuando los especímenes clínicos son cultivados, estas esférulas se transforman en micelio y el adecuado y certero examen microbiológico confirma su identidad.

Actualmente se infiere que, una parte del ciclo de vida del hongo lo desarrolla asociado a algunos reservorios naturales, como son los animales silvestres de las zonas geográficas endémicas. La muerte natural de estos animales, reintegraría el hongo al medio ambiente.



Fuente: Adaptado de Canteros et al. 2012.

f) Mecanismos de transmisión

Como se describió anteriormente, la infección se produce por la inhalación de artroconidios que se encuentran suspendidos en el aire. No obstante, se han descrito casos que son excepcionales de inoculación cutánea. Alrededor de diez artroconidios pueden ser suficientes para adquirir una infección respiratoria de forma natural como se observó en infecciones experimentales en ratones.

El óptimo desarrollo del hongo en suelos secos, arenosos o arcillosos y alcalinos con vegetación xerófila, donde las precipitaciones anuales no sobrepasan los 600 mm y los veranos son extremadamente calurosos, favorecen la ocurrencia de casos clínicos que se presentan usualmente después de eventos que involucran grandes remociones de tierra. El viento es uno de los principales dispersores del hongo en su hábitat y durante los

meses secos y ventosos del año es donde hay mayor cantidad de artroconidios en suspensión el ambiente, lo que aumenta la potencialidad de la infección. Esta situación fue observada, en nuestra experiencia, en un brote epidémico ocurrido entre el año 2007-2008 en la Ciudad de San Fernando del Valle de Catamarca, Catamarca; coincidente con una mega obra realizada en la ciudad que ocasionó el desmonte y remoción de aproximadamente 1300 hectáreas de tierra.

g) Factores de riesgo

El principal factor de riesgo para adquirir la infección es vivir o haber transitado en una zona endémica. Por este motivo, ante la sospecha de coccidioidomicosis es necesario realizar una buena anamnesis en los pacientes, preguntar el lugar donde nació, lugares que habitó, transitó o visitó durante su vida puesto que la enfermedad puede originarse por la reactivación endógena de una infección adquirida incluso hace muchos años atrás, principalmente en los pacientes inmunosuprimidos.

La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en individuos que están en contacto con la tierra, por ejemplo: obreros de la construcción, agricultores, arqueólogos, etc. La enfermedad puede afectar a individuos de cualquier edad, sin embargo, en México y EUA, las poblaciones más susceptibles son los menores de 5 años y los mayores de 50 años, quienes tienen una evolución más desfavorable. En un estudio retrospectivo realizado en la Argentina, la mediana de edad de 34 pacientes registrados en el período 2006-2009 fue de 31 años (rango: 7-89), la relación hombre: mujer fue 1,3:1; 12 de estos individuos eran inmunocomprometidos, diferente a lo observado en EUA y México en la Argentina no hubo casos en menores de 5 años y sólo 5 pacientes tenían más de 50 años.

Las formas diseminadas son más frecuentes en pacientes con inmunodeficiencia: pacientes con SIDA, linfoma, trasplantados, en tratamiento con altas dosis de corticoides.

En los pacientes diabéticos no son frecuentes las formas diseminadas extrapulmonares, pero tienen predisposición a presentar formas pulmonares crónicas.

La prevalencia de la coccidioidomicosis sintomática y severa en los pacientes con VIH fue disminuyendo luego de la introducción de los antirretrovirales de alta eficacia. Los pacientes con enfermedades reumatológicas o colitis ulcerosa que reciben tratamiento con anti-inflamatorios con propiedades inmunosupresoras como los inhibidores del factor de necrosis tumoral, tienen un riesgo cinco veces mayor de desarrollar enfermedad diseminada que con otros anti-inflamatorios. Las mujeres embarazadas en el tercer trimestre o en el periodo post-parto inmediato también tienen un riesgo elevado de formas graves de coccidioidomicosis.

h) Cuadro clínico

Una vez que ingresan los artroconidios por vía inhalatoria, el 60% de las personas va a tener una enfermedad del tracto respiratorio superior leve o asintomática, que solo se detecta por las pruebas cutáneas positivas de coccidioidina, como reacción de respuesta inmune celular al antígeno coccidioidal. El 40% restante tendrá alguna manifestación clínica. De estos, el 35% aproximadamente se presentara como una enfermedad pulmonar, un 3-4% evolucionara a una enfermedad pulmonar crónica y un 2 al 5% a una forma diseminada.

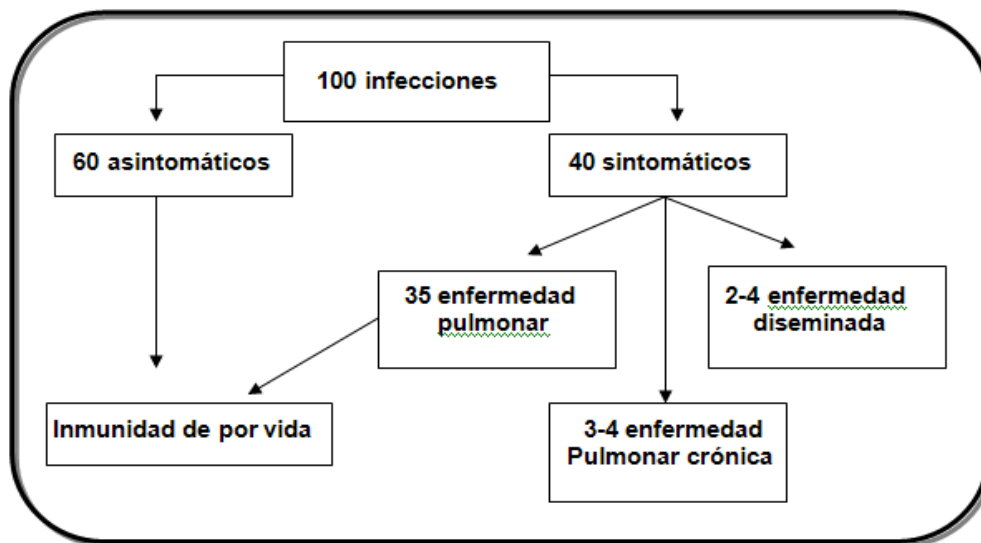


Figura 5. Presentaciones clínicas de la coccidioidomycosis.

Fuente: Adaptado de Galgiani JN, et al; Infectious Diseases Society of America. Guidelines. Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2005

h.1- Coccidioidomycosis Pulmonar Primaria o primoinfección

Luego de un periodo de incubación de 7 a 21 días pueden aparecer síntomas respiratorios que van desde un cuadro similar a una “gripe”, a una “neumonía aguda de la comunidad”. Existen estudios publicados que demuestran que en zonas endémicas hasta un 30% de las neumonías adquiridas de la comunidad son causadas por *Coccidioides* spp. El comienzo suele ser abrupto o insidioso, con malestar general, fiebre, artralgias, tos, disnea, dolor torácico y cansancio. El 20% de las neumonías por *Coccidioides* spp. se asocia con cefalea. Los síntomas generalmente se autolimitan sin tratamiento específico con una duración aproximada de 3 semanas, aunque el cansancio puede persistir por más tiempo. La fatiga y la pérdida de peso se asocian en 2/3 de los pacientes, lo que puede diferenciarla clínicamente de una neumonía aguda de la comunidad de otra etiología. La radiografía de tórax puede revelar infiltrados intersticiales, derrame pleural o

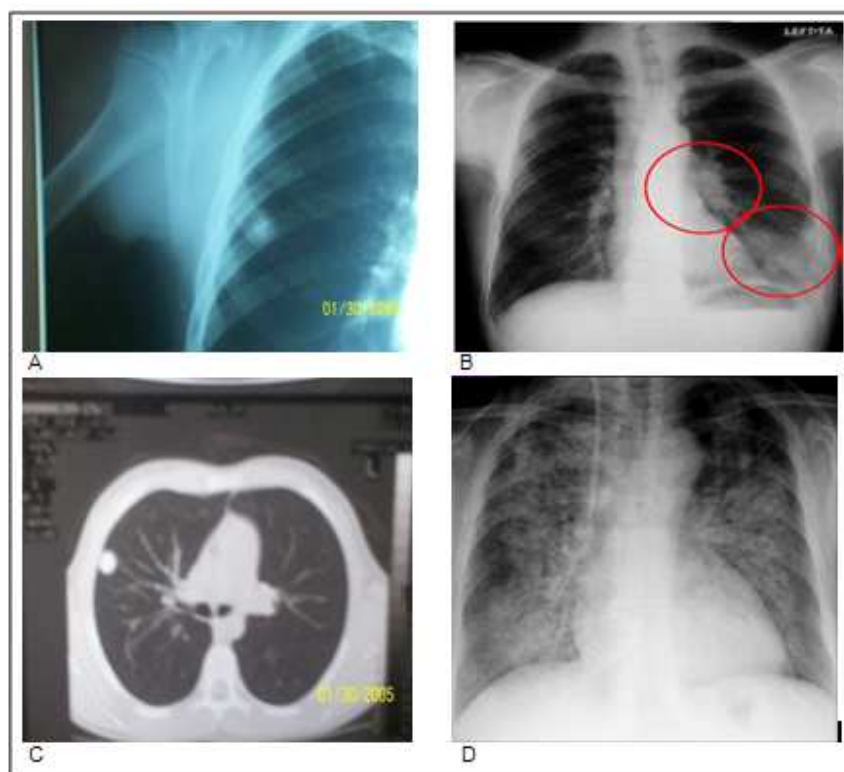
adenopatías hiliares. El 5% desarrolla lesiones residuales, que incluye un nódulo solitario fibroso, el cual puede requerir extirpación quirúrgica como diagnóstico diferencial de un cáncer de pulmón o una caverna de paredes finas que se resuelve espontáneamente en 2 años (Figura 6).

Un 10 a 50% presentan manifestaciones cutáneas transitorias como rash maculo-papular en tronco y miembros inferiores, eritema multiforme o eritema nudoso (Figura 7). También son frecuentes las artralgias, sobre todo en tobillos y rodillas. La triada de fiebre, eritema nudoso y artralgias se ha denominado reumatismo del desierto. En sangre periférica se puede encontrar eosinofilia, entre la segunda y tercera semana del comienzo de la enfermedad.

Coccidioidomicosis Pulmonar Crónica

En algunos pacientes, principalmente con compromiso de la inmunidad celular o diabéticos, la enfermedad pulmonar no se resuelve y progresa a una neumonía fibrocavitaria crónica. Se caracteriza por persistencia de los síntomas, pérdida de peso, tos crónica, hemoptisis. La radiografía de tórax puede mostrar nódulos solitarios, fibrosis, cavernas o diseminación pulmonar miliar que obliga a realizar el diagnóstico diferencial con tuberculosis.

Fig 6: Manifestaciones pulmonares de Coccidiomicosis



A: Imagen Nodular en radiografía de tórax. Con calcificaciones en su interior en un niño de 9 años.

B: Neumonía Aguda de la Comunidad por *Coccidioides*.

C: Imagen Nodular en TAC de tórax. Corresponde al paciente de la imagen A.

D: Infiltrados retículonodulares difusos en paciente inmunocomprometido.

Fuente: Casos documentados en el hospital de niños Eva Perón de San Fernando del Valle de Catamarca.

h.2_ Coccidioidomicosis Diseminada

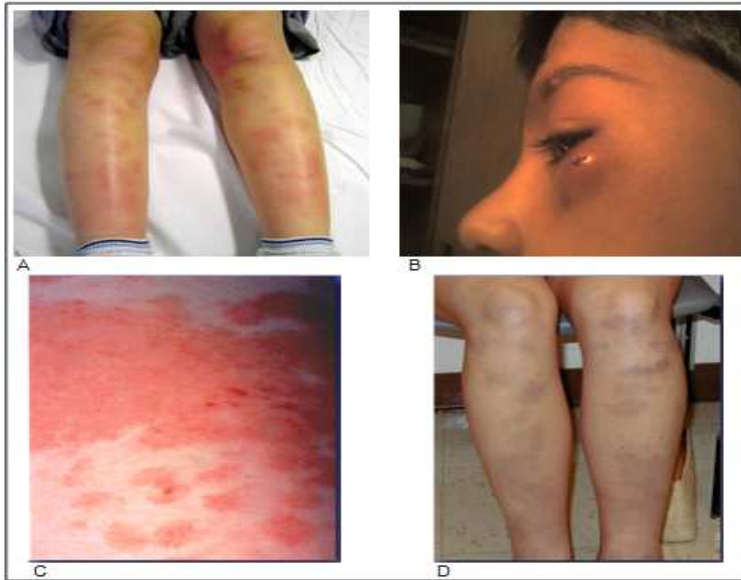
La infección diseminada es rara y ocurre en menos del 5% de los pacientes sintomáticos y en el 1% de todos los infectados. Se define como la diseminación a cualquier órgano extrapulmonar. Es más frecuente en los lactantes que en niños mayores y en adultos. Aumenta el riesgo en los hombres, algunos grupos étnicos (filipinos y

afroamericanos) mujeres embarazadas en el 3º trimestre y en inmunocomprometidos (VIH/SIDA- leucemia, linfoma y trasplantados).

La diseminación puede ocurrir en meses e incluso años después de la infección primaria y se presenta como una enfermedad fulminante y fatal en días o crónica persistente. Se produce por diseminación hematológica o linfática y los sitios más afectados son piel, huesos, articulaciones, SNC y pulmones. Otras localizaciones menos frecuentes son ganglios linfáticos, glándula tiroides, suprarrenales, pericardio y conjuntiva.

-Piel: Las lesiones pueden adoptar diferentes formas. Aparecen en cualquier lugar, pero la localización más frecuente es la cara, pliegue nasolabial. Las lesiones típicas son pápulas, verrugas, nódulos subcutáneos y abscesos. El diagnóstico se realiza por anatomía patológica: se observa necrosis, granulomas y la estructura patognomónica que son las esférulas con o sin endosporas.(fig 7)

Fig 7:Manifestaciones cutáneas de coccidioidomicosis



A: eritema nodoso en un niño de 10 años

B: Lesión cutáneo ósea en la región malar izquierda. En un niño de 8 años, sin enfermedad de base.

C: eritema multiforme en una adolescente de 12 años.

D: eritema nodoso en una adolescente de 14 años.

Fuente:Casos documentados en el hospital de niños Eva Perón de San Fernando del Valle de Catamarca

-Huesos y articulaciones: la rodilla es más afectada, produce una sinovitis sin compromiso óseo. En otros casos se observan lesiones mixtas, con afectación articular y por contigüidad lesiones osteolíticas que se evidencian por radiografías. Compromete cráneo, columna vertebral, cadera, rodillas, tibia, huesos de la mano y pies. La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) suele ser útil para demostrar la localización las lesiones.

-SNC: produce una meningoencefalitis subaguda o crónica, con afectación de las meninges basales. Ocurre en el 30 a 50% de los casos de enfermedad diseminada. Los

síntomas más comunes son cefalea con o sin fiebre, vómitos, alteración del estado mental, cambios de la personalidad, rigidez de nuca y diplopía. El análisis del LCR es claro con pleocitosis linfocitaria, puede haber eosinofilia en el 15% de los casos, hipoglucorraquia y proteínas elevadas. Por lo general el cultivo del LCR es negativo. La presencia de anticuerpos IgG puede ayudar a confirmar el diagnóstico. La hidrocefalia es una complicación común de la meningitis y en los niños puede estar presente al momento del diagnóstico. Los abscesos, hemorragias e infarto secundario a vasculitis son complicaciones menos frecuentes. Sin tratamiento el 90% de los pacientes muere dentro de los 12 meses del diagnóstico.

-Compromiso ganglionar: los ganglios más afectados son cervicales, supraclaviculares, en menor proporción axilar, inguinal y preauricular. En la mayoría de los pacientes coexiste enfermedad pulmonar. El diagnóstico requiere biopsia ganglionar.

i) Métodos diagnósticos

Es importante realizar una buena anamnesis y sobre todo insistir en lugar de nacimiento, lugares que visitó y/o habitó, hábitos de esparcimiento y trabajos realizados.

i.1- Estudios no específicos

Hemograma: se puede encontrar en el hemograma leve eosinofilia que ocurre en el 5 al 10% de los pacientes con infección primaria; la eosinofilia grave puede estar presente en las formas diseminadas. La eritrosedimentación habitualmente está elevada.

i.2- Diagnóstico por imágenes

-Radiografía de Tórax: Puede ser normal o presentar infiltrados unilaterales, adenopatía hiliar y derrame pleural. Las cavidades pulmonares se encuentran hasta en el 8% de los adultos. Suelen ser periféricas y solitarias, de paredes finas. La presencia de infiltrados reticulonodulares difusos se observan principalmente en pacientes VIH

positivos. Un nódulo pulmonar solitario (4%) por lo general es asintomático, alcanza hasta 5 cm de diámetro.

-Tomografía computada (TAC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN): Son métodos diagnósticos útiles para definir la extensión de la enfermedad o determinar con mayor claridad los hallazgos en la radiografía de tórax. La RMN es el método de elección para el estudio de las localizaciones en sistema nervioso central y osteoarticular.

Similar a la tuberculosis la hidrocefalia esta presente en el 50% de los pacientes con meningitis. Imágenes de abscesos cerebrales son menos frecuentes.

Cuando existe compromiso óseo se observan imágenes osteolíticas con destrucción extensa en algunos casos.

i.3- Intradermoreacción

Este método detecta inmunidad celular, se utiliza para estudios epidemiológicos y actualmente se realiza en muy pocos casos por la imposibilidad de conseguir reactivos de uso *in vivo*. Estas pruebas cutáneas tienen un valor diagnóstico limitado puesto que una reacción positiva solo indica exposición al agente y no necesariamente enfermedad.

i.4- Estudios microbiológicos

El laboratorio de referencia para el diagnóstico de coccidioidomicosis en Argentina es el Servicio de Micosis Profundas del Departamento Micología del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”. Este laboratorio realiza los estudios moleculares para diagnóstico de coccidioidomicosis y la identificación de especies. Otro centro de referencia a nivel nacional es el Centro de Micología, IMPaM, CONICET-UBA. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Muestras de elección

La muestra se elige de acuerdo al síndrome que presenta el paciente:

A- Síndrome Pulmonar

a) Sangre para estudio serológico y esputo (tres muestras seriadas, descartar muestras con saliva).

b) Aspirados, lavados bronquiales, lavados brocoalveolares, tejido pulmonar tomado por biopsias y líquido pleural.

B- Síndrome Mucocutáneo

a) Raspado de la lesión o biopsia de tejidos.

b) Sangre para estudios serológicos.

C- Síndrome Meningo-Encefálico.

a) Líquido cefalorraquídeo o biopsia según el cuadro clínico.

b) Sangre para estudios serológicos.

D- Síndrome de Sépsis.

a) Hemocultivo seriado (3 muestras como mínimo).

b) Biopsia.

c) Sangre para estudios serológicos.

Exámen microscópico directo: se busca la presencia de esférulas en muestras en fresco o aclaradas con solución de KOH en el caso de materiales mucopurulentos.

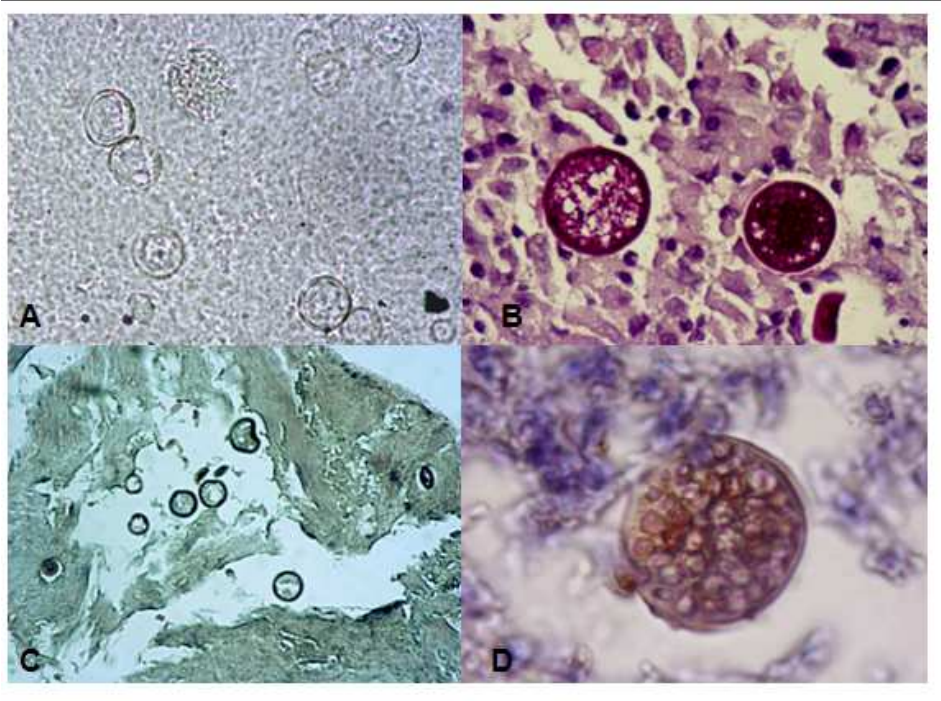


Figura 8. Esférulas de *Coccidioides* spp. (A) Esférulas de diferentes tamaños. Fresco con hidróxido de potasio 200x. (B) PAS 400x. (C) Biopsia de piel, esférula madura con endosporas. Grocott 100x. (D) Inmunohistoquímica 1000x.

Cortesía: Dr. Roberto Suárez-Alvarez y Dra. Cristina Canteros. Microfotografías tomadas de casos diagnosticados en el Departamento Micología del INEI-ANLIS "Dr Carlos G. Malbrán"

Examen microscópico con coloraciones: las improntas de tejido pueden ser coloreadas con PAS o Grocott. Cualquiera de estas coloraciones permite observar las esférulas y las endosporas en su interior. Las esférulas más jóvenes pueden no contener endosporas (esférulas inmaduras). La observación de esférulas en un espécimen clínico es diagnóstico de coccidioidomicosis. La sensibilidad del examen microscópico depende de la experiencia del observador y de la calidad del espécimen clínico (muestras representativas).

Estudios histopatológicos: en pacientes inmunocompetentes los cambios inflamatorios ocurren en dos fases. Una fase temprana, con una reacción aguda con neutrófilos y eosinófilos; y la fase tardía donde predomina la reacción granulomatosa que contiene linfocitos, histiocitos y células gigantes multinucleadas. Se realizan estos estudios sobre tejido crío-preservedos, o bien, fijados en paraformaldehído y posteriormente cortados y teñidos con hematoxilina-eosina, donde se pueden ver las esférulas. En los cortes histológicos se puede realizar las coloraciones de PAS (Figura 8B) y Grocott (Figura 8C). Entre las tinciones histológicas más específicas se encuentran las técnicas de inmunohistoquímica, donde la presencia del hongo puede ser identificada por la incubación con el anticuerpo específico anti-*Coccidioides*, seguida por un sistema como el que incluye el complejo estreptavidina-biotina-peroxidasa y finalmente revelada con un cromógeno que da una coloración indirecta al patógeno fúngico (Figura 8D).

Debido a la importancia que tiene el examen directo en el diagnóstico de coccidioidomicosis es de suma importancia capacitar a microbiólogos e histopatólogos en la observación directa de materiales clínicos para la detección de agentes de esta micosis, especialmente en las áreas geográficas endémicas.

Cultivo: en medios de cultivo de uso rutinario en microbiología *Coccidioides* spp. desarrolla entre 3 y 5 días tanto a 25-28 °C como a 36-37 °C, formando un micelio blanco y que con el tiempo va cambiando a un color grisáceo. La identificación de la especie se realiza por la presencia de artroconidios en forma de barril de 2,5-4,3 x 3-8 µm a lo largo de la hifa en las observaciones microscópicas del cultivo. Es importante diferenciar *Coccidioides* spp. de *Malbranchea* sp., una especie saprófita con morfología similar, esto hace que sea necesario confirmar la identificación con la conversión dimórfica y la detección de antígenos extracelulares. La conversión dimórfica se realiza en el medio de *Converse*, con concentraciones de 20-40% de CO₂ y la detección de antígenos se realiza

después de 3 semanas de crecimiento del hongo en medio líquido. Es muy peligrosa la exposición accidental en el laboratorio y es importante recordar que el *Coccidioides* spp. es considerado actualmente un agente de bioterrorismo y la manipulación de cultivos del hongo debe ser realizado en condiciones de bioseguridad clase III.

Diagnóstico molecular: Diversos autores describen PCR en tiempo real, que demostraron 100% de sensibilidad y 98,4% de especificidad en muestras respiratorias; 92,9% de sensibilidad y 98,1% de especificidad en tejidos frescos y 73,4 % de sensibilidad en tejidos incluidos en parafinadas.

Actualmente, en el Departamento Micología del INEI-Malbrán se utilizan técnicas de PCR anidada basada en la amplificación de gen específico *Ag2/PRA*. Estas técnicas fueron aplicadas con éxito en muestras de tejidos incluidos en parafina, en muestras respiratorias, LCR y biopsias. La secuenciación del fragmento amplificado del gen *Ag2/PRA* permite identificar hasta nivel de especie.

Estudios serológicos en suero, LCR o en otros líquidos corporales: la búsqueda de anticuerpos en suero y en otros fluidos es importante para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Los anticuerpos contra *Coccidioides* spp. tipo IgM se detectan en 75% de los pacientes en la primoinfección, aparecen entre 2 y 4 semanas después de comenzar los síntomas y raramente persisten. Seguidamente, aparecen los anticuerpos tipo IgG, los que persisten en valores elevados por más tiempo. Las IgM se detectan utilizando la prueba de precipitación en tubo y son indicativos de infección actual o reciente. Las IgGs se detectan con las pruebas de fijación de complemento (FC), contrainmunolectroforesis (CIEF), inmunodifusión doble (IDD) y enzaimunoenálisis (EIA) y una conversión de negativa a positiva indica una infección reciente. Los títulos serológicos tienden a variar menos en la enfermedad pulmonar crónica que en la

enfermedad diseminada. La determinación seriada de los anticuerpos puede usarse como indicador de la actividad de la enfermedad.

La FC es una técnica que está en desuso por su laboriosidad. La CIEF y la IDD son las más difundidas de las pruebas serológicas, son pruebas cualitativas, sin embargo, se pueden convertir en semicuantitativas si se enfrenta el antígeno a diferentes diluciones del suero del paciente.

La prueba de EIA para detectar anticuerpos es altamente sensible, pero de especificidad baja, en general se utiliza para el seguimiento de los pacientes diagnosticados y puede medir diferentes tipos de inmunoglobulinas. El seguimiento de los pacientes se hace con mediciones de IgG en serie para valorar la respuesta al tratamiento.

En personas con compromiso del sistema inmune y con infección por VIH las pruebas serológicas para coccidioidomicosis son poco sensibles para detectar enfermedad.

Las pruebas serológicas en conjunto tienen una sensibilidad de 83% para EIA, 71% para IDD y 56% para FC en pacientes en fase activa de la infección.

La técnica serológica es la más utilizada para el diagnóstico de coccidioidomicosis en los laboratorios en nuestro país. Un resultado positivo con reacción de identidad con suero de referencia es diagnóstico, pero un resultado negativo no descarta la infección. Los antígenos y antisueros que se utilizan para las pruebas de IDD pueden ser adquiridos comercialmente. En Argentina, los reactivos para diagnóstico de coccidioidomicosis son provistos por el Departamento Micología del INEI-Malbrán, de forma gratuita a los hospitales públicos que conforman la RNLM, previa solicitud a través de nota oficial y posterior entrenamiento de la persona que realizará la determinación. Cada laboratorio que se integra al diagnóstico de micosis endémicas utilizando reactivos para IDD del

Malbrán recibe un control de calidad y seguimiento durante los primeros 6 meses de uso de los reactivos.

La inmunidad mediada por células es protectora, mientras que el papel de la inmunidad humoral esta siendo estudiado actualmente.

j) **Diagnósticos diferenciales**

A continuación se detallan los diagnósticos diferenciales de coccidioidomicosis según sus diferentes formas clínicas de presentación:

Coccidioidomicosis primaria pulmonar: influenza, neumonía aguda de la comunidad, neumonía atípica, tuberculosis primaria.

Coccidioidomicosis pulmonar crónica: tuberculosis, histoplasmosis, blastomicosis, cáncer de pulmón.

Meningitis: tuberculosis meníngea, otras micosis profundas, criptococosis.

Lesiones cutáneas: leishmaniasis cutánea, paracoccidioidomicosis, esporotricosis, carcinoma espinocelular, tularemia, micetoma, infección por micobacterias atípicas.

Osteoarticular: otras micosis profundas, tuberculosis, neoplasias, osteomielitis crónica por gérmenes comunes.

k) **Tratamiento:**

Al momento de indicar tratamiento etiológico para coccidioidomicosis se debe considerar lo siguiente:

- 1) Definir adecuadamente la existencia de la enfermedad.
- 2) Establecer la extensión de la infección.

3) Identificar factores de riesgo que predisponen a una enfermedad grave.

Una vez confirmado el diagnóstico de infección, debe valorarse la extensión actual de la enfermedad, a través de una exhaustiva anamnesis, un examen físico por sistemas y la radiografía de tórax.

En todos los casos que existan factores de riesgo para presentar formas graves, debe indicarse el tratamiento antifúngico, aun ante la ausencia de enfermedad diseminada extrapulmonar.

Tabla 1: Factores de riesgo predictores de mala evolución para coccidioidomicosis

Infección Primaria : • Presentación grave • Persistencia de los síntomas por más de 6 semanas • Progresión de la infección
Infección Extrapulmonar: Factores de riesgo de diseminación: • Inmunodeficiencias primarias o adquiridas (se incluyen pacientes que reciban tratamiento con fármacos inhibidores del TNF, corticoides a dosis altas, receptores de trasplantes de medula ósea y órganos sólidos, infección por VIH) • Neonatos, lactantes, ancianos • Anergia a las pruebas cutáneas con coccidioidina. • Embarazo (3° trimestre y primeras semanas del puerperio) • Incremento de los títulos de serología con persistencia de los síntomas

Los antifúngicos disponibles en la actualidad son la anfotericina B y los azoles. La elección de uno u otro antifúngico dependerá del grado de compromiso respiratorio en las infecciones pulmonares y la rapidez de la progresión en las infecciones diseminadas. Es conocido el inicio de acción más rápido de la anfotericina, por lo que a pesar de su mayor toxicidad, se considera la terapia de elección inicial en los pacientes con una enfermedad pulmonar grave, progresiva y con rápido deterioro. Además, es la droga de elección durante el embarazo debido a la teratogenicidad de los azoles. No hay evidencia clínica de mayor eficacia de las formulaciones lipídicas sobre la anfotericina desoxicolato.

En relación a los azoles, el único aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), para ser utilizado en coccidioidomicosis, es el ketoconazol, aunque ya no es la droga preferida para esta enfermedad. Fluconazol e itraconazol son las drogas actualmente recomendadas en formas crónicas, meningitis y para la secuencia parenteral oral en las formas graves. No hay evidencia científica demostrada de la superioridad de uno sobre otro. En un estudio comparativo realizado por Galgiani, hubo una diferencia inferior al 20% a favor del itraconazol que no fue estadísticamente significativa. En un análisis secundario en las lesiones óseas se observó el doble de respuesta en los pacientes tratados con itraconazol, pero tampoco fue significativa.

Los nuevos azoles como voriconazol y posaconazol, han demostrado que pueden ser efectivos, pero los estudios realizados son limitados y de un número pequeño de pacientes. Estos podrían ser reservados para tratamiento de rescate ante el fracaso de las drogas antes mencionadas.

En niños es muy poca la experiencia publicada sobre el tratamiento de esta enfermedad, las recomendaciones son basadas de la experiencia en pacientes adultos.

Recomendaciones de tratamiento:

Infección Pulmonar Primaria:

En los pacientes inmunocompetentes con enfermedad leve, sin factores de riesgo ni signos de diseminación el tratamiento no estaría indicado. Sin embargo, se recomienda el seguimiento cercano de estos pacientes hasta los 2 años de la primoinfección o hasta que los síntomas respiratorios y la radiografía de tórax hayan mejorado. Los signos que se consideran indicativos de una enfermedad más grave en adultos, no establecidos en niños, pero podrían extrapolarse son: la pérdida de peso de más del 10%, sudoración nocturna profusa por más de tres semanas, los infiltrados que afectan más de la mitad de un pulmón o parte de ambos pulmones, adenopatías traqueales o perihiliares prominentes, la incapacidad laboral o la persistencia de los síntomas por más de dos meses. En esta situación podría estar indicado el tratamiento con azoles: fluconazol 3-6 mg/kg/día o itraconazol 5-10 mg/kg/día por 3 a 6 meses o hasta de 3 meses luego de resueltos los síntomas (**A- III**).

- **Neumonía Difusa:**

Los infiltrados difusos bilaterales o retículo nodulares, representan una infección pulmonar hematógena o una infección pulmonar por exposición a un gran inóculo de artroconidios. En cualquier situación se considera una enfermedad grave y se debe iniciar tratamiento con anfotericina B, las primeras semanas o hasta que la enfermedad empiece a mejorar, continuando con azoles por el tiempo mínimo de 1 a 2 años. (**A-III**). Es importante señalar que estas formas de presentación cuando son hematógenas, se presentan en huéspedes con alguna inmunodeficiencia grave por lo que además de estudiar para VIH, debería investigarse una inmunodeficiencia primaria

Infección extrapulmonar no meníngea:

El tratamiento está indicado en todas las manifestaciones extrapulmonares tengan o no inmunocompromiso. En los pacientes con enfermedad grave o rápidamente progresiva deberá indicarse anfotericina B , hasta el control de los síntomas y la mejoría clínica (**B**

III). Continuando con azoles por el tiempo de 1 a 2 años **(A III)**. Como se menciono anteriormente el itraconazol tendría una mayor eficacia que el fluconazol en infecciones óseas, por lo que sería recomendada en esta situación. Siendo indistinto en otros sitios extrapulmonares no meníngeos. Además es fundamental el desbridamiento de los tejidos afectados en el caso que se encuentre indicado, como ocurre en la enfermedad osteoarticular o cutánea amplia.

- Infección Meníngea:

Durante muchos años la anfotericina B intratecal, era la terapia de elección para la meningitis por *Coccidioides* spp. En la actualidad el fluconazol es el indicado inicialmente **(A-II)**. No existen trabajos científicos en los que se haya comparado fluconazol vs. anfotericina B intratecal, pero la eficacia del fluconazol mayor al 70%, la mejor tolerancia y menor toxicidad, hacen que sea la terapia de elección. Los pacientes que no respondan a la terapia con azoles podrían beneficiarse con anfotericina B intratecal. El tratamiento debe mantenerse en forma indefinida, de por vida en los pacientes VIH **(A-III)**. La dosis de fluconazol es de 400 mg a 1000 mg /día, o 12 mg/kg/día.

Además del tratamiento antifúngico, es necesario corregir otras complicaciones. La hidrocefalia es una complicación frecuente, que necesita tratamiento con derivaciones de líquido céfalo-raquídeo para su control. Otra complicación menos frecuente es la presencia de abscesos fúngicos que además requieren drenaje para la curación.

Tabla 2: Recomendaciones de tratamiento en las diferentes formas de presentación de coccidioidomicosis

Infección pulmonar primaria:

- Pacientes con factores de riesgo (ver cuadro 1)
- Ante la presencia de :
 - Pérdida de peso de más del 10 %.
 - Sudoración nocturna profusa por más de tres semanas.
 - Infiltrados que afectan más de la mitad de un pulmón o parte de ambos pulmones.
 - Adenopatías traqueales o perihiliares prominentes.
 - Incapacidad laboral.
 - Persistencia de los síntomas por más de dos meses.

El tratamiento indicado es:

- Fluconazol 3-6 mg/kg/día (400 mg/día) o
- Itraconazol 5-10 mg/kg/día (400 mg/día en dos dosis) por 3 a 6 meses o por 3 meses luego de resueltos los síntomas.
- En inmunocomprometidos se debe prolongar por 1 a 2 años.

No se recomienda tratamiento: pero si seguimiento cercano hasta 1 o 2 años de resuelta la infección en pacientes:

- inmunocompetentes,
- con enfermedad leve,
- sin factores de riesgo ni signos de diseminación.

I) Prevención y medidas de control:

El desarrollo de una vacuna es sin duda el objetivo más atractivo para prevenir la enfermedad. Se desarrollo una vacuna de células completas inactivadas con formol, pero demostró no tener efecto protector en estudios de fase 3 en humanos. En la actualidad se han estudiado varios antígenos como proteínas recombinantes que demostraron ser

protectores en ratones. Estos estudios pretenden desarrollar una vacuna eficaz e inmunogénica.

En pacientes con VIH que viven en zonas endémicas, no está recomendada la profilaxis primaria. Se debería tener un alto índice de sospecha de infección primaria para el abordaje precoz, sobre todo en aquellos con menos de 250 células CD4.

En pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos o de medula ósea y vivan o procedan de una zona endémica, deberían ser evaluados para coccidioidomicosis. Aquellos con serología positiva y/o antecedentes de una enfermedad previa se verían beneficiados con la terapia preventiva con azoles, durante el primer año post trasplante. Además deberían evitar la realización de actividades al aire libre que puedan exponerse a sitios con remoción de tierra, como las cercanías a construcciones en los días de viento, si no fuera posible es recomendable el uso de filtros protectores como barbijos n-95.

n) Recomendaciones para padres y la comunidad

COCCIDIODOMICOSIS ¿Cómo se diagnostica? El médico solicitará análisis de sangre, esputo o biopsia del sitio afectado para confirmar o descartar el diagnóstico. En las áreas endémicas, la neumonía puede ser la única forma de presentación. ¿Cómo se trata? Muchas personas que tienen la enfermedad no requieren un tratamiento. El médico evaluará cada caso en particular. Prevención: No existe una forma de prevención efectiva. Si vive o visitó una zona endémica debe consultar ante la aparición de los síntomas mencionados. Consulte a su médico antes de viajar a una zona endémica.	COMITÉ DE INFECTOLOGIA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA SAP  Por un niño sano en un mundo mejor	COCCIDIODOMICOSIS Imagen  ¿Que debemos saber sobre esta enfermedad?
---	---	---

Bibliografía:

1. Adam RD, Elliott SP, Taljanovic MS. Adam RD, et al. The spectrum and presentation of disseminated coccidioidomycosis. *Am J Med.* 2009; 122(8):770-7.
2. Ampel NM. Coccidioidomycosis. A review of recent advances. *Clin Chest Med.* 2009; 30: 241-251.
3. Ampel NM. New Perspectives on Coccidioidomycosis. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7: 181–185, 2010.
4. Baptista Rosas RC, Riquelme M. Epidemiología de la coccidioidomicosis en México. *Rev Iberoam Micol.* 2007; 24: 100-5.
5. Bialek R, Kern J, Herrman T, Tijerina R, Ceceñas L, et al 2004. PCR assays for identification of *Coccidioides posadasii* based on the nucleotide sequence of the antigen 2/proline-rich antigen. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:778-783.
6. Binnicker MJ, Buckwalter SP, Eisberner JJ, Stewart RA, et al. Detection of *Coccidioides* species in clinical specimens by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(1):173-178.
7. Cano-Rangel MA, Dorame-Castillo R, Gomez-Rivera N, Contreras-Soto J. Coccidioidomicosis Diseminada con Afección de Nódulos Linfáticos: Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (1983-2004) *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2006; 23 (1): 10-14.
8. Canteros CE, Toranzo A, Ibarra-Camou B, David V, Carrizo SG, Santillán-Iturres A, Serrano J y col. La Coccidioidomicosis en Argentina, 1892-2009. *Rev Argent Microbiol* 2010; 42: 261-268.
9. Canteros CE, Toranzo A, Suárez-Alvarez R, Davel G, y col. Identidad genética del hongo causante del primer caso de coccidioidomicosis descrito por Alejandro Posadas en 1892. *Medicina (B Aires)* 2009; 69(2): 215-220.
10. Canteros CE, Davel G, Tiraboschi IN, Córdoba S. El laboratorio y el diagnóstico de las micosis sistémicas. Departamento Micología, INEI. ANLIS "Carlos G. Malbrán" pp 112; 2012. Disponible en: http://inei.anlis.gov.ar/micologia/descargas/4_Profundas2012.pdf
11. Cox R, Magee DM. Coccidioidomycosis: host response and vaccine development. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17: 804-839.
12. Fisher MG, Koenig GI, White TJ, Taylor JW. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. Nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia.* 2002; 94: 73-84.
13. Galgiani J. *Coccidioides* sp. In infectious diseases. Mandel, Douglas and Bennetts. Elsevier Churchill Livingstones seven 7th edition. 2011: 3329-40.

14. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, et al; Infectious Diseases Society of America. Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2005; 41:1217–23.
15. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Johnson RH, et al. Comparison of oral Fluconazole and Itraconazole for progressive, nonmeningeal Coccidioidomycosis. Ann Intern Med. 2000; 133: 676-685.
16. Hector RF, Rutherford GW, Tsang CA, Erhart LM, et al. The Public Health Impact of Coccidioidomycosis in Arizona and California. Int J Environ Res Public Health 2011; 8: 1150-1173.
17. Johnson RH, Einstein HE. Coccidioidal Meningitis. Clin Infect Dis. 2006; 42:103–7.
18. Negroni, R. Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la Coccidioidomycosis en las Américas. Rev Argent Microbiol. 2008; 40: 246-256.
19. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Laboratory aspects in the diagnosis of coccidioidomycosis. Ann N Y Acad Sci. 2007; 1111: 301-314.
20. Valdivia L, Nix D, Wright M, Lindberg E, Fagan T, et al. Coccidioidomycosis as a Common Cause of Community-acquired Pneumonia. Emerg Infect Dis. 2006; 12: 958-62