Volumen 12 Supl. 2. Abril 2010

S2

VOLUMEN 12 SUPLEMENTO 2 / 2010
PUBLICACIÓN TRIMESTRAL

enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar de SIDA, Tuberculosis, Drogodependencias y otras Enfermedades Emergentes

III Jornadas Catalanas de Salud Internacional y Medicina Tropical

Barcelona, 22 y 23 de abril

III Jornades Catalanes de Salut Internacional i Medicina Tropical

Barcelona, 22 i 23 d´abril

nexusmédica EDITORES

Enfermedades Emergentes

enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar
de SIDA, Tuberculosis, Drogodependencias y otras Enfermedades Emergentes

Edita
Nexus Médica Editores S.L.
Av. Maresme 44-46, 1º
08918 Badalona (Barcelona)
Tel: 935 510 260
Fax: 935 510 261
www.nexusmedica.com

Departamento de Redacción
Núria Tomàs
E-mail: ntomas@nexusmedica.com

Departamento de Publicidad
E-mail: publicidad@nexusmedica.com

Imprime
Trajecte S.A.

Depósito Legal
B-27975/99

ISSN
1575-4723

Suscripciones
Mercè Navarro
Tel: 935 510 260
E-mail: suscripciones@nexusmedica.com

Indexada en:
Índice Médico Español
EMBASE/Excerpta Medica
IBECS

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Dirección
Joan A. Caylà
Andrés Marco

Comité de Redacción
Patricia García de Olalla, Josep Mª Jansà, Teresa Brugal

Comité de Expertos

Josep M. Antó. *Barcelona*
Vicenç Ausina. *Barcelona*
M. Dolores Bargues. *Valencia*
Nicolau Barquet. *Barcelona*
José M. Bayas. *Barcelona*
Ferran Bolao. *Barcelona*
José A. Caminero. *Las Palmas de Gran Canaria*
Pere Cardona. *Barcelona*
Jordi Casabona. *Barcelona*
Manuel Casal. *Córdoba*
Jesús Castilla. *Madrid*
Bonaventura Clotet. *Barcelona*
Manuel Corachán. *Barcelona*
Mercedes Diez. *Madrid*
Pere Domingo. *Barcelona*
Victorino Farga. *Santiago de Chile*
Paula Fujiwara. *Nueva York*
Mª José Galindo. *Valencia*
Teresa Garate. *Madrid*
Joaquim Gascón. *Barcelona*
José M. Gatell. *Barcelona*
Luis Guerra. *Madrid*
Jorge Osvaldo Gorodner. *Argentina*
José M. Kindelán. *Córdoba*
Rogelio López Vélez. *Madrid*
Fabio Luelmo. *Ginebra*
José Llovo. *Galicia*
José Mallolas. *Barcelona*
Christian Manzardo. *Barcelona*
Antonio Marrero. *La Habana*
Nuria Martín. *Barcelona*
Vicente Martín. *León*
Paulo Miranda. *Bello Horizonte (Brasil)*
Marc Miravitlles. *Barcelona*
José Mª Miró. *Barcelona*
Santiago Moreno. *Madrid*
Isabel Noguer. *Madrid*
Ferran Nonell. *Barcelona*
Jaime Ollé. *Sto. Domingo*
Raul Ortiz de Lejarazu. *Valladolid*
Antoni Plasencia. *Barcelona*
Daniel Podzamczer. *Barcelona*
Tomás Pumarola. *Barcelona*
Federico Pulido. *Madrid*
Mario Raviglione. *Ginebra*
Virgilio do Rosario. *Lisboa*
Rafael Rubio. *Madrid*
Juan Ruíz-Manzano. *Barcelona*
Xavier Sánchez-Carbonell. *Barcelona*
Peter Selwyn. *New Haven*
Pere A. Soler. *Terrassa, Barcelona*
Javier Solera. *Albacete*
Vicente Soriano. *Madrid*
Amalio Telenti. *Ginebra*
Antonio Tenorio. *Madrid*
Lluís Torralba. *Barcelona*
Antoni Torres. *Barcelona*
Josep Vaqué. *Barcelona*
Jaan Veen. *Amsterdam*
Hector Verea. *La Coruña*
Pompeyo Viciana. *Sevilla*
Rafael Vidal. *Barcelona*
Elsa Villarino. *Atlanta*
Manuel Vizcaya. *Albacete*

Órgano Oficial de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Emergentes (SIE)
y de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona

Sociedades Colaboradoras

Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (SESP)

Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI)

Las opiniones expresadas por los autores no reflejan necesariamente la posición de las Sociedades Colaboradoras

SUMARIO

Comité	**49**	
Presentación	**52**	Raisa Morales Martínez
Ponencia	**53**	**Actuación ante una alerta sanitaria. A propósito de la Gripe A** ***No te títol en anglés!!!

Comité organizador del taller

Raisa Morales Martínez

Juan Cabezos Otón
Isabel Clavería Giu
Ivan Gilbert Rodero
Jordi Gómez i Prat
Alicia Moreno Alcaz
José Santos Santiago
Núria Serre Delcor

Unitat Medicina Tropical i Salut Internacional Drassanes (UMTSID)
Institut Català de La salut. Servei d'Atenció Primària, Ciutat Vella. Barcelona

Comité Científico

Joaquim Gascón. *CRESIB. Hospital Clínic, Barcelona*

Nines Lima. *Médicos sin Fronteras, Barcelona*

Israel Molina. *Hospital Vall de Hebrón, ICS, Barcelona*

Raisa Morales Martínez. *UMTSID, ICS, Barcelona*

Hakima Ouaarab. *UMTSID, ICS, Barcelona*

Diana Pou. *UMTSID, ICS, Barcelona*

Antoni Soriano. *Hospital Joan XXIII, ICS, Tarragona*

Begoña Treviño. *UMTSID, ICS, Barcelona*

Lluís Urbitzondo i Perdices. *Departament de Salut, Generalitat de Catalunya*

Lluís Valerio. *USAI, ICS, Barcelonès nord i Maresme*

Isabel Clavería Guiu. *UMTSID, ICS, Barcelona*

Jordi Gómez i Prat. *UMTSID, ICS, Barcelona*

Consell Català de Formació Continuada Professions Sanitàries

Actividad acreditada por el Consell Català de la Formació Continuada de les Professions Sanitàries – Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con 0,3 créditos

Asociación Española de Vacunología

Fundación Española de Vacunología

Madrid, 11 de marzo de 2010

Dª. Raisa Morales Martínez

Av. De les Drassanes, 17-21
080015 Barcelona

Una vez analizada la documentación aportada con respecto a la solicitud de aval para las "III JORNADAS CATALANAS DE SALUD INTERNACIONAL Y MEDICINA TROPICAL" organizadas por la Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional Drassanes-ICS, la Asociación Española de Vacunología le comunica que ha sido informada favorablemente por el Presidente, los Vicepresidentes y la Secretaria, por lo que se le autoriza a incluir el logotipo de la mencionada Asociación, según las normas que rigen sobre el patrocinio de actividades científicas.

Reciba un saludo,

Asociación Española de Vacunología

Gloria Mirada Masip
Secretaria de la Asociación Española de Vacunología

ASOCIACION ESPAÑOLA DE VACUNOLOGIA, A.E.V
C/ Raimundo Fernández Villaverde 55, 28003 Madrid
www.vacunas.org

SEMTSI

Sociedad Española
de Medicina Tropical
y Salud Internacional

Sede Social:
Fundació Clínic
C/. Villarroel, 170 – 08036 Barcelona
Tel.: 93 227 54 00 Fax 93 451 52 72
WEB: http://semtsi.es/

CERTIFICADO DE PATROCINIO

De acuerdo con la filosofía de la Sociedad de promocionar, promover y apoyar las iniciativas de carácter científico de los socios, la Junta Directiva de la SEMTSI ha decidido conceder el patrocinio científico al proyecto ***"III Jornadas Catalanas de Salud Internacional y Medicina Tropical"***presentado por la Dra Raisa Morales a realizarse en Barcelona los días 22 y 23 de abril del 2010 organizadas conjuntamente por el Instituto Catalán de la Salud y por la Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional del Hospital de Les Drassanes.

En el programa de la actividad deberá constar **"Con el patrocinio de la SEMTSI"** o **"Patrocinado por la SEMTSI"** senalándose explicitamente la frase "**las opiniones expresadas por los autores no reflejan la posición oficial de la SEMTSI**".

Firmado: Antonio Muro Álvarez
Presidente de la SEMTSI
Salamanca, 10 de marzo de 2010

Presentación

Apreciados colegas y amigos:

Hace poco más de tres años, tener en Cataluña un espacio científico dedicado a la divulgación y actualización de la salud internacional era sólo un sueño al que aspirábamos algunos profesionales desde la Unitat de Tropical Drassanes.

Hoy nos sentimos verdaderamente orgullosos de poder decir que gracias al esfuerzo y la superación de muchos obstáculos, las III Jornadas Catalanas de Salud Internacional, constituyen ya de manera formal e irreversible este espacio.

Nuestro objetivo es servir de ventana abierta a todos los profesionales interesados en debatir y reflexionar sobre temas de actualidad, favorecer la comunicación y el trabajo conjunto entre los diferentes centros, fortalecer los vínculos con la asistencia primaria y difundir información e investigación acerca de las diferentes actividades de temas relacionados con la Salud Internacional y la Medicina Tropical.

Pretendemos llevarlo a cabo con un programa que abarca temas del previaje (vacunas, quimioprofilaxis antipaludica entre otros), del postviaje (las enfermedades más frecuentes a la vuelta del viaje: malaria, dengue, diarrea, trastornos de piel), problemas relacionados con la inmigración, como la enfermedad de Chagas, con el diagnóstico de laboratorio especializado y el trabajo de salud en las diferentes comunidades y que además llegue a todos y cada uno de los asistentes de una manera novedosa y amena.

Contamos para todo ello con la participación de profesionales destacados de diferentes zonas geográficas y con el apoyo de entidades científicas que lo acreditan y avalan.

Nuestros más sinceros agradecimientos a todos los colegas y amigos que de manera desinteresada han ayudado a hacer de estas Jornadas Catalanas de Salud Internacional, una realidad. Gracias también a todos los que nos han acompañado en la primera y segunda edición, así como al apoyo que desde un inicio hemos tenido por parte de nuestros patrocinadores.

Raisa Morales Martínez
Coordinadora

Benvolguts col.legues i amics:

Fa poc més de tres anys, tenir a Catalunya un espai científic dedicat a la divulgació i actualització de la salut internacional, era només un somni al que aspiràvem alguns professionals des de la Unitat de Tropical Drassanes.

Avui ens sentim veritablement orgullosos de poder dir que gràcies a l'esforç i la superació de molts obstacles, les Jornades Catalanes de Salut Internacional, constitueixen ja de manera formal i irreversible aquest espai.

El nostre objectiu es servir de finestra oberta a tots els professionals interessats en debatre i reflexionar sobre temes d'actualitat, afavorir la comunicació i la feina conjuntament amb els diferents centres, enfortir els vincles amb l'assistència primària i difondre informació i investigació sobre les diferents activitats relacionades amb la Salut Internacional i la Medicina Tropical.

Pretenem dur-lo a terme amb un programa que abasta temes del pre-viatge (vacunes, quimioprofilaxi antipalúdica, entre d'altres), del post-viatge (les malalties més freqüents a la tornada del viatge: malària, dengue, diarrea, trastorns de la pell), problemes relacionats amb la immigració, com la malaltia de Chagas, amb el diagnòstic de laboratori especialitzat i la feina de salut en les diferents comunitats i que a més a més arribi a tots i cadascú dels assistents d'una manera innovadora i amena.

Comptem per a tot això amb la participació de professionals destacats de diferents zones geogràfiques i amb el suport d'entitats científiques que l'acrediten i l'avalen.

Agraïm sincerament a tots els nostres col.legues i amics, que de manera desinteressada, han ajudat a fer d'aquestes Jornades Catalanes de Salut Internacional, una realitat. Gràcies també a tots els que ens han acompanyat en la primera i segona edició, així com el suport que des d'un inici hem tingut per part dels nostres patrocinadors.

Raisa Morales Martínez
Coordinadora

Actuación ante una alerta sanitaria. A propósito de la Gripe A

José Antonio Navarro Alonso

Jefe del Servicio de Prevención
Consejería de Sanidad
Región de Murcia

Correspondencia:
José Antonio Navarro Alonso
E-mail: josea.navarro2@carm.esr

El 21 de Abril de 2009 el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos de Norteamérica publicó la aparición, en el sur de California, de un cuadro febril respiratorio en dos niños no relacionados causado por un virus gripal quecontenía una combinación de segmentos génicos que no se habían registrado con anterioridad en virus humanos o porcinos[1]. Ya en esa ocasión los CDC adelantaban que aunque no era un nuevo subtipo de virus gripal A (H1N1) sí les embargaba cierta preocupación porque difería claramente del H1N1 humano estacional, porque la gran parte de la población podría ser susceptible a la infección y porque la vacuna antigripal estacional pudiera no proporcionar la protección clínica necesaria.

Nueve días más tarde la misma publicación se hacía eco de que el 23 de Abril las autoridades mejicanas habían comunicado un gran número de infecciones respiratorias graves a la Organización Panamericana de la Salud por un virus gripal de origen porcino que por su secuencia nucleótida era el mismo que el aislado en los niños de California[2].

A partir de este momento se multiplicaron los casos en los Estados Unidos y se comunicaron en países de Asia, Europa, Oceanía y Centro y Sudamérica.

El análisis de los segmentos génicos, sus huéspedes correspondientes y los años de introducción se conocieron en muy poco tiempo[3-5]. Estos análisis revelaron que la mayoría de los segmentos eran de origen porcino bien eurasiático o americano y que en definitiva nacía de una recombinación de genes entre el virus porcino "triple reasortante" detectado por vez primera en 1998 y virus del cerdo eurasiático detectado en 1979. Curiosamente la primera infección humana por el triple "reasortante" tuvo lugar en 2005 en los Estados Unidos y hasta 2009 se habían contabilizado en ese país 10 casos en personas no relacionados. En síntesis, los análisis genéticos y estructurales pusieron de manifiesto que este virus pandémico 2009 se relaciona más con el virus de 1918 y con el del brote de gripe porcina de Fort Dix de 1976 que cualquier otro virus H1N1 estacional aislado desde 1930. De hecho las secuencias de los aminoácidos de la hemaglutinina del virus de 2009 sólo diferían entre un 16.8% y un 17.1% respecto de los de 1918.

En cualquier caso es notable remarcar que la aparición del virus A (H1N1) 2009 supone un hecho sin precedentes respecto a pandemias previas ya que no se trata de un nuevo subtipo (mutación mayor, *shift)*, pero tampoco es una mutación menor *(drift)* ya que no deriva de un virus H1N1 humano de circulación reciente[6]. Se podría decir que es como una variante del virus H1N1 estacional en el que más de un cuarto de los aminoácidos de la hemaglutinina han cambiado, lo que per se supone un cambio muy sustancial[7].

Una vez que se pusieron en marcha todos los sistemas de vigilancia epidemiológica, la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue elevando progresivamente el nivel de alerta, pasando el 27 de Abril a la fase 4 de alerta pandémica y dos días más tarde a la fase 5.

El 11 de Junio de 2009 la Dra. Margaret Chan, Directora de la OMS, declaró la pandemia gripal en base a las siguientes consideraciones: a) el virus A(H1N1) 2009 no había circulado

previamente en humanos y era completamente nuevo por lo que la inmunidad previa sería inexistente o muy débil, b) el virus era contagioso con una fácil trasmisión entre humanos -en ese momento ya se habían confirmado 30.000 casos en 74 países-, y c) el virus causaba enfermedad en humanos. Ya en aquel momento la Directora avisaba de que, globalmente, disponían de buenas razones para creer que la pandemia sería de moderada gravedad aunque ésta podría variar entre países y según distintos factores. También advertía que afectaba mayoritariamente a jóvenes, que la gran mayoría de los casos graves se concentraban en personas con enfermedades subyacentes aunque hasta un tercio de las infecciones graves podían afectar a personas sanas de edad media[8].

Por tanto, y este dato es muy importante, la OMS declaró la situación de fase 6 de pandemia en base a criterios de expansión territorial, no de gravedad, tal como explicitaba en los informes de 1999[9], de 2005[10] y de 2009[11]. A este respecto conviene recordar que para el 29 de Abril había casos confirmados de gripe pandémica en 9 países, que pasaron a 74 el 11 de Junio y a 120 países para el 1 de Julio. La razón por la que la gravedad no condicionaba la declaración de la fase 6 era porque la historia había enseñado que el impacto de una pandemia podía oscilar entre leve-moderada como las de 1957 y 1968, a grave-muy grave como la de 1918, desconociéndose en el momento de la declaración de la pandemia de 2009 cual sería su comportamiento[12].

La decisión de la OMS contó con el consejo de un Comité de Emergencia creado a tal fin, de acuerdo con los procedimientos previstos en el Reglamento Sanitario Internacional del año 2005[13], y que incluía expertos en gripe, en virología y en salud pública y con el *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization.*

Una vez declarada a fase 6 de la pandemia se pusieron en marcha la mayoría de los protocolos, nacionales y supranacionales, diseñados a propósito de la amenaza pandémica causada por el virus aviar A/H5N1, esto es: a) vigilancia epidemiológica y vírica, b) respuesta del sistema sanitario, c) comunicación, d) salud pública, y e) vacunas y antivíricos.

La excelente vigilancia epidemiológica-virológica llevada a cabo por todas las Comunidades Autónomas y coordinada por el Centro de Coordinación y Alertas Sanitarias del Ministerio de Sanidad y Política Social, desde antes incluso de declararse la fase 6, nos ha permitido ir conociendo casi al momento las características de la pandemia, los grupos con mayores tasas de incidencia, aquellos con mayor morbilidad grave, los de mayor mortalidad, las cepas víricas circulantes y sus resistencias a adamantanos e inhibidores de la neuraminidasa. Esos datos nos permitieron ir modificando, en función de los conocimientos, los candidatos a recibir terapéutica antivírica y la vacuna pandémica.

Clínico-epidemiológicamente la pandemia gripal A(H1N1) 2009, tanto en España como en otros países de nuestro entorno, se ha comportado de modo similar a una gripe estacional pero con varias salvedades[14]: a) mayor incidencia de casos y fallecimientos en adolescentes y adultos jóvenes y menor incidencia en mayores de 60-65 años, b) inmunidad residual protectora en gran parte de los nacidos entre 1909 y 1944 lo que explica su menor morbimortalidad. Este fenómeno se debería a la existencia de clones de células B específicas para virus con hemaglutininas similares a la de la cepa pandémica de 1918[15], c) relativamente frecuente la neumonía vírica en los casos graves, d) aparentemente mayor número de infecciones asintomáticas, y e) infrecuentes las cepas resistentes a oseltamivir.

En definitiva y a pesar de que hasta dentro de varios meses no se sabrá con mayor certidumbre la carga real de la pandemia en los países industrializados del Hemisferio norte, sí se puede adelantar que el número de casos y de hospitalizaciones ha sido similar aunque aparentemente con un menor número de fallecimientos. Respecto a este último punto, que a algunos le ha permitido asegurar que esta pandemia no era tal, la OMS afirma que las mortalidades de la gripe estacional y las de la pandemia no son comparables ya que la primera se basa en estimaciones (exceso de mortalidad) y la segunda en fallecimientos confirmados. Piensa, por otra parte, que las muertes por la cepa pandémica A(H1N1) 2009 están infraestimadas debido a que: a) al tener síntomas comunes a otras enfermedades puede que no se hayan sospechado y por tanto no haberse realizado pruebas confirmatorias, b) aunque se hubieran confirmado, el fallecimiento pudiera haberse atribuido a causas mórbidas preexistentes, y c) los tests diagnósticos pueden dar resultados falsos negativos. Conviene tener bien presente, por otra parte, que no se pueden comparar los fallecimientos entre ambas ya que en la pandemia han sido los más jóvenes los que han sufrido el mayor número de ingresos hospitalarios, en cuidados intensivos y donde se han concentrado las muertes. Como ya se ha comentado será en uno o dos años cuando se pueda estimar con cierta precisión la letalidad pandémica y que por cierto se obtendrá con métodos de cálculo similares a los de la gripe estacional[16].

Un dato interesante de la vigilancia epidemiológica es el proporcionado por las autoridades sanitarias inglesas que han estudiado por serología las infecciones gripales pandémicas, por grupos de edad, comparando sueros en muestras de 2008 y las recogidas inmediatamente después de la primera oleada pandémica[17]. Han demostrado una infección por el virus A(H1N1) 2009 en el 31% de los menores de 14 años, lo que supone 10 veces más que lo estimado por los sistemas de vigilancia. En esta misma línea un estudio realizado en el área de Pittsburgh en los Estados Unidos ha comprobado, analizando 846 muestras serológicas, como tras finalizar la segunda oleada el 21.5% de la población era seropositiva para el virus pandémico, con importantes diferencias según grupos de edad. Así, el porcentaje más elevado era para los de 5 a 9 años (50%) y para los de 10 a 19 (45%). Extrapolando para el total de la población los autores estiman que se han infectado 63 millones de personas en todo el país a lo largo del año 2009[18].

En lo que concierne a las vacunas pandémicas su origen se basa en los procedimientos desarrollados por la *European Medicines Agency* (EMEA) en Abril de 2004 a propósito de la fase 3 de alerta pandémica creada por el virus aviar A/H5N1 y con el objetivo de evitar situaciones como las ocurridas en las pandemias de 1957 y 1968 en las que se dispuso de las vacunas una vez finalizadas las mismas. La idea era la de llevar a cabo ensayos clínicos de seguridad e inmunogenicidad con una vacuna "prototipo", *mock-up*, para que una vez aprobada por la EMEA sirviera de base para obtener una vacuna con la cepa que fuese declarada como pandémica por la OMS. Requisitos básicos para que fuese autorizada la definitiva vacuna pandémica serían que se respetasen, respecto de la vacuna prototipo, la vía de administración, la dosis de antígeno, la presencia o ausencia de adyuvante y el mismo lugar de fabricación.

El 8 de Mayo la OMS remitió a la industria farmacéutica muestras de virus salvaje para generar virus de alto rendimiento obteniéndose el primer virus obtenido por las técnicas clásicas de *reasortantes* el 4 de Junio. El 26 de Mayo de 2009 tras caracterizar genética y antigénicamente el nuevo virus la OMS emitió sus recomendaciones relativas al desarrollo de vacunas específicas y el 13 de Julio su *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* definió las recomendaciones de vacunación.

La EMEA recomendó a la Comisión Europea la autorización de las dos primeras vacunas pandémicas, Focetria y Pandemrix, el 25 de Septiembre en base a criterios de calidad, eficacia (inmunogenicidad)

y seguridad y el 16 de Noviembre comenzó en España la campaña de vacunación en los grupos seleccionados por la Comisión de Salud Pública tras el consenso alcanzado por el Comité de Vacunas y Antivíricos en el que estaban representadas todas las Comunidades Autónomas y el Ministerio de Sanidad y Política Social.

Las coberturas de vacunación, provisionales, indican que no se ha llegado a las habitualmente alcanzadas para la gripe estacional, pero dada la situación desfavorable en la que se ha desenvuelto la Campaña, se podrían considerar como aceptables, más aún teniendo en cuenta que han superado a las obtenidas en otros países de la Unión Europea.

La Organización Mundial de la Salud, aún manteniendo la fase 6 de la pandemia en el momento de la redacción de este Documento, ya ha recomendado que la cepa pandémica A(H1N1) 2009 forme parte de la vacuna estacional para la temporada 2010-2011 en el Hemisferio norte[19].

En definitiva, y como conclusiones globales de la pandemia el autor extrae, entre otras, las siguientes:

- Ha existido una alerta sanitaria mundial y la respuesta ha sido proporcionada.
- Hemos asistido a una pandemia de moderada intensidad en el contexto de la de 1918 y de la alerta prepandémica por el virus A/H5N1.
- El papel de la OMS, aunque muy difícil, ha culminado con éxito actuando según el clásico principio de precaución: "prepararse para lo peor y esperar lo mejor".
- La preparación previa por el virus aviar ha supuesto un factor clave en el éxito de la respuesta.
- El virus pandémico fue rápidamente identificado y en 4 meses se dispuso de vacunas específicas.
- La coordinación internacional en aspectos virológicos y epidemiológicos fue excelente.
- La repercusión en viajes o en el comercio ha sido escasa.
- Es extraordinariamente importante mejorar la vigilancia de los virus gripales en animales, especialmente en la cabaña porcina.

Como conclusiones nacionales el autor destaca, entre otras:

- La respuesta del sistema sanitario ha sido muy buena.
- La respuesta a la vacunación por parte del sector sanitario ha sido pobre.
- La comunicación con los medios y el público ha sido transparente.
- La respuesta de los medios ha variado según el momento de la pandemia.
- La coordinación técnica entre autonomías y servicios centrales ha sido muy buena.
- El sistema de adquisición y suministro de vacunas ha sido ágil.
- La cobertura de vacunación ha estado en función de la "epidemiología emocional de la vacunación[20].
- No ha existido disrupción social.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A(H1N1) infection in two children – Southern California, March – April 2009. *MMWR* 2009;58:400-2.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of swine-origin influenza A(H1N1) virus infection – Mexico, March-April 2009. *MMWR* 2009;58:470-3.
3. Morens D, Taubenberger J, Fauci A. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Eng J Med* 2009;361:225-9.
4. Smith G, Vijaikrishna D, Bahl J, Lycett S, Worobey M, Pybus O, *et al*. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 2009;459:1122-5.
5. Garten R, Davis C, Russell C, Shu B, Lindstrom S, Balish A, *et al*. Antigenic and genetic characteristics of swine origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009;325:197-201.
6. Sullivan S, Jacobson R, Dowdle W, Poland G. 2009 H1N1 influenza. *Mayo Clin Proc* 2010;85:64-76.
7. Watts G. A/H1N1 influenza virus. The basics. *Br Med J* 2009;339:368-9.
8. World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html
9. World Health Organization. Influenza pandemic preparedness plan, The role of WHO and Guidelines for National and Regional planning, Geneva, Switzerland, WHO/CDS/CSR/EDC/99.1
10. WHO Global Influenza Preparedness Plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. World Health Organization. 2005 (WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5)
11. WHO Global Influenza Programme. Pandemic influenza preparedness and response. A WHO Guidance Document. April 2009.
12. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009 press briefings. 14 January 2010 Press Conference. Disponible en: http://www.who.int/entity/mediacentre/vpc_transcript_14_january_10_fukuda.pdf
13. Organización Mundial de la Salud. Reglamento Sanitario Internacional (2005). Segunda edición. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789243580418_spa.pdf
14. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Risk Assessment. Version 7-17 December 2009. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/0908_Influenza_AH1N1_Risk_Assessment.pdf
15. Ikonen N, Strengell M, Kinnunen L, Österlund P, Pirhonen J, Broman M. High frequency of cross-reacting antibodies against 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus among the elderly in Finland. *Euro Surveill* 2010;15(5):pii=19478.
16. World Health Organization. Comparing deaths from pandemic and seasonal influenza. Pandemic (H1N1) briefing note 20. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091222/en/index.html
17. Miller E, Hoschler K, Hardelid P, Stanford E, Andrews N, Zambon M. Incidence of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection in England: a cross-sectional serologic study. *The Lancet*, early on line publication, 21 January 2010 doi:10.1016/S0140-6736(09)62126-7.
18. Ross T, Zinner S, Burke D. Seroprevalence following the second wave of pandemic 2009 H1N1 influenza. *PLoS Curr Influenza* 2010 Feb 20: PMC 2820309. Disponible en: http://knol.google.com/k/seroprevalence-following-the-second-wave-of-pandemic-2009-h1n1-influenza#
19. World Health Organization. Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season. February 2010. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/influenza/201002_Recommendation.pdf
20. Ofri D. The emotional epidemiology of H1N1 influenza vaccination. *N Eng J Med* 2009;361:2593-4.

Tétanos/difteria, VHA/VHB, Gripe/neumonía, ¿Qué hay de nuevo en los protocolos?

Moderador:
Rafael Fernández Campano

Vacuna Tétanos-difteria ¿Qué hay de nuevo en los protocolos?

José María Bayas

Centre de vacunació d'Adults. Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia. Hospital Clínic de Barcelona. E-mail: jmbayas@clinic.ub.es

El pasado mes de febrero de 2009 la "Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones" del MSPS realizó una serie de recomendaciones acerca de la vacunación antitetánica que, entre sus novedades más importantes incluía la supresión de recuerdos decenales en adultos con primovacunación correcta.

En esencia, los argumentos empleados en el mencionado documento en contra de estos recuerdos decenales son los siguientes:

- Dudas sobre su necesidad real: Como señalan algunos estudios realizados en Dinamarca y Holanda que demuestran que tras 6 dosis y tras 3 dosis, los sujetos presentaban títulos protectores (95% y 80% respectivamente) 40 y 45 años más tarde. Así como otros estudios que sugieren que la elevación del título de anticuerpos tras dosis de recuerdo es proporcionalmente mayor cuanto más bajo es el título previo a la vacunación, es decir, cuanto más tiempo ha transcurrido desde que se administró la última dosis.
- Rareza de la enfermedad en los correctamente vacunados: La mayoría de casos de tétanos ocurren en personas que no han recibido ninguna dosis o una pauta con menos de 3 dosis. Los casos se concentran en mayores de 60 años, donde se encuentran las cohortes con más bajo uso de vacunas.
- Menor inmunogenicidad del toxoide no adsorbido anteriormente usado y variabilidad en la potencia de cada preparado: La "tradición" de vacunar cada 10 años, se debe en buena parte a la menor eficacia del toxoide no adsorbido que se usaba anteriormente. En España desde el inicio de la vacunación sistemática a mediados de los años 60 del pasado siglo se ha usado vacuna adsorbida.
- Consumo innecesario de recursos: La supresión de los recuerdos decenales ahorrará vacunas, así como tiempo dedicado por los profesionales sanitarios a su administración, sin olvidar los costes indirectos al tener que acudir a una consulta para la vacunación.
- Reactogenicidad: La reactogenicidad de la vacuna Td es debida a características específicas de la propia vacuna, así como a aspectos relacionados con la administración de la misma (inyección por vía no recomendada, vacuna sin atemperar, etcétera).

¿Recomendaciones de vacunación Td en otros países?

Países como Francia, Estados Unidos o Canadá mantienen en sus calendarios pautas como las vigentes en España hasta la publicación de las nuevas recomendaciones

en febrero de 2009, es decir, con recuerdos decenales en la edad adulta de por vida. Hay algunas diferencias en las edades en que se recomiendan los recuerdos post primovacunación en edad pediátrica (Tabla 1).

En contraste, tenemos a países como Reino Unido u Holanda, que en sus recomendaciones ya no incluyen ningún recuerdo decenal después de las dosis de recuerdo infantiles, ni siquiera un recuerdo a los 65 años. En el adulto no vacunado en la infancia, ambos países recomiendan la primovacunación y dos dosis de recuerdo para considerarlos "bien vacunados" durante toda la vida. Otros países como Australia o Nueza Zelanda recomiendan en primovacunados correctamente en la infancia una única dosis de recuerdo a los 50 años el primeros y dos dosis de recuerdo a los 45 y 65 años el segundo (Tabla 2).

Un documento de posicionamiento de la OMS de 2006 respecto a la vacunación antitetánica, recomienda en primovacunados correctamente en la infancia una única dosis de recuerdo en la edad adulta aprovechando circunstancias como un embarazo o la realización del servicio militar. En adultos no vacunados en la infancia se indica un total de 5 dosis de vacuna.

Tabla 1. Vacuna del tétanos. Pautas similares a las empleadas en España

	Vacunación en la infancia		
Países o instituciones	Pauta calendario infantil	Dosis de recuerdo en la edad adulta	Vacunación en adolescentes/adultos sin antecedentes de vacunación
Francia	Primovacunación: 2, 3, 4 meses Dosis de recuerdo: 1ª: 18 meses 2ª: 6 años 3ª: 11-13 años 4ª: 16-18 años	Una dosis de Td cada 10 años	Primovacunación: 3 dosis Una dosis de recuerdo cada 10 años
Estados Unidos	Primovacunción: 2, 4, 6 meses Dosis de recuerdo: 1ª: 15-18 meses 2ª: 4-6 años 3ª: 11-12 años	Id	Id
Canadá	Primovacunación: 2, 4, 6 meses Dosis de recuerdo: 1ª: 18 meses 2ª: 4-6 años 3ª: 14-16 años	Id	Id
Austria	Primovacunación: 2, 4, 6 meses Dosis de recuerdo: 1ª: 12-24 meses 2ª: 6-9 años 3ª: 13-16 años	Una dosis de Td cada 10 años hasta los 55 años. A partir de entonces, cada 5 años	Id

Tabla 2. Vacuna del tétanos. Países con "otras pautas"

	Vacunación en la infancia		
Países o instituciones	Pauta calendario infantil	Dosis de recuerdo en la edad adulta	Vacunación en adolescentes/adultos sin antecedentes de vacunación
Reino Unido	Primovacunación: 2, 3, 4 meses Dosis de recuerdo: 1ª: 3-5 años 2ª: 13-18 años	No recuerdos si vacunación correcta en la infancia	Primovacunación: 3 dosis 4ª dosis a los 5 años de la 3ª dosis 5ª dosis a los 10 años de la 4ª dosis
Holanda	Primovacunción: 2, 3, 4 meses Dosis de recuerdo: 1ª: 11 meses 2ª: 4 años 3ª: 9 años	No recuerdos si vacunación correcta en la infancia	
Australia	Primovacunación: 2, 4, 6 meses Dosis de recuerdo: 1ª: 4 años 2ª: 12-17 años	Una dosis de recuerdo a los 50 años	Primovacunación: 3 dosis 4ª dosis a los 10 años de la 3ª dosis 5ª dosis a los 10 años de la 4ª dosis
Nueva Zelanda	Primovacunación: 1,5; 3, 5 meses Dosis de recuerdo: 1ª: 4 años 2ª: 11 años	Una dosis de recuerdo a los 45 años y otra a los 65 años	Primovacunación: 3 dosis Una dosis de recuerdo a los 10 años

Nuevas pautas de vacunación antitetánica en España

La pauta de primovacunación en el adulto no ha variado, sigue siendo la misma que antes de la publicación de las nuevas recomendaciones de febrero de 2009 (Tabla 3).

Los adultos con la primovacunación incompleta recibirán las dosis pendientes independientemente del tiempo transcurrido desde la primera o segunda dosis.

Las dosis de recuerdo en el adulto sí han cambiado. Únicamente serán necesarios dos recuerdos en adultos con primovacunación correcta (respetando los intervalos especificados en la tabla anterior) (Tabla 4).

Tabla 3. Vacuna del tétanos. España, nuevas recomendaciones (I)

Primovacunación en adultos	
Adultos no vacunados:	
Adultos sin dosis previas	Td 1ª dosis: Tan pronto como sea posible
	Td 2ª dosis: Al menos 1 mes después de la 1ª
	Td 3ª dosis: Al menos 1 mes después de la 2ª
Adultos con primovacunación incompleta:	
Completar la pauta de primovacunación hasta la 3ª dosis. Se contabilizará cualquier dosis administrada previamente. No reiniciar vacunación "dosis puesta, dosis que cuenta"	

http://msc.es/ciudadanos/protecciónSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf

Tabla 4. Vacuna del tétanos. España, nuevas recomendaciones (II)

Dosis de recuerdo en adultos		
Adultos vacunados en la infancia correctamente (5-6 dosis):		
Una única dosis de recuerdo a los 65 años		
Adultos vacunados en la infancia de forma incompleta:		
Completar las dosis necesarias hasta completar 5 dosis		
Adultos primovacunados em la edad adulta:		
	1er recuerdo (4ª dosis)	**2º recuerdo (5ª dosis)**
Adultos primovacunados "de adultos"	10 años tras la 3ª dosis	10 años tras la 3ª dosis
Intervalo mínimo entre dosis	12 meses desde la 3ª	12 meses desde la 3ª

http://msc.es/ciudadanos/protecciónSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf

Tabla 5. Profilaxis antitetánica en heridas*

Antecedentes	Herida limpia		Herida tetarígena***	
	Vacuna (Td)	IGT**	Vacuna (Td)	IGH**
< 3 dosis o desconocida	Sí (completar vacunación)	No	Sí (completar vacunación)	Sí
3 o 4 dosis	No (Administrar una dosis si > 10 años desde la última dosis	No	No (Administrar una dosis si > 5 años desde la última dosis)	No****
5 o más dosis	No	No	No (si > 10 años de la última dosis, valorar la administración de una única dosis adicional en función del tipo de herida)	No****

**En inmunodeprimidos y usuarios de drogas por vía parental, se administrará una dosis de IGT; **IGT. 250 UI. Si han transcurrido > 24 horas en personas con más de 90 kg de peso, en heridas con alto riesgo de contaminación o en caso de quemaduras, fracturas o heridas infectadas, se administrará una dosis de 500 UI; ***Heridas tetanígenas: heridas o quemaduras con un importante grado de tejido desvitalizado, herida punzante (particularmente donde ha habido contacto con el suelo o estiércol), las contaminadas con cuerpo extraño, fracturas con herida, mordeduras, congelación, aquellas que requieran intervención quirúrgica y que ésta se retrasa más de 6 horas, y aquellas que se presenten con pacientes qye tienen sepsis sistémica; ****Aquellas heridas tetanígenas contanimadas con gran cantidad de material que puede contener esporas y/o que presente grandes zonas de tejido desvitalizado (heridas de alto riesgo), recibirán una dosis IGT*

http://msc.es/ciudadanos/protecciónSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf

Actuación en caso de heridas o lesiones

La actuación en caso de herida o lesiones se muestran en la Tabla 5.

Bilbliografía

- American Academy of Pediatrics. Tetanus (lock-jaw). En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMi-llan JA (eds). *2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed.* Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:648-53.
- Bayas JM, Vilella A, Bertran MJ, Vidal J, Batalla J, Asenjo MA, Salleras LI. Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary?. *Epidemiol Infect* 2001;127:451-60.
- Borrow R, Balmer P, Roper M. Immunological basis for immunization series. Module 3: Tetanus 2006 Update. World Health Organization 2006. Immnunization, Vaccines and Biologicals. Disponible en: http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF07/869.pdf (último acceso 19 de octubre 2009).
- Fichas técnicas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: http://www.aemps.es.
- Gergen PJ, McQuillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G. A population-based sero-logic survey of immunity to tetanus in the United States. *N Engl J Med* 1995;332:761-6.
- Pachón I, Amela C, de Ory F. Age specific sero-prevalence of poliomyelitis, diphtheria and tetanus antibodies in Spain. *Epidemiol Infect* 2002;129(3):535-41.
- Recomanacions de profilaxi antitetànica per als adults, a Catalunya. Disponible en http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2084/recomana_tetanus_breus.pdf [último acceso 25 noviembre 2009].
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.
- Steven GFW, Roper MH, Kretsinger K, Orenstein WA. Tetanus Toxoid. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds). *Vaccines: Expert Consult 5th ed.* Philadelphia, Pa: Saunders/Elsevier; 2008.
- Tetanus vaccine. WHO Paper. *Weekly Epidemiological Record* 2006;81:198-208. Disponible en: http://www.who.int/immunization/wer8120tetanus_May06_position_paper.pdf (último acceso 19 octubre 2009)
- Vacuna de difteria y tétanos. Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Política Social. Febrero 2009. Disponible en http://www.msps.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/TetanosDifteria_2009.pdf (último acceso 19 de octubre 2009).

Hepatitis A y Hepatitis B, ¿Qué hay de nuevo en los protocolos?

Luis Urbiztondo Perdices

Departament de Salut, Generalitat de Catalunya
E-mail: LUIS.URBIZTONDO@gencat.cat

Las hepatitis víricas prevenibles por vacunación, hepatitis A y B, son enfermedades que deben ser tenidas en cuenta en una amplia variedad de viajeros y destinos. Las áreas de riesgo alto o moderado incluyen a la mayoría de los países del mundo. Las áreas de bajo riesgo coinciden por lo general con las de renta más alta: Europa, América del norte y Oceanía. Como excepciones a esta norma se pueden citar al Japón, considerado país de riesgo para la hepatitis B, o al cono sur americano donde el riesgo de esta enfermedad es bajo.

Las vacunas contra estas enfermedades no son nuevas, las vacunas contra la hepatitis B están disponibles desde mediados de los ochenta, las de la hepatitis A desde principios de los 90 y las combinadas desde finales de los noventa. Estas vacunas son bien conocidas por los profesionales sanitarios que atienden viajeros, la experiencia en su uso, con diferentes pautas de administración, es muy amplia. Por lo tanto no hay muchas novedades respecto a su utilización en relación a la prevención de estas enfermedades en los viajeros. Quizás los aspectos más importantes a destacar sean la simplificación de las categorías de las zonas de riesgo y la proporción creciente de personas que ya están vacunadas contra alguna de estas enfermedades, o ambas, debido a su incorporación en los calendarios de vacunaciones sistemáticas.

Clasificación de las zonas de riesgo

Si se observan los mapas actuales en los que se representan las áreas de riesgo para las hepatitis A y B, ofrecidos por organismos como la OMS[1] o los CDC[2], llama la atención lo mucho que se han simplificado respecto a los que se publicaban años atrás. Por ejemplo en el año 2002 los CDC llegaron a establecer 5 categorías para definir el grado de endemia (y el riesgo para los viajeros) de la HA, que eran muy bajo, bajo, intermedio, intermedio-alto y alto. Además estas clasificaciones se basaban en el porcentaje de personas con serologías que mostraban antecedentes de infección, lo cual en ocasiones reflejaba más la historia pasada del país en cuestión que sus circunstancias presentes. Las áreas de riesgo de HB se clasificaban de manera análoga. En la actualidad las categorías se han simplificado, quedando reducidas a bajo, moderado, y alto riesgo y recomendándose la vacunación a los viajeros no inmunes que se desplacen a cualquier zona que no sea de bajo riesgo.

Viajeros, mecanismos de transmisión y conductas de riesgo

La hepatitis A es una de las enfermedades que se pueden prevenir con vacunas que se adquieren con mayor frecuencia en los viajes. Es evidente que el riesgo de contagio depende de la incidencia en el país de destino, la duración y condiciones del viaje, la visita a zonas rurales con carencias de saneamiento, las características de la comida y bebida ingeridas, etc. pero hay que recordar que una gran parte de los casos de enfermedad se producen en viajeros que realizan itinerarios turísticos normales y que comen en establecimientos acomodados. El mecanismo de transmisión habitual es fecal-oral al ingerir alimentos o bebidas contaminados por falta de saneamiento o por manipuladores infectados, pero se debe recordar el incremento de la transmisión sexual especialmente en varones homosexuales[3]. En España y otros países en los que la incidencia de la hepatitis A es actualmente baja la enfermedad había sido frecuente en un pasado relativamente cercano, por esta razón el porcentaje de personas con inmunidad natural es mayor en las personas de más edad, mientras que la mayoría de jóvenes no vacunados son susceptibles[4]. Conviene recordar que por efecto cohorte la edad de las personas inmunes va avanzando, así actualmente en Cataluña se estima que más de la mitad de las personas con edades comprendidas entre los 35 y 44 años y aproximadamente la cuarta parte entre los de 45 a 54 son susceptibles.

La hepatitis B se transmite a los viajeros por vía sexual o parenteral[5]. El consejo a los viajeros debe recordar la conveniencia de protección en caso de practicar sexo, el peligro que comporta compartir jeringas para la inyección de drogas ilegales, o el riesgo de hacerse tatuajes o piercings, pero también la posible falta de seguridad de algunos procedimientos médicos y odontológicos o, en las personas diabéticas, el riesgo de compartir el equipo de monitorización de la glucemia.

Vacunas disponibles y pautas de vacunación

En nuestro país se dispone de vacunas contra la hepatitis A de varios laboratorios, algunas con formulaciones pediátricas (Havrix 720 y Vaqta 25) y de adultos (Havrix 1440 y Vaqta 50) y una válida para todas las edades (Epaxal). La edad mínima recomendada para vacunar es de 12 meses. Las pautas de vacunación actuales recomiendan la administración de dos dosis separadas al menos 6 meses. La mayoría de las personas vacunadas con una única dosis adquieren protección en dos o tres semanas, la segunda dosis confiere protección de larga duración.

El uso de gammaglobulina inespecífica para la profilaxis preexposición en los viajeros a caído en desuso debido a las ventajas que comporta la vacunación, aunque se debe tener en cuenta si se estima necesaria la protección inmediata.

También hay disponibles diferentes preparados de vacunas contra la hepatitis B con presentaciones pediátricas (HBVAXPRO 5 microgramos y Engerix-B 10 microgramos) y de adultos (HBVAXPRO 10 microgramos y Engerix-B 20 microgramos), asi como otros preparados destinados a personas con ciertas inmunodeficiencias como la insuficiencia renal o los hemodializados (HBVAXPRO 40 microgramos y Fendrix).

La vacunación contra la hepatitis B puede iniciarse desde el momento del nacimiento y en la actualidad se realiza de forma sistemática durante el primer año de vida en España y muchos otros países, incluidos algunos en vías de desarrollo. Las pautas de vacunación recomendadas suelen consistir en la administración de tres dosis en un periodo de tiempo no inferir a 6 meses, hay distintos esquemas pero la pauta habitual recomendada para los viajeros sigue siendo la 0,1 y 6. En el caso de no disponer de tiempo suficiente para realizar la pauta de vacunación estándar, se puede recurrir a pautas rápidas (0, 1 y 2 meses + 12 meses) o ultrarápidas (0, 7 y 21-28 dias +12 meses).

Hay evidencia de inmunidad (anti-HBs) en la mayoría de las personas que han recibido 2 dosis de vacuna con la pauta estándar o 3 dosis con las aceleradas, pero en estos casos la dosis adicional es necesaria para conseguir un efecto booster y proporcionar inmunidad a largo plazo.

Existen vacunas combinadas de hepatitis A+B con presentaciones pediátrica (Twinrix pediátrico) y de adultos (Twinrix adultos) que son muy adecuadas para inmunizar a las personas susceptibles a ambas enfermedades. Las pautas de vacunación recomendadas son similares a las de las vacunas de la hepatitis B monovalentes.

Incorporación de estas vacunas en el calendario de vacunación sistemática. Situación inmunitaria de la población según la edad

Un aspecto fundamental en el momento de plantear la inmunización de un viajero son sus antecedentes de vacunación. La vacunación contra la hepatitis B está incluida actualmente en todos los calendarios de vacunaciones sistemáticas de las comunidades autónomas y la vacunación contra la hepatitis A en los calendarios de Ceuta y Melilla y también se utiliza la vacuna combinada A+B en Cataluña para la inmunización de los adolescentes. Sin embargo, las fechas de inició de la vacunación son variables y la edad recomendada también ha cambiado en algunos casos.

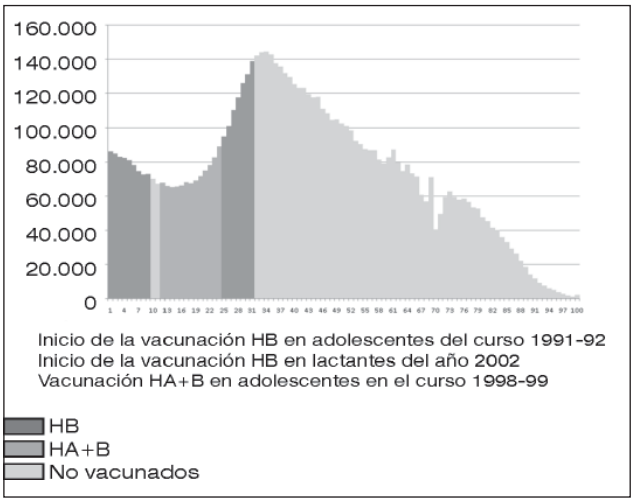

Figura 1. Estado vacunal frente a las hepatitis A y B en la población de Cataluña el año 2010

A modo de ejemplo describiremos el cronograma de incorporación de la vacunación contra las hepatitis A y B en el calendario de Cataluña. Durante el curso escolar 1991-92 fue pionera al iniciar la vacunación contra la HB de los preadolescentes realizando la vacunación en el ámbito escolar a los 11-12 años, el curso 1998-99 se substituyó esta vacunación por la combinada A+B mediante un programa piloto que debido a su favorable evaluación esta previsto que se mantenga hasta el curso escolar 2013-14, fecha en la que las cohortes que alcancen la edad de vacunación llegaran ya vacunadas contra la hepatitis B, debido a que esta vacunación se inició en la cohorte de lactantes en el año 2002. En la Figura 1 se representa la población de Cataluña con las cohortes que han recibido las vacunas de la HB o HA+B incluidas en las inmunizaciones rutinarias del calendario, puede observarse que una parte importante de los potenciales viajeros ya han sido vacunados contra alguna de estas enfermedades, además hay que tener en cuenta que otras personas han podido recibir la vacuna por otros motivos aunque no estén reflejados en la figura.

Bibliografía

1. World Health Organization. International travel and health: situation as on 1 January 2010. Disponible en: http://www.who.int/ith/en/index.html
2. Centers for diseases control. Health information for international travel 2010. Disponible en: http://wwwnc.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx
3. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR07):1-23.
4. Batalla J, Urbiztondo L, Martínez M, Borras E, Domínguez A. Evolución de la hepatitis A en Cataluña. *Vacunas*. 2007;1:9-13.
5. Mast E, Goldstein S, Ward JL. Hepatitis B vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004:299-337.

Vacunación frente a gripe y neumococo

Mª Pilar Arrazola Martínez

Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
E-mail: parrazola.hdoc@salud.madrid.org

Gripe

La gripe es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda, causada por un virus con elevada capacidad de transmisión de una persona a otra, virus que pertenecen a la familia de los *orthomyxoviridae* y de los que existen tres tipos: A, B y C. Los más importantes son A y B; ambos causan epidemias regularmente, pero sólo el tipo A ha mostrado capacidad para causar pandemias.

Vacunación frente a gripe

La mejor forma de prevenir la gripe, además de la educación sanitaria, es la adecuada utilización de vacunas. Los subtipos de virus A que en la actualidad circulan entre humanos y que anualmente se incluyen en la vacuna antigripal son A(H1N1) y A(H3N2); en la vacuna se incluye también una cepa de virus tipo B.

En la actualidad se dispone de diversos tipos de vacunas, la mayoría de ellas preparadas con virus inactivados cultivados en huevo, con virus fraccionados o de subunidades (antígenos de superficie purificados). Desde 1997 están disponibles vacunas elaboradas con subunidades fijadas a un adyuvante (MF59, virosomas) que potencia la respuesta inmunitaria.

Todas las vacunas tienen efectos positivos similares, aunque presentan ciertas limitaciones: lentitud en la aparición de la inmunidad (al menos 2-3 semanas desde la administración de la vacuna), inmunidad de corta duración (no suele pasar de 8-12 meses), necesidad de repetir la vacunación anualmente, respuesta disminuida en personas con alteración del sistema inmune o una respuesta inmunitaria limitada en las personas mayores.

Actualmente, en España, sólo se dispone de distintas vacunas inactivadas. En algunos países, está disponible una vacuna de virus de gripe atenuados adaptados al frío, de administración intranasal.

Composición

La naturaleza cambiante del virus hace que sea necesario vacunar anualmente a las personas con riesgo.

En los periodos interpandémicos, la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) coordina un programa de vigilancia internacional de gripe en humanos y, con esta base, establece la recomendación de las cepas que deben incluirse en la composición de las vacunas.

Siguiendo las recomendaciones de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, Atlanta, EE.UU.), una dosis de vacuna debe contener al menos 15 μgr de hemaglutinina de cada una de las cepas recomendadas. Durante el proceso de producción se utilizan antibióticos, aunque tras los procesos de purificación sólo quedan trazas de los mismos (neomicina, kanamicina, polimixina y gentamicina).

Dosis y pauta de administración

La vacuna antigripal puede ser utilizada a partir de los seis meses de edad. Las dosis y pautas recomendadas varían según la edad. En adultos se recomienda una única dosis (0,5 ml), pero los niños menores de 9 años no vacunados previamente deben recibir dos dosis con un intervalo de un mes (niños de 6 a 35 meses: 1 ó 2 dosis de 0,25 ml; niños de 3 a 8 años: 1 ó 2 dosis de 0,50ml; niños > 9 años, adolescentes y adultos: 1 dosis de 0,50 ml). La vacunación debe repetirse anualmente.

La vacuna se administra por vía intramuscular (IM) o subcutánea profunda; en el músculo deltoides en niños mayores, adolescentes y adultos y en la región cara anterolateral del muslo en niños pequeños. Puede administrarse simultáneamente con otras vacunas, en distinta localización anatómica.

Eficacia e inmunogenicidad

La eficacia de la vacuna de la gripe puede diferir en función del tipo de vacuna antigripal estudiada, de la adecuación de las cepas incluidas en la vacuna con las circulantes en la temporada o temporadas investigadas y de la edad y comorbilidad de los participantes en los estudios.

Los efectos positivos de la vacunación se aprecian en la disminución de las complicaciones (neumonías viral o bacteriana), reducción de hospitalizaciones, mortalidad y de gastos sanitarios en general.

La vacuna antigripal induce anticuerpos frente a la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA). Los anticuerpos neutralizantes anti-HA son el principal mediador inmunitario de protección frente a la infección y la enfermedad gripal. Los anticuerpos anti-NA limitan la liberación del virus de las células infectadas, disminuyendo la intensidad de la infección y favoreciendo la recuperación de la misma. Diversos estudios muestran que la mayoría de los niños y adultos jóvenes sanos alcanzan rápidamente títulos protectores frente a la gripe. La respuesta a la vacuna de personas con enfermedades crónicas es inferior a la de las personas sanas de la misma edad. Incrementar el número de dosis recomendado en personas con el sistema inmune normal o alterado no mejora el nivel de la respuesta.

Los niveles de anticuerpos séricos máximos se alcanzan 4-6 semanas después de la vacunación y, posteriormente, desaparecen gradualmente hasta un 50% en los seis meses siguientes. En los adultos jóvenes sanos la protección puede persistir durante más de un año después de la vacunación, pero aún así, se recomienda la revacunación anual porque los antígenos de la vacuna se actualizan cada año.

Seguridad

Todas las vacunas disponibles frente a la gripe son seguras. Los efectos adversos más frecuentes (aparecen hasta en un 65% de los vacunados) son reacciones locales (dolor, eritema e induración en el punto de inyección), generalmente leves y autolimitadas.

Las reacciones sistémicas más comunes son fiebre, cefalea, fatiga y discretos dolores musculares o articulares; son poco frecuentes (< 15%) y afectan principalmente a niños muy pequeños y personas que se vacunan por primera vez. La aparición de síntomas como angioedema, reacciones asmáticas o anafilaxia son extremadamente raros y se producen principalmente en los individuos con sensibilidad a la clara del huevo (en estos casos es preciso valorar el posible beneficio frente a los riesgos).

Las nuevas vacunas adyuvadas, en las que el adyuvante es metabolizado y desaparece rápidamente del lugar de inyección no han incrementado la incidencia de efectos adversos locales y, en los casos que se ha demostrado toxicidad, ésta es mínima.

Indicaciones

Las recomendaciones del Advisory Committe on Inmunization Practices (ACIP) de EE.UU. establecen dos grandes grupos de personas en las que estaría indicada la vacuna: las que presentan un riesgo elevado de padecer complicaciones y las que pueden transmitir la gripe a personas de alto riesgo. El informe considera también un tercer grupo que engloba otros grupos de población.

Personas con alto riesgo de complicaciones de la gripe:

- Personas ≥ 60 años.
- Niños y adolescentes (6 meses a 18 años) en tratamiento prolongado con aspirina, por la posibilidad de desarrollar Síndrome de Reye después de infección por gripe.
- Mujeres embarazadas.
- Adultos con patologías crónicas del aparato respiratorio, incluyendo asma.
- Adultos con patologías crónicas del aparato circulatorio, adultos que han requerido seguimiento médico u hospitalización durante el año precedente por enfermedades metabólicas crónicas (incluyendo diabetes mellitus), patología renal o hemoglobinopatías.
- Inmunodeprimidos: enfermedades hematológicas (inmunodeficiencias congénitas, leucemias, linfomas, etc.), neoplasias, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Inmunodeficiencias causadas por medicamentos (pacientes en tratamiento con radioterapia, quimioterapia o corticoides a altas dosis). Asplenia anatómica (congénita o postquirúrgica) o funcional.
- Adultos y niños con alguna condición (alteración de conciencia, lesiones de médula espinal, disfunciones cognitivas, ictus o alteraciones neuromusculares) que puede comprometer la función respiratoria, la aspiración de secreciones respiratorias o aumentar el riesgo de broncoaspiración.
- Residentes de centros geriátricos o de asistencia a pacientes crónicos.

Personas que conviven o cuidan a pacientes con alto riesgo de complicaciones relacionadas con la gripe:

- Trabajadores sanitarios.
- Trabajadores de instituciones donde residan individuos de alto riesgo: residencias geriátricas, de pacientes crónicos, de discapacitados mentales.
- Convivientes y cuidadores de personas con alto riesgo de complicaciones de gripe (asistentes sociales, visitadores, voluntarios).
- Convivientes, cuidadores habituales y profesores de niños menores de 6 meses.

Otros grupos en los que se recomienda la vacunación:

- Mujeres que están dando lactancia.
- Personas 50-60 años.
- Grupos que realizan servicios esenciales para la comunidad (bomberos, policías, protección civil...).
- Personas que residen en instituciones cerradas, estudiantes y otras personas que comparten dormitorios comunes, donde el riesgo de transmisión es muy elevado.
- Viajeros con factores de riego y no vacunados en el otoño anterior, que realicen viajes a los trópicos (en cualquier época del año), al hemisferio sur (durante meses de abril a septiembre) o viajes organizados de grandes grupos en cualquier época del año (tercera edad, etc.).

Contraindicaciones y precauciones

Son de aplicación las contraindicaciones generales para todas las vacunas (hipersensibilidad a dosis previa o a alguno de los componentes de la vacuna -incluida alergia al huevo-, enfermedad aguda moderada o severa).

No debe administrarse la vacuna a niños menores de 6 meses.

Se desaconseja la vacunación frente a gripe a personas con antecedente de síndrome de Guillain-Barré en las seis semanas siguientes a una vacunación antigripal previa.

Presente y futuro de las vacunas frente a gripe

Desde el origen de la vacuna inactivada de la gripe preparada por Jonas Salk en 1940 hasta la utilización de las vacunas enteras, fraccionadas o con subunidades actuales, las condiciones de preparación, purificación y mantenimiento han cambiado considerablemente.

Aunque las actuales vacunas inactivadas frente a gripe son altamente seguras y efectivas, hay gran interés en desarrollar vacunas potencialmente mejores y en ampliar su disponibilidad, por lo que hay múltiples líneas de investigación abiertas en este campo.

Líneas celulares

Esta línea investiga la posibilidad de utilizar cultivos celulares que proporcionen un crecimiento viral rápido, evitando la dependencia de huevos embrionados. Esto permite una fabricación rápida, menor dificultad en la producción y mejores controles de calidad.

Potenciación de la inmunorrespuesta

Éste es el objetivo de distintas líneas de trabajo.

- *Vacunas atenuadas.* Inducen un mayor estímulo inmunitario (mucoso, celular, humoral), con la producción de anticuerpos IgA en la mucosa del tracto respiratorio. Estas vacunas pueden administrarse por vía local (inhalación o pulverización nasal), con buenos resultados en seguridad.

  Se han desarrollado diversas cepas atenuadas de gripe [cepas sensibles a la temperatura (ts), cepas adaptadas al frío (ca) y cepas mutantes generadas por pases en huéspedes no humanos (hs)], aunque las que se han finalmente comercializado son las cepas adaptadas al frío (ca).

  No están disponibles en España.

- *Vacunas con adyuvante*. Las vacunas con adyuvantes mejoran la inmunogenicidad (sobre todo, la respuesta humoral con anticuerpos neutralizantes y, en menor medida, la respuesta mucosa con producción de IgA). En esta línea ya están disponibles dos vacunas, una virosómica (vesículas unilaminares esféricas preparadas con las glucoproteínas de superficie y fosfolípidos) y otra con una emulsión de aceite en agua (subunidades de antígeno fijadas al adyuvante MF59). Ambas tienen buena tolerancia.

Estas vacunas pueden potenciar los efectos positivos en relación con las convencionales: respuesta más rápida en la aparición de la inmunidad (2 - 3 semanas), inmunidad de mayor duración y mayor respuesta en personas con alteración del sistema inmune y en personas mayores.

– *Vacunas intradérmicas.* Próximamente estará disponible una vacuna de administración intradérmica mediante un sistema de microinyección, que facilita la activación del sistema inmune. Todos los estudios realizados hasta el momento con esta vacuna aseguran su inmunogenicidad y seguridad.

Neumococo

La enfermedad neumocócica es causada por diferentes serotipos del *Streptococcus pneumoniae*; incluye infecciones localizadas leves no invasoras (otitis media aguda, sinusitis...) y formas clínicas invasoras más graves (bacteriemia, sepsis, meningitis, neumonía con bacteriemia...). Las infecciones neumocócicas son una importante causa de morbilidad, hospitalización y mortalidad en el mundo. La incidencia de enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae* en países desarrollados está alrededor de 30 casos por 100 mil habitantes y de 80 casos por 100 mil habitantes con edad igual o superior a 65 años.

Vacuna frente a neumococo

En la actualidad en España se dispone de vacunas de polisacáridos capsulares de 23 serotipos (el 90% de los que con mayor frecuencia causan infección) y de dos vacunas conjugadas, una heptavalente y otra decavalente (próximamente estará también disponible una vacuna conjugada tridecavalente).

Composición

Una dosis de la vacuna polisacarídica (0,5 ml) contiene 25 μg de polisacárido de cada uno de los 23 serotipos que incluye (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F).

Una dosis de la vacuna conjugada (0,5 ml) contiene 2 μg de polisacárido de los serotipos 4, 9V, 14, 18C, 19F y 23 F y 4 μg de polisacárido del serotipo 6B conjugados con la proteína transportadora CRM_{197} (mutante atóxica de la toxina diftérica. La vacuna decavalente incluye además de los serotipos de la heptavalente el 1, 5, y 7F y utiliza como proteína trasportadora la proteín D procedente de la membrana externa común a la mayoría de las cepas de H. influenzae tanto tipables como los no tipables.

Dosis y pautas de vacunación

Con la vacuna polisacarídica la inmunización primaria en adultos y niños de edad igual o superior a los 2 años consta de una dosis de vacuna administrada por vía intramuscular o subcutánea, preferentemente en músculo deltoides. No es necesaria la reinmunización sistemática de todos los sujetos; se recomienda administrar una dosis de recuerdo pasados los 5 años de la inmunización primaria a personas con asplenia funcional u orgánica, transplante de órganos, inmunocompromiso, insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico.

La pauta vacunal con las vacunas conjugadas varía según la edad al inicio de la vacunación. En niños de 2-6 meses de edad se administrarán 3 dosis, la primera a los 2 meses y con un intervalo de, al menos, 1 mes entre dosis; se recomienda una cuarta dosis en el segundo año de vida. En niños de 7 a 11 meses, se recomiendan 2 dosis con un intervalo de 1 mes y una tercera dosis en el segundo año de vida. En niños de 12 a 23 meses la pauta vacunal consta de 2 dosis con un intervalo de al menos 2 meses. En niños de 24 meses a 5 años se recomienda una dosis única, excepto en caso niños con enfermedad drepanocítica, asplenia, infección por el VIH, enfermedad crónica, implante coclear o inmunodepresión en los que serían recomendables dos dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas. La vacuna conjugada no está indicada en niños mayores de 5 años ni adultos. La vacuna debe ser administrada por vía intramuscular en la región anterolateral del muslo en lactantes o en el músculo deltoides en niños más mayores.

Las vacunas polisacarídica y conjugada pueden administrarse simultáneamente con otras vacunas pero diferentes lugares de inyección. No se recomienda la administración simultánea de ambas vacunas.

Eficacia e inmunogenicidad

La vacuna polisacarídica frente al neumococo induce la producción de anticuerpos en el 80% de los adultos; alcanzan un nivel protector a partir de las dos semanas de su administración y persisten como mínimo 5 años. No todos los serotipos incluidos en la vacuna tienen la misma inmunogenicidad. Se ha demostrado efectividad importante en la prevención de la bacteriemia neumocócica en el adulto/anciano de alto riesgo. Al aumentar la edad y el tiempo transcurrido desde la vacunación disminuye la efectividad.

Las vacunas conjugadas son inmunógenas en niños menores de dos años con respuesta a nivel sérico y de mucosas y generan memoria inmunológica.

Seguridad

Los efectos adversos más frecuentes de la vacuna polisacarídica son reacciones locales autolimitadas en el punto de inyección (30%-60%); las reacciones sistémicas, como fiebre moderada, son más raras.

En las vacunas conjugadas, los efectos adversos más frecuentes son reacciones en el punto de inyección leves y autolimitadas y fiebre.

Indicaciones

La vacuna de polisacáridos antineumocócica se debe administrar sistemáticamente a todos los adultos de 65 o más años de edad. También está indicada para las personas de 2 años de edad y mayores con un sistema inmunitario normal que padezcan un proceso crónico, como enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, diabetes, alcoholismo, cirrosis o escape de líquido cefalorraquídeo, o lleven un implante coclear. También hay que vacunar a las personas inmunodeprimidas de 2 años de edad y mayores que presenten un aumento del riesgo de enfermedad neumocócica o de sus complicaciones. Este grupo comprende las personas con disfunción o ausencia del bazo (por enfermedad o extirpación quirúrgica), enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico (un tipo de nefropatía) o situaciones como un trasplante orgánico asociado a inmunodepresión. Se debe vacunar a los pacientes inmunodeprimidos por quimioterapia o tratamiento con corticosteroides en dosis altas (14 días o más tiempo). También hay que vacunar a las personas de 2 años de edad y mayores con infección asintomática o sintomática por el VIH.

Todos los niños menores de 24 meses y los niños de 24-59 meses con una enfermedad médica de alto riesgo deben vacunarse sistemáticamente con la vacuna conjugada.

Contraindicaciones y precauciones

Tanto la vacuna polisacaarídica como las conjugadas tienen las contraindicaciones generales de las vacunas (hipersensibilidad a dosis previa o a alguno de sus componentes, enfermedad aguda moderada o severa).

La seguridad de la vacuna polisacarídica en mujeres embarazadas no se ha evaluado específicamente. Aunque no hay evidencias que sugieran que pueda tener efectos adversos en el desarrollo fetal, no se recomienda su uso durante el primer trimestre de embarazo. Esta vacuna tampoco está indicada en niños menores de 2 años por su escasa inmunogenicidad en ellos.

Es esperable que la disponibilidad de vacunas conjugadas con más serotipos y autorizadas para uso en adultos, mejoren las opciones de protección frente a un microorganismo responsable de una morbimortalidad tan importante como el neumococo.

Bibliografía

- Arnou R, Icardi G, de Decker M, Ambrozaitis A, Kazek MP, Weber F, et al. Intradermal influenza vaccine for older adults: A randomized controlled multicenter phase II study. *Vaccine* 2009;27:7304-12.
- Calcagnile S, Zucotti GV. The virosomal adjuvanted influenza vaccine. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:191-200.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza. with Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR* 2009;58(RR-8):1-51.
- de Juanes J, Arrazola MP. Efectividad de la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos. *SEMERGEN* 2005;31:61-6.
- de Juanes J (ed). *Enfermedades inmunoprevenibles. Vacunas disponibles en España.* Madrid: Gráficas Enar; 2008.
- de Juanes JR, Arrazola MP. Vacunación frente a la gripe estacional en el adulto. En: de Juanes JR (ed). *Actualización en Vacunas, 2010.* Madrid: Gráficas Enar; 2010:139-51.
- Herzog C, Hartmann K, Künzi V, Kürsteiner O, Mischler R, Lazar H, *et al.* Eleven years of Inflexal®V – a virosomal adjuvanted influenza vaccine. *Vaccine* 2009;27:4381-7.
- O'Hagan DT. MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. *Expert Rev Vaccines* 2007;6:699-710.
- Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, Della-Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009;27:6959-65.
- Salleras L, Sáenz MC, Castrodeza J, de Juanes JR, Arrazola MP. Domínguez A. Vacunación antigripal. Gripe epidémica. *Medicina Preventiva* 2009;XV(3):48-56.
- Salleras L, Domínguez A. Vacunación antineumocócica polisacárida 23-valente. *Medicina Preventiva* 2009;XV(4):14-21.

Compartiendo experiencia

Moderador:
Israel Molina
Hospital Vall d'Hebrón

Immigrants viatgers i consell sanitari

Aguilar A, Roca C, Carrasco C, Solsona Ll, Tena A, de Gispert B, Sánchez-Collado R.

Comissió de Cooperació i Salut Internacional (Cocoopsi) – Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC).
E-mail: annamar451@gmail.com

Objectiu: Analitzar les percepcions i actituds dels immigrants sobre el consell sanitari (CoS) abans de realitzar viatges internacionals (VI) i per visitar amics i familiars (VFR).

Material i mètodes: Estudi multicèntric (10 centres d'atenció primària de 2 Comunitats Autònomes), observacional.

Població d'estudi: tots els usuaris immigrants que van accedir a contestar un qüestionari administrat pel seu metge de família.

Resultats: *305 immigrants:* dones 174 (57%), edat mitja 36,2 (±10,9) anys. Temps de residència: mitja 7,2 (±5,6) anys.

Consideraven necessari rebre CoS abans de realitzar un VI 206 (67,5%).

Havien realitzat algun viatge per VFR 221 (72,4%).

221 immigrants viatgers: van realitzar 1 viatge 90 (40,7%), 2 viatges 77 (34,8%), ≥3 viatges 54 (24,5%).

Origen geogràfic: Centre-Sud Amèrica 128 (58%), Magreb-Pròxim Orient 32 (14,4%), Àfrica Subsahariana 24 (10,9%), Indostan 23 (10,4%), Europa Est 10 (4,5%), Sud-est Asiàtic-Xina 4 (1,8%).

Viatges: amb parella/fills nascuts a Europa 89 (40,2%), a zones rurals 134 (60,6%), durant >30 dies 164 (74,2%), considerats viatges de risc 202 (91,4%).

Creien necessari CoS previ a VI: sí 145 (65,6%), no 76 (34,4%) per: innecessari 59 (77,6%), altres motius 17 (22,3%).

No es van trobar diferències significatives entre considerar necessari CoS i realitzar viatges amb parella/fills nascuts a Europa o a zones rurals o >30 dies o viatges de risc.

Previ viatge VFR havien sol.licitat CoS 73 (33%), a: metge de família 30 (41%), pediatra 15 (20,5%), Unitat Salut Internacional 12 (16,4%), metge de família i Unitat Salut Internacional 16 (21,9%).

Relació significativa (p=0,01) entre sol.licitar CoS i realitzar viatge de risc.

Entre els 145 immigrants viatgers que consideraven necessari CoS abans de VI, per VFR no van sol.licitar CoS 78 (53,8%) per innecessari 34 (43,6%).

Conclusions: Entre la població immigrant, la percepció de necessitat de consell sanitari previ a viatjar és escassa (tant per viatges internacionals en general com per visitar o per amics i familiars) i sense diferències entre realitzar viatges de risc o no.

El metge de família va ser el professional a qui més es va consultar per consell sanitari.

Seria favorable promocionar el consell sanitari al viatger entre la població immigrant.

Profilaxis antipalúdica: seguimiento de las recomendaciones de la consulta del viajero

Moreno Moreno M[1], Piñeyroa Sierra A[1], Cáceres Bermejo GG[1], Ariñéz Fernandez C[1], de Viarce Torres de Mier M[2], del Rosal Rabes T[3].

[1]Centro de Vacunación Internacional de las Fuerzas Armadas.Servicio de Promoción de la Salud. Instituto de Medicina Preventiva de la Defensa "Capitán Médico Ramón y Cajal". [2]Centro de Vacunación Internacional. Área de Sanidad de la Delegación de Gobierno de Madrid. Sanidad Exterior. [3]Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario La Paz.
E-mail: mmorm31@oc.mde.es

El paludismo es una enfermedad infecciosa, endémica de países en los que despliega personal militar español. No existe vacuna para evitarla pero sí puede prevenirse con medidas antimosquito y con quimioprofilaxis antipalúdica. Cuyo empleo suele ser de larga duración y no exento de efectos adversos. Estos aspectos pueden favorecer el abandono de las medidas preventivas y verse afectado el estado de salud del personal.

Objetivos: Los objetivos del estudio son: determinar el cumplimiento de la quimioprofilaxis antipalúdica recomendada, comprobar la existencia de efectos adversos en la medicación, averiguar qué factores influyen negativamente en su toma y valorar el cumplimiento de medidas físicas antimosquito.

Material y método: Se realiza un estudio descriptivo, en el Centro de Vacunación Internacional del Instituto de Medicina Preventiva de la Defensa. Se diseña un cuestionario para ser cumplimentado por todo el personal que acude a consulta y que realiza un viaje a países con riesgo de paludismo durante el año 2008.

Resultados: Se realiza el estudio sobre 102 encuestas (34% de participación). 81% son hombres y 19% mujeres. La edad media es de 38 años (DS: +/- 8,6). Se realizan viajes a África (48%), Asia (38%) y Centro-Sudamérica (14%). El motivo es por trabajo en el 76%. En América, los viajes realizados duran entre 7-30 días, mientras que en África y en Asia, la mayoría duran más de 30 días. Reciben información sobre la toma de profilaxis el 90%. Se aconseja tomar Lariam® al 45%, Malarone® al 35%, Doxiciclina al 18% y Resochin al 2%. La quimioprofilaxis la completan un 56%, un 21% la inician pero terminan por abandonarla y el 23% restante no la empieza en ningún momento. Los motivos del abandono son 2% por olvido, 18% por efectos adversos, 23% por información contradictoria y 57% por no tener percepción de riesgo. El abandono es del 59% para Lariam, del 61% para Doxiciclina y del 14% para Malarone. El 60% de los que abandonan realizan viajes de más de 60 días. Los efectos adversos aparecen en el 25% del personal que inicia la quimioprofilaxis: en el 34% que tomaron Lariam, en el 21% que tomaron Doxicilina y en el 18% que tomaron Malarone. El grado de cumplimiento de las medidas físicas antimosquito es del 98%, siendo la más frecuente el empleo de repelentes de insectos (85%).

Conclusión: El cumplimiento de la quimioprofilaxis es tan sólo del 56%. Los motivos que favorecen el abandono de la medicación antipalúdica son: los viajes de larga estancia realizados a países con bajo-moderado riesgo de paludismo (Afganistan), la aparición de efectos adversos y las ideas preconcebidas del escaso valor de tomar la quimioprofilaxis como consecuencia de la información contradictoria que transmite el personal sanitario en torno a este tema y por la falta de percepción de riesgo de enfermar. En cambio, el personal que viaja a estos países está concienciado de la necesidad de llevar a cabo las medidas físicas antimosquitos.

Patró de desplaçament dels viatgers subsaharians de les comarques de Girona. 2007- 2009

Dalmau Alcalde R, Capdevila Morera R, Hernàndez Auladell A.

Servei de Salut Internacional i Comunitària, Hospital Sta. Caterina. Salt-Girona. IAS.

Hipòtesi: La crisi econòmica global afecta el patró de desplaçament de la població subsahariana resident a les comarques de Girona. L'estudi observacional retrospectiu compara els viatges realitzats per aquesta comunitat en els anys 2007 (previ a la crisi) i 2009 (amb la crisi instaurada).

Objectiu: Determinar si el patró de desplaçament dels viatgers subsaharians (VFR) ha variat entre els dos anys d'estudi.

Material i mètodes: Població d'estudi:Viatgers subsaharians, residents a les comarques de Girona, que es desplacen al seu país d'origen o al dels seus pares i que han consultat al Servei de Salut Internacional de Salt, Girona.

Variables:

- Edat i sexe dels viatgers.
- País de destí.
- Temps de permanència al país de destí.
- Mes de sortida.
- Població gironina de residència.

Anàlisi de dades: S'ha utilitzat el paquet estadístic SPSS. S'empra el test de Chi quadrat o la U de Mann, per a la comparació d'estadístics.

Resultats: Els resultats es mostren a la Taula 1.

- Comparant els anys 2007 i 2009, en aquest darrer s'efectua un 20% menys de desplaçaments de subsaharians als seus països d'origen (1955 vs 1571).
- El percentatge de disminució entre la població general és del15.3 (7429 vs 6298).
- Els mesos amb disminució més important en els desplaçaments (superior al 20%) foren: juny (43% de disminució), desembre (30%) i gener (29%) del 2009.
- El percentatge de subsaharians sobre la població viatgera total s'incrementa del 22% (l'any 2007) al 25% (l'any 2009).
- El sexe masculí representa el 80%.

Taula 1.

	2007	2009	Variació
Viatgers totals	7.429	6.298	-20 %
Viatgers subsaharians	1.955	1.571	-20.6
Viatgers total/ subsaharians	22%	25%	+5%
Edat			
0-5	2.74	3.37	22%
6-16	2.99	4.31	44%
>16	3.10	3.16	1%
Sexe			
Home	79.3	80.4	+1.1
Dona	20.7	19.6	-1.1
Localitat de residència			Els residents a Girona disminueixen els desplaçaments i els de Salt, augmenten.
País de destí	Gàmbia		-18 %
	Senegal		-25%
	Guinea K.		-52%
	Guinea Equatorial		-50%
	Costa de Marfil		-30%
	Benin		-50%
	Burkina Faso		-77%
Temps d'estada a destí (mesos)			
Home	3.17	3.37	
Dona	2.60	3.07	
Temps d'estada a destí/edat (mesos)			
0-5	2.74	3.37	
6-16	2.99	4.31	
>16	3.10	3.16	
Temps d'estada a destí/país			Disminució a tots els països excepte: Camerun:+ 23% Guinea K.: +17% Gàmbia:+16% Nigèria: +16%
Mes de sortida/sexe			
Homes	Gener i desembre	Octubre i novembre	
Dones	Juny i juliol	Juliol, octubre i novembre	

Tratamiento de la infección tuberculosa latente en inmigrantes recientes en Barcelona. Estudio clínico controlado de 2 pautas de tratamiento

Jiménez-Fuentes MA, Milà Augè C, Souza Galvao ML, Solsona Peiró J, Altet Gómez MN.

Unitat de Prevenció i Control de la Tuberculosis de Barcelona. SAP Suport al Diagnòstic i al Tractament. Barcelona.
E-mail: ajimenezf.bcn.ics@gencat.cat

Introducción: En la actualidad casi la mitad de los casos de TB en Barcelona se diagnostican en población inmigrante procedente de países de altas tasas de TB. Facilitar el acceso al sistema sanitario y el cribado es fundamental para diagnosticar enfermos e infectados.

El tratamiento de los infectados evitaría el desarrollo de enfermedad. Las pautas de TIL clásicas (isoniacida durante 6 meses 6H) son difíciles de cumplir. Las pautas acortadas (isoniacida + rifampicina durante 3 meses), podrían ser la alternativa a considerar.

Objetivos: Estudiar la tolerancia, adherencia, cumplimiento y la efectividad de 2 pautas de TIT: 6H/ 3RH en un colectivo de alto riesgo para enfermar.

Población: Sujetos diagnosticados de Infección tuberculosa tributarios de tratamiento, procedentes de áreas de alta prevalencia de TB y con residencia en Barcelona inferior a 5 años.

Métodos: Estudio prospectivo y randomizado. Inclusión desde 2000-2004. Seguimiento mensual hasta finalizar tratamiento (valoración de cumplimiento, tolerancia clínica y analítica). Evaluación de la efectividad a los 5 años.

Resultados: Fueron incluidos 590 sujetos. 400 varones (67.8%) y 190 mujeres (32.2%), con edad media de 26.13 ± 5.5 años (rango 12 y 40). Todos inmigrantes recientes (tiempo medio de residencia en Barcelona 17 meses) y situación administrativa irregular en un 58%.

Procedencia geográfica: América Central y Sur 48.8%, Africa 23.9%, Asia 22% y Europa del Este 5.3%.

Distribución por pautas: 6H 294 sujetos (49.8%)/3RH 296 (50%). Cumplimiento total 65,7%, abandonos 19.7%. El cumplimiento de la pauta corta fue significativamente superior a la pauta clásica. 75.5% frente 55.7% (p 0.02).

No se objetivaron diferencias entre pautas en aparición de hepatotoxicidad y efectos adversos.

Se pudo valorar efectividad a los 5 a en 66.4% de los pacientes incluidos.

Ninguno de los que concluyeron correctamente el tratamiento indicado desarrolló TBC. Se objetivaron 3 casos de enfermedad, 2 en pacientes que abandonaron el tratamiento y uno durante los primeros días de éste.

Conclusiones: La pauta 3RH es segura, bien tolerada y eficaz.

Debe ser considerada de elección en colectivos de alto riesgo de enfermar y dificultades de seguimiento.

Tuberculosis diseminada con afectación grave intestinal por perforación intestinal

Lozano Bueno C[1], Abellán Rubio L[2], Rodríguez González PF[3], Vallejo Auñón FM[3].

[1]Servicio de Urgencias. Hospital General Universitario Reina Sofía. [2]Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. [3]Servicio de Urgencias. Hospital Morales Meseguer. Murcia. E-mail: carmen_lozano_bueno@hotmail.com

La Tuberculosis (TBC) es un problema de Salud Pública de distribución mundial, cuya incidencia está aumentando en los países desarrollados debido al aumento de inmigrantes procedentes de áreas de riesgo y al aumento del sida. La principal localización es pulmonar. Los casos de TBC intestinal son raros, la complicación más frecuente es la obstrucción intestinal, siendo excepcional la perforación, debiendo en ambas realizarse un tratamiento quirúrgico precoz (1). Los síntomas gastrointestinales de Strongyloidiasis incluyen diarrea, molestias abdominales, náuseas y anorexia, aunque la distensión es la queja abdominal más frecuente (2).

Presentamos el caso clínico de un varón inmunocompetente que presentó una tuberculosis diseminada y una afectación grave intestinal. Varón de 30 años, de origen boliviano. Antecedentes personales: Enolismo crónico. Ingreso hospitalario previo por derrame pleural derecho, diagnosticándose de derrame paraneumónico tras descartarse TBC. En seguimiento en Consultas Externas de Medicina Interna por dolor abdominal y anemia macrocítica e hipocroma, que tras estudio completo se diagnosticó de Strongyloidiasis intestinal. Siguió tratamiento con Albendazol. En revisión posterior sigue persistiendo la clínica abdominal, comenzando con fiebre vespertina, sudoración nocturna, tos, expectoración escasa, pérdida de peso, astenia importante y empeoramiento de la anemia que precisó transfusión de concentrados de hematíes en una visita previa a Urgencias, por lo que se decide ingreso. En la exploración física presenta aspecto de enfermedad grave, sudoración profusa, febril, mal estado de nutrición. Auscultación: hipoventilación en mitad inferior de hemitórax derecho con mínimos crepitantes basales. Abdomen distendido, timpanizado, doloroso a la presión en hemiabdomen derecho, con dudoso signo de irritación peritoneal. En analítica destacan: Albúmina 2.08, FA 203, GGT 130, Hb 8.8, Hto 26%, VCM 77.6 HCM 26.2, leucos 9.000 (86.4% N, 0.1% Eos), PCR 16.3, VSG 122. Transferrina 130, Fe 13, Ferritina 747. Cultivos de esputos: se aisla Mycobacterium tuberculosis. PAAF de ganglio linfático: inflamación crónica granulomatosa caseificante con bacilos ácido alcohol resistentes. Colonoscopia: válvula ileocecal con lesiones submucosas compatibles con impronta de adenopatías. TC toracoabdominal con contraste: a nivel torácico gran cantidad de adenopatías de hasta 2 cm. Parénquimas pulmonares: gran cantidad de micronódulos. Derrame pleural bilateral mínimo. Abdomen: hígado y bazo con gran cantidad de pequeñas imágenes hipodensas. Diseminación peritoneal, adenopatías múltiples a nivel de mesenterio, perihepático y retroperitoneal, pelvis menor, cadenas ilíacas internas y externas. Afectación de características quísticas de la glándula suprarrenal derecha.

Durante su ingreso se diagnostica de TBC pulmonar, ganglionar e intestinal con tres episodios de perforación intestinal que precisaron cirugía, realizando en las dos primeras resección intestinal y en la última sutura primaria. Ante cuadro de hipotensión mantenida, ingresa en UCI, iniciando reposición de volumen, drogas vasoactivas y cobertura antibiótica con Meropenem. Buena evolución posterior. Permanece un mes más ingresado, permaneciendo afebril y hemodinámicamente estable. Desde el inicio, tratamiento con Isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Al alta: isoniazida, etambutol y linezolid.

Conclusiones: En este caso, la infección por Strongyloides enmascaró y retrasó el diagnóstico de TBC, por lo que ante pacientes originarios de países de alta endemia tuberculosa con clínica abdominal mantenida habría que plantearse el diagnóstico diferencial con esta enfermedad.

Cribratge de la malaltia de Chagas a l'Atenció Primària

Roca Saumell C[1], Gascon Brustenga J[2], Riel Cabrera R[1], Pinazo MJ[2], Senán Sanz R[1], Posada E[2], Bayó Llibre J[1], Plaza Tauste I[3], Portús Vinyeta M[4].

[1]EAP el Clot, Unitat Docent de Medicina Familiar i Comunitària, Institut Català de la Salut, Barcelona. [2]Unitat de Salut Internacional i Medicina Tropical, Hospital Clínic de Barcelona. [3]Tècnic de Salut Pública. Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut. [4]Laboratori de Parasitologia de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona.
E-mail: croca.bcn.ics@gencat.cat

Objectiu: Dins un estudi de prevalença de la malaltia de Chagas (MCh) en el nostre medi, es vol valorar la pertinença d'incloure el cribratge de Trypanosoma cruzi en l'examen de salut inicial de l'immigrant adult asimptomàtic llatinoamericà i fer una aproximació a la determinació de en quins supòsits concrets.

Pacients i mètodes:

- Disseny: estudi observacional, transversal.
- Àmbit d'estudi: Medicina d'atenció primària, Centre de salut (CS) urbà.
- Subjectes: Mostreig consecutiu dels pacients atesos en totes les consultes de medicina/infermeria/ginecologia/llevadora, originaris d'Amèrica Llatina continental.
- Període d'estudi: Octubre 2007-octubre 2009.
- Variables recollides: socio-demogràfiques (edat, sexe, any de migració, país d'origen, poble/ciutat, departament/província), epidemiològiques (antecedent en país d'origen de residència en zona rural (ZR), en cases de tova (CT), transfusions), coneixement previ de la MCh, d'alguna persona malalta.
- Tècnica diagnòstica: serologia per immunocromatografia (Operon-WB®) al CS. Si lectura positiva, extracció de sang venosa i anàlisi al Laboratori de Parasitologia de la Facultat de Farmàcia-UB amb ELISA convencional i ELISA recombinant (BioELISA Chagas, Biokit).

Tots els casos confirmats positius van ser derivats a la Unitat de Medicina Tropical de l'Hospital Clínic de Barcelona per completar l'estudi, seguiment clínic i tractament si s'esqueia.

Resultats: Es van estudiar 766 pacients.

Diagnosticats de MCh 22 (2,87%):

- Originaris de Bolívia 21 (95,45%), de Paraguai 1 (4,54%).
- Tots coneixien la MCh.
- Referien antecedents en el país d'origen, de residència en ZR 17 (77,3%), en CT 18(81,8%) o haver rebut transfusions 3 (13,6%).
- Prevalença de MCh en el grup amb antecedent de residència en ZR 6,4% i en el grup de zona urbana 1%, amb significació estadística (p<0,00001).
- Prevalença de MCh en el grup amb antecedent de residència en CT 9,8% i en el grup que no 0,7%. Les persones que havien residit en CT tenien una prevalença de MCh 14,23 vegades superior a les que no (raó de prevalences=14,23, IC 95% entre 4,88-41,55; p<0,00001).
- Prevalença de MCh en exposats a transfusions 5,35% i en els no exposats 2,67%, sense significació estadística.

Coneixien la MCh 339 (44,25%):

- Prevalença de MCh entre el grup que coneix la malaltia és del 6,5%. Les persones que coneixen la MCh la presenten 2,35 vegades més que les persones que no la coneixen (raó de prevalences=2,35, IC 95% entre 2,16-2,55; p<0,00001).
- S'observa relació significativa entre antecedent de no haver residit en ZR (p=0,001) o de no haver viscut en CT (p=0,001) i no conèixer la MCh.
- Per països d'origen, coneixien la MCh: 92% dels argentins, 91,3% els brasilers, 91,3% dels bolivians, 84,2% dels paraguaians, 57,1% dels uruguaians, 54,8% dels veneçolans i en %<50 els originaris de la resta de països estudiats.

Conclusions: Per la prevalença obtinguda i les possibles repercussions clíniques de la MCh es creu que seria pertinent la inclusió del cribratge de *T. cruzi* en l'examen de salut inicial de l'immigrant adult asimptomàtic llatinoamericà en uns supòsits concrets.

Apart dels criteris clínics, tant els antecedents epidemiològics compatibles (zona rural/casa de tova) com el conèixer prèviament la MCh, constitueixen factors a tenir en compte per decidir fer el cribratge.

Evaluación de un programa de prevención de la transmisión vertical de *Trypanosoma cruzi*

Otero S[1], Sulleiro E[2], Martín A[3], Molina I[4], Grupo de Transmisión Vertical del Hospital Vall d'Hebron

[1]Servicio de medicina Preventiva y Epidemiología.[2]Servicio de Microbiología. [3]Unidad de patología infecciosa e inmunodeficiencias de Pediatría. [4]Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.
E-mail: oterosus@gmail.com

Antecedentes: El cribado serológico de la infección por *Trypanosoma cruzi* en mujeres embarazadas procedentes de áreas endémicas, permite detectar los casos y realizar un diagnóstico precoz de la infección en el recién nacido.

Objetivo: Evaluar el programa de prevención de transmisión vertical de *T. cruzi* en nuestro centro.

Material y métodos: Se realizó un screening de *T. cruzi* en el momento del parto, incluyendo mujeres nacidas en países endémicos o con antecedente de transfusión de sangre ó trasplante de órganos en los mismos, independientemente del lugar de nacimiento. Se excluyeron aquellas mujeres que aportaron una serología previa negativa.

Para el diagnóstico se realizaron dos pruebas serológicas en paralelo frente a Ag nativos (EIA y/o IFI) y frente a Ag recombinantes (EIA), con una tercera técnica (EIA diferente y/o IFI), en caso se discordancia. En los casos positivos se realizó diagnóstico parasitológico directo en el recién nacido (microhematocrito) y una serología de control a partir del octavo

mes. Dos técnicas serológicas negativas a partir del noveno mes de vida descarta la transmisión vertical.

Resultados: En el periodo abril de 2008 a noviembre de 2009, 1154 mujeres cumplieron los criterios de inclusión. La media de edad fue de 29,6 años (sd 6) y el país de nacimiento más frecuente fue Ecuador (35%) seguido de Bolivia (18%). Se solicitaron las pruebas de cribado serológico a 572 mujeres, resultando una cobertura global del programa del 49%. La cobertura aumentó de un 39% en 2008 al 58% en 2009. Del total de mujeres estudiadas, 17 resultaron positivas y 2 presentaron resultados discordantes. Por tanto, la prevalencia de infección por *T. cruzi* en nuestra muestra fue del 3%. Se realizó estudio parasitológico a 15 recién nacidos de madres seropositivas, con un caso positivo. Se ha realizado serología de control en 4 pacientes que han cumplido en octavo mes de vida, todos ellos negativos.

Discusión: El cribado de las mujeres a riesgo en el momento del parto ha permitido detectar la infección por *T. cruzi* y vigilar la posible infección en los recién nacidos. Es necesario incrementar las coberturas para mejorar la prevención secundaria de la transmisión vertical.

Importancia de la medición integral de la pobreza

Santos J[1], Valiente M[2], Iruarrizaga E[2], Equipo de ADIC[3].

[1]Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional Drassanes (UMTSID). [2]Enfermera. Alumna Master de Medicina Tropical y Salud Internacional Universidad Autónoma de Barcelona. 2007-08. [3]ADIC: Asociación para el Desarrollo Integral Comunitario. E-mail: jsantos.bcn.ics@gencat.cat

Introducción: ADIC (Asociación para el Desarrollo Integral Comunitario), ONG nicaragüense, incluye en los proyectos la medición de la pobreza[1] como un *determinante fundamental del estado de salud* de la población. Raramente se evalúa la situación de la población un tiempo después de una determinada intervención. Este estudio pudo evaluar los niveles de pobreza 10 años después del inicio de la intervención.

Objetivos: Comparar los niveles de pobreza en los barrios Germán Pomares y Yaguare, Matagalpa, Nicaragua, entre 1997 y 2008.

Comparar los niveles de pobreza de 2008 según el Método Línea de Pobreza y el método del Banco Mundial.

Métodos: Estudio descriptivo. Se estudian todos los hogares en los que se mide la pobreza/indigencia según los métodos de Necesidades Básicas Insatisfechas (N.B.I.), Línea de Pobreza (L.P.) y Banco Mundial.

Se comparan los resultados de 2008 con los del diagnóstico de 1997. Para todas las comparaciones se ha establecido un nivel de significación alfa de 0,05.

- Método Necesidades Básicas Insatisfechas (N.B.I.)
  - Vivienda inadecuada: piso de tierra y/o paredes de ripios o material de desecho.
  - Hacinamiento: cuatro o más personas por cuarto.
  - Servicios insuficientes: ausencia de servicio higiénico y/o de agua por tubería o puesto público.
  - Baja educación: hogares con al menos un niño de 7 a 14 años de edad analfabeto y que no asiste a ningún centro escolar.
  - Dependencia económica: más de dos personas por cada ocupado y que el jefe/a de hogar tenga primaria incompleta.

  Pobreza: una necesidad básica insatisfecha.

  Indigencia: dos o más necesidades básicas insatisfechas.
- Método Línea de Pobreza (L.P.)
  - Pobreza: acceso a Canasta Básica Alimentaria, pero no acceso a Canasta Normativa de Satisfactores Básicos (53 productos).
  - Indigencia: no acceso a Canasta Básica Alimentaria.

  El Instituto Nacional de Información de Desarrollo (INIDE)[2] proporciona los valores de ambas canastas, mensualmente y por departamento.
- Banco Mundial: pobreza relativa: <2$ diarios/persona; pobreza absoluta: <1$ diario/persona.

Resultados: Entre 1997 y 2008 ambos barrios disminuyeron significativamente la Pobreza por N.B.I. y aumentaron la Pobreza por L.P. (Tabla 1).

Gran disparidad en los resultados entre el Método Línea de Pobreza y el método del Banco Mundial, 2008 (Figura 1).

Conclusiones: *Importante medir la pobreza de forma integral.* Midiendo exclusivamente por un método los resultados son engañosos: por NBI, mejora de la situación; por LP, empeoramiento de la situación.

La medición por el método del Banco Mundial *subestima de forma importante* los niveles de Pobreza e Indigencia midiendo menos del 50% de los hogares indigentes.

Tabla 1. Comparación niveles de pobreza 1997-2008

	Germán Pomares		Yaguare	
Pobreza por L.P	**1997**	**2008**	**1997**	**2008**
	122 (69%)	178 (78%)	78 (80%)	85 (83%)
	Aumento (P=0,045)		Aumento (P=0,70)	
Pobreza por N.B.I.	**1997**	**2008**	**1997**	**2008**
	119 (67%)	117 (51%)	72 (74%)	51 (50%)
	Disminución (P=0,001)		Disminución (P=0,000	
Pobreza por L.P	**1997**	**2008**	**1997**	**2008**
y/o N.B.I.	148 (84%)	192 (84%)	92 (95%)	92 (89%
	No Variación (P=0,1)		Disminución	

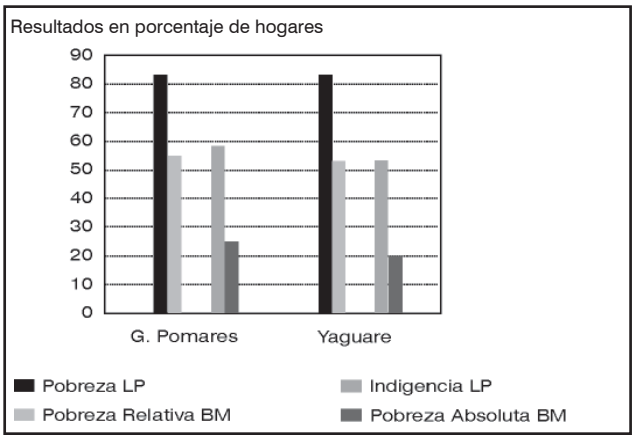

Figura 1. Comparación método Línea de Pobreza y método del Banco Mundial.

Autotratamiento en malaria

Moderador:
Raisa Morales Martínez
UMTSID

Autotratamiento en Malaria ¿Qué, Cómo, Cuándo, A quién?

Rogelio López-Vélez

Unidad Medicina Tropical y Parasitología Clínica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.
E-mail: rlopezvelez.hrc@salud.madrid.org

Aunque no es propiamente una forma de prevenir la enfermedad, es una estrategia encaminada a evitar las graves consecuencias que la malaria puede provocar. El autotratamiento de emergencia (*"stand-by emergency treatment"* SBET) es definido por la OMS como el uso de fármacos antimaláricos que lleva y autoadministra el propio viajero, cuando sospecha que pueda tener malaria por los síntomas, y no hay posibilidad de atención médica en las 24 horas siguientes. Puede ser una opción para ciertas situaciones concretas, sin olvidar que la opción más segura para zonas de transmisión alta de *P. falciparum* es la quimioprofilaxis; además el autotratamiento es sólo una medida temporal, es necesario buscar atención médica lo más pronto posible.

Algunas situaciones en las que podría recomendarse autotratamiento son: en viajeros que no quieran tomar quimioprofilaxis, aquellos que elijan una pauta subóptima, para los que puedan infectarse en zonas remotas, sin acceso sanitario, incluso tomando quimioprofilaxis.

La OMS considera la posibilidad de ofrecer autotratamiento a viajeros a zonas de bajo riesgo para *P. falciparum*, incluidos algunos grupos, como las tripulaciones de vuelo, que viajan frecuentemente, estancias cortas a zonas de bajo riesgo.

Los CDC no recomiendan autotratamiento para zonas de bajo riesgo, la situación en la que lo considera es en viajeros que a pesar de estar haciendo quimioprofilaxis pueden adquirir malaria, en zonas de alto riesgo.

El uso de autotratamiento tiene muchos inconvenientes: mal uso, efectos adversos, otras enfermedades pueden no diagnosticarse. Teóricamente se pensó que podía ser útil el uso de técnicas de diagnóstico rápido (tiras de detección de antígeno) por el propio viajero. Pero en la práctica se ha visto en los estudios realizados que es muy frecuente que el viajero no sea capaz de realizar correctamente la técnica, además de que las tiras pueden estropearse si se guardan durante largo tiempo en condiciones no adecuadas. Por lo tanto en el momento actual, las guías, en general no aconsejan el autodiagnóstico al viajero.

El fármaco que se utiliza como tratamiento no debe ser el mismo que se estuviera usando como quimioprofiláctico. Dependiendo de la zona, y las diferentes guías, los fármacos usados como tratamiento son: Atovacuona-Proguanil (para un adulto: 12 comprimidos = 4 comprimidos al día durante 3 días consecutivos) y Artemeter-Lumefantrina (Coartem®, Riamet®: 20/120 mg, para un adulto 24 comprimidos: 4 comprimidos cada 12 horas durante 3 días consecutivos).

Países invitados: India-Nepal

India

Santanu Chatterjee
Travel and Tropical Medicine, Calcuta, India

India is home to one-sixth of the world's population but occupies less than 3% of the world's area. Though the progress on health indicators like child and maternal mortality has been slow, targeted goals to reduce hunger, improve access to potable water (88%) and sanitation (31%) has shown much progress. Ineffective spending rather than the availability of finances is the problem. There is a double burden of both communicable and non-communicable diseases. Disparities exist between rural and urban sectors and across the various States. Official statistics are often based on small singularly unrepresentative proportion of cases.

Malnutrition is a major health problem with 46% children (< 3 years) being underweight. Diarrhoea (9 per 1000) and acute respiratory tract infection (22 per 1000) are common childhood infections. With IMR at 57 per 1000 live births, mortality due to the six major communicable, tuberculosis, acute respiratory infections, pneumonia, acute diarrhoea, viral hepatitis, enteric fever account for a major part of the disease burden especially among the under 5 year olds. 51% report ante-natal coverage with 48% being delivered by qualified assistants. There has been a decline in the under-five mortality rate but neonatal mortality continues to be high. According to the National Family Health Survey III (2005-06), anaemia is alarmingly high with 79.1% of children in the age group 3-6 and 56.2% of married women in the age group 15-49 being anaemic. To improve the availability of and access to quality health care, especially those residing in rural areas, the poor, women and children, a National Rural Health Mission has been launched in 2005 with a focus on preventive and promotive strategies.

Malaria is endemic in India with an estimated > 90% population at risk. Reported malaria incidence is 29 per 100.000 population. Malaria is largely underreported and the situation remains highly dynamic and evolving. Surveillance efforts do not account for malaria cases among pregnant women and children under 5 years. Outbreaks occur with increasing frequency especially in the North-Eastern states, Gujarat and Uttar Pradesh. 65 per cent of all malaria cases are reported from six States - Orissa, Jharkhand, Chhatisgarh, Madhya Pradesh, West Bengal and the States in the North-East. Malaria in the north-eastern states is stable. In other states with high proportion of *P. falciparum*, malaria is nearly stable whereas in the rest of India it is unstable. Rural malaria accounts for >90-95% cases and urban malaria <5-10% cases. Urban malaria is a major problem. Low malaria incidence reported in urban areas is due to almost non-existing surveillance.

The subcontinent accounts for one in every five cases of tuberculosis in the world with 1.8 million new episodes of disease. One of every five MDR-TB cases in the world occurs in the

region. Prevalence of reported pulmonary tuberculosis is around 79 per 100000 and incidence is 168 per 100000. The estimated average annual risk of tubercular infection (ARTI) is 1.5% implying a high risk considering that on an average 1500 people per 100.000 population newly acquire tuberculous infection every year. Tuberculosis remains one of the leading infectious causes of mortality, causing more than 331,000 deaths in 2007. The DOTS program is a success with steady improvements in both case notification and detection rates. Cure rates are consistently around 80% though maintaining this depends on the availability of adequate laboratory facilities and reliable supply of second-line drugs. A private-public mix (PPM) of projects to build bridges between the private and public health sectors is ongoing with more than 500 NGO'S (non-governmental organizations) involved in the programme. MDR-TB is a potential problem with 130000 cases in 2007.

Dengue infections are endemic to the region especially in urban and semi-urban areas.. Sporadic reports of DHF/DSS have appeared from various parts. In recent years, increasing trends of co-circulation of multiple dengue serotypes in Delhi suggest hyper-endemicity. The 1996 Delhi epidemic was mainly due to dengue-2 virus with 10 252 cases and 423 deaths and high proportion of DHF to DF. Following this post epidemic period, dengue-1 virus activity was seen in Delhi. Another outbreak occurred in Delhi in 2003 with all four dengue virus serotypes co-circulating though dengue-3 was reported to predominate in North India. Case fatality rate remained around 1%. The dengue transmission has been observed with increased activity in the post monsoon season peaking in the second and third week of October. In recent years, large scale outbreaks of Chikungunya virus infection has been confirmed mostly from Southern India. An estimated 1.8 million cases occurred since December 2005.

Japanese encephalitis outbreaks have been reported from the states of Bihar, Uttar Pradesh, Assam, Manipur, Andhra Pradesh, Karnataka, Madhya Pradesh, Maharashtra, Tamil Nadu, Haryana, Kerala, West Bengal, Orissa and the union territories of Goa and Pondicherry. Presently, JE is spreading to naïve non-endemic areas. Several outbreaks are reported from Assam in 3 consecutive years from August 2000-2002. In 2005, the longest and most severe epidemic in three decades occurred in eastern Uttar Pradesh with 5,737 cases and 1,344 deaths. Gorakhpur, Deoria, Kushinagar, Maharajganj, Basti, Sant Kabir Nagar, Siddharth Nagar, Bahraich, Gonda, Saharanpur and Muzaffar Nagar are the highly sensitive districts for JE.

Rabies is an important health issue for travellers to the subcontinent. Estimated human cases are around 20000 per year and 3000000 people seek post-exposure vaccinations. Enteric fever is endemic to the subcontinent with incidence ranging from 102 to 2219 per 100.000 population. Multidrug resistant salmonella typhi and rising numbers of fluoroquinolone resistant paratyphi A are of utmost concern.

Among non-communicable diseases, prevalence of cardiovascular diseases (3422 per 100.000) and diabetes (2792 per 100.000) is high. Incidence of diabetes in the affluent urban areas is 12.1% in adults over 20 years.Deaths due to non-communicable diseases account for 53% of total deaths with cardiovascular death rates at 188 and cancer at 49 per 100.000 population. NCDs are responsible for 53 per cent of deaths and 44 per cent of disability adjusted life years lost.

The HIV burden is third largest globally with an estimated 2.5 million people living with HIV and an adult HIV prevalence of 0.34% (0.25%–0.43%).The 4 states of Andhra Pradesh, Karnataka, Maharashtra and Tamil Nadu contribute nearly 70 % cases. There is a free ART programme running since 2004 with 288000 patients currently receiving ART. Poor adherence to treatment is a problem with over 16% being lost to follow-up over 2 years and over 35% failing to collect their scheduled monthly drugs.

On health resources, expenditure on health is nearly 5% of GDP and largely financed by the private sector. Political pressures seem to bias spending patterns toward curative care. Inadequacies in health manpower are reported with an average of 7 doctors, 8 nurses, 4.7 midwives, 0.6 dentists per 10000 populalation. Rural health care is mainly based on the primary health care model. There is poor utilisation of health centres in due to inadequate health resources, lack of drugs and laboratory facilities. Urban health care is a mix of public sector consisting of urban health centres and public hospitals (with medical college hospitals providing referral care), private health care consisting of private hospitals, nursing homes and private practitioners and the voluntary organisations working in health care. Private health care is curative in nature. The traditional systems of medicine like Ayurvedic, Unani, Siddha and Homeopathy are encouraged alongwith allopathy and have more than 700.000 members registered, 50% of them being Ayurvedic practitioners. There is widespread lack of health insurance with 11% population having some form of coverage. 75% of health expenditure is met by private sources and 40% hospitalised people borrow heavily or sell assets to cover expenses. The Indian pharmaceutical market has recorded tremendous growth with sale around $7.3 billion in 2006. The government implemented price controls of essential drugs to ensure affordability.

The challenges are substantial and progress encouraging. Sustaining political commitment and evidence based policies are of utmost importance. Community involvement among leaders, traditional healers and general practitioners needs much attention. Good surveillance and monitoring, research and partnership opportunities together with improved environmental conditions and poverty reduction measures would help reduce disease and achieve our goals.

Bibliography-Japanese encephalitis

- Singh BZ, Agarwal VK. Japanese Encephalitis: Is Routine Immunization Required? *MJAFI* 2005;61:357-9.
- Hussain MF, Saifuddin Ekram ARM, Hossain MJ, Gurley E, Lubey S. Japanese Encephalitis: Bangladesh Perspective: A Review. *TAJ* 2004;17(1):57-70.
- Kanojia PC, Shetty PS, Geevarghese G. A long-term study on vector abundance & seasonal prevalence in relation to the occurrence of Japanese encephalitis in Gorakhpur district, Uttar Pradesh. *Indian J Med Res* 2003;117:104-10.
- Sabesan S. Forecasting mosquito abundance to prevent Japanese encephalitis. *Curr Sci* 2003;84:101-2.

Bibliography-Malaria

- Choudhury DS, Malhotra MS, Shukla RP, Ghosh SK, Sharma VP. Resurgence of malaria in Gadarpur PHC district Nainital, Uttar Pradesh. *Indian J Malariol* 1983;20:49-58.
- Yadav RS, Bhatt RM, Kohli VK, Sharma VP. The burden of malaria in Ahmedabad city, India – a retrospective analysis of reported cases and deaths. *Ann Trop Med Parasit* 2003;97:793-802.
- Sharma VP. Battling the malaria iceberg with chloroquine in India. *Malaria J* 2007;6:105.
- Sharma VP. Re-emergence of malaria in India. *Indian J Med Res* 1996;103:26-45.
- Sharma VP. Malaria and poverty in India. *Curr Sci* 2003;84:513-5.
- Singh N, Tyagi AK, Sharma VP. Drug resistant Plasmodium falciparum in Mandla district, Madhya Pradesh. *Indian J Malariol* 1995;32:174-7.
- Sinha S, Dua VK, Sharma VP. Chloroquine resistant imported P. falciparum in an industrial complex at Hardwar. *Indian J Malariol* 1989;26:123-5.

- Dua VK, Kar PK, Gupta NC, Kar I, Sharma VP. In vivo and in vitro sensitivity of Plasmodium falciparum to chloroquine in Chennai (Tamil Nadu), India. *Indian J Malariol* 1997;34:1-7.
- Sinha S, Choudhury DS, Ghosh SK, Usha Devi C, Sharma VP. In vitro Chloroquine resistant Plasmodium falciparum in Calcutta and its sensitivity in Qinghaosu (Artemisinin). *Indian J Malariol.* 1987;24:107-10.
- Mohapatra PK, Prakash A, Bhattacharya DR, Goswami BK, Mahanata J. Concurrent multidrug resistant Plasmodium falciparum from northeast India. *J Assoc Phys India*. 1999;47:823-4.
- Mohapatra PK, Prakash A, Taison K, Negmu K, Gohain AC, Namchoom NS, Wange D, Bhattacharya DR, Goswami BK, Borgohain BK, Mahanata J. Evaluation of chloroquine (CQ) and sulphadoxine pyrimethamine (SP) therapy in uncomplicated falciparum malaria in Indo-Myanmar border areas. *Trop Med Int Health*. 2005;10:478-83.
- Gautam AS, Sharma RC, Sharma VP, Sharma GK. Importance of clinical diagnosis of malaria in National Malaria Control Programme. *Indian J Malariol* 1991;28:183-7.
- Haque U, Ahmed SM, Hossain S, Huda M, Hossain A, Alam MS, Mondal D, Khan WA, Khalequzzaman M, Haque R. Malaria prevalence in endemic districts of Bangladesh. *PLoS One* 2009;4:e6737.
- Schmid S, Chiodini P, Legros F, D'Amato S, Schöneberg I, Liu C, Janzon R, Schlagenhauf P. The risk of malaria in travellers to India. *J Travel Med* 2009;16:194-9.
- Dev V, Hira CR, Rajkhowa MK. Malaria-attributable morbidity in Assam, northeastern India. *Ann Trop Med Parasitol* 2001;95:789-96.

Bibliography-Tuberculosis

- Kolappan C, Subramani R, Kumaraswami V, Santha T, Narayanan PR. Excess mortality and risk factors for mortality among a cohort of TB patients from rural south India. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2008;12:81-6.
- Ganapathy S, Thomas BE, Jawahar MS, Sivasubramaniam JK, Weiss M. Perceptions of gender and tuberculosis in a south Indian urban community. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2008;55:9-14.
- World Health Organization, Geneva. WHO report 2008: Global Tuberculosis control – surveillance, planning, financing. WHO/HTM/TB/2008.393.

Bibliography-Dengue

- Gupta E, Dar L, Kapoor G, Broor S. The changing epidemiology of dengue in Delhi, India. *Virology Journal* 2006;3:92.
- Gupta E, Dar L, Narang P, Srivastava VK, Broor S. Serodiagnosis of dengue during an outbreak at a tertiary care hospital in Delhi. *Indian J Med Res.* 2005;121:36-8.
- Dar L, Gupta E, Narang P, Broor S. Co-circulation of dengue serotypes 1,2,3 and 4 during the 2003 outbreak in Delhi, India. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:352-3.
- Bandyopadhyay S, Jain DC, Datta KK. Reported incidence of dengue/DHF in India 1991-1995. *Dengue Bulletin*. 1996;20:33-4.
- Vijayakumar TS, Chandy S, Sathish N, Abraham M, Abraham P, Sridharan G. Is dengue emerging as a major public health problem? *Ind J Med Res*. 2005;121:100-7.
- Dash PK, Saxena P, Abhyankar A, Bhargava R, Jana AM. Emergence of dengue virus type-3 in northern India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36:370-7.
- Dash PK, Parida MM, Saxena P, Abhyankar A, Singh CP, Tewari KN, Jana AM, Lakshman Rao PV. Reemergence of dengue virus type -3 (subtype III) in India: Implications for increased incidence of DHF and DSS. *Virology Journal*. 2006;3:55.
- Bharaj P, Chahar HS, Pandey A, Diddi K, Dar L, Guleria R, *et al.* Concurrent infections by all four dengue virus serotypes during an outbreak of dengue in 2006 in Delhi. *India. Virol J.* 2008;5:1.

Bibliography-Chikungunya

- Kaur P, Ponniah M, Murhekar MV, *et al*. Chikungunya outbreak in South India. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1623-5.
- Ravi V. Re-emergence of Chikungunya virus in India. *Indian J Med Microbiol* 2006;24:83-4.
- Neogi DK, Bhattacharya N, Mukherjee KK, Chakraborty MS, Banerjee P, Mitra K, *et al*. Serosurvey of chikungunya antibody in Calcutta metropolis. *J Commun Dis* 1995;27:19-22.
- Abraham AM, Sridharan G. Chikungunya virus infection - a resurgent scourge. *Indian J Med Res* 2007;126(6):502-4.
- Kalantri SP, Joshi R, Riley LW. Chikungunya epidemic: an Indian perspective. *Natl Med J India* 2006;19(6):315-22.
- Prashant S, Kumar AS, Basheeruddin DD, Chowdhary TN, Madhu B. Cutaneous manifestations in patients suspected of chikungunya disease. *Indian J Dermatol* 2009;54(2):128-31.

Bibliography-Enteric fever

- Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S: Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet.* 2005;366(9487):749-62.
- Karkey A, Aryjal A, Basnyat B, Baker S: Kathmandu, Nepal; Still an Enteric Fever Capital of the World. *JIDC*. 2008;2(6):461-5.
- Woods CW, Murdoch DR, Zimmerman MD, Glover WA, Basnyat B, Wolf L, Belbase RH, Reller LB. Emergence of Salmonella enterica serotype Paratyphi A as a major cause of enteric fever in Kathmandu, Nepal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100(11):1063-7.
- Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Engl J Med* 2002;347(22):1770-82.
- Connor BA, Schwartz E. Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *Lancet Infect Dis* 2005;5(10):623-8.
- Ochiai RL, Wang X, von Seidlein L, Yang J, Bhutta ZA, Bhattacharya SK, Agtini M, Deen JL, Wain J, Kim DR, *et al.* Salmonella paratyphi A rates, Asia. *Emerg Infect Dis* 2005;11(11):1764-6.
- Sood S, Kapil A, Dash N, Das BK, Goel V, Seth P. Paratyphoid fever in India: An emerging problem. *Emerg Infect Dis* 1999;5(3):483-4.
- Ochiai RL, Acosta CJ, Danovaro-Holliday MC, Baiqing D, Bhattacharya SK, Agtini MD, Bhutta ZA, Canh do G, Ali M, Shin S, *et al.* A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. *Bull World Health Organ*. 2008;86(4):260-8.
- Misra RN, Bawa KS, Magu SK, Bhandari S, Nagendra A, Menon PK. Outbreak of multidrug resistant Salmonella typhi enteric fever in Mumbai garrison. *Medical Journal Armed Forces India* 2005;61:148-50.
- Bhattacharya SS, Dash U. A sudden rise in occurrence of Salmonella Paratyphi A infection in Rourkela, Orissa. Indian *J Med Microbiol* 2007;25:78-9.
- Tankhiwale SS, Agrawal G, Jalgaonkar SV. An unusually high occurrence of Salmonella enterica serotype Paratyphi A in patients with enteric fever. *Indian J Med Res*. 2003;117:10-2.
- Gupta V, Kaur J, Chander J. An increase in enteric fever cases due to Salmonella Paratyphi A in & around Chandigarh. *Indian J Med Res* 2009;129:95-8.
- Chandel DS, Chaudhry R, Dhawan B, Pandey A, Dey AB. Drug-Resistant Salmonella enteric Serotype Paratyphi A in India. *Emerg Infect Dis* 2000;6(4):420-1.
- Chowta MN, Chowta NK. Study of Clinical Profile and Antibiotic Response in Typhoid Fever. *Indian J Med Microbiol* 2005;23:125-7.

Bibliography-Sexually transmitted diseases

- Khanna N. Sexually transmitted diseases in India. *Indian J Sex Transm Dis* 2002;232:58-66.
- Ray K, Bala M, Gupta SM, Khunger N, Puri P, Muralidhar S, Kumar J. Changing trends in sexually transmitted infections at a Regional STD Centre in north India. *Indian J Med Res* 2006;124(5):559-68.
- Kumar B, Sahoo B, Gupta S, Jain R. Rising incidence of genital herpes over two decades in a sexually transmitted disease clinic in north India. *J Dermatol* 2002;29(2):74-8.
- Gawande AV, Vasudeo ND, Zodpey SP, Khandait DW. Sexually transmitted infections in long distance truck drivers. *J Commun Dis* 2000;32(3):212-5.
- Reynolds SJ, Risbud AR, Shepherd ME, Rompalo AM, Ghate MV, Godbole SV, Joshi SN, Divekar AD, Gangakhedkar RR, Bollinger RC, *et al.* High rates

of syphilis among STI patients are contributing to the spread of HIV-1 in India. *Sex Transm Infect* 2006;82(2):121-6.

- Becker ML, Ramesh BM, Washington RG, Halli S, Blanchard JF, Moses S. Prevalence and determinants of HIV infection in South India: a heterogeneous, rural epidemic. *Aids* 2007;21(6):739-47.

Bibliography-HIV

- UNAIDS / WHO. *AIDS Epidemic update*. December 2007. Geneva: UNAIDS / WHO; 2007.
- Dandona R, Prem Kumar SG, Anil Kumar G, Lakshmi V, Dandona R. HIV testing among adults in ahigh prevalence district in India. *Natl Med J India* 2009;22:289-93.
- Dandona L, Kumar SG, Kumar GA, Dandona R. Economic analysis of HIV prevention interventions in Andhra Pradesh state of India to inform resource allocation. *AIDS* 2009;23:233-42.
- Vajpayee M, Mojumdar K, Raina M, Mishra S, Sreenivas V. HIV voluntary counseling and testing: An experience from India. *AIDS Care* 2008;17:1-8.

Bibliography-Hepatitis

- Acharya SK, Madan K, Dattagupta S, Panda SK. Viral hepatitis in India. *Natl Med J India* 2006;19(4):203-17.
- Chowdhury A, Santra A, Pal S, Chakravarty R, *et al.* Community based epidemiological study of Hepatitis B virus infection (HBV). *Indian Journal Gastroenterol* 2001:20(Suppl 2):A2.
- Tandon BN, Acharya SK, Tandon A. Epidemiology of hepatitis B virus infection in India. *Gut* 1996;389(Suppl 2):S56-S59.

Bibliography-Non communicable diseases

- Reddy KS, Shah B, Varghese C, Ramadoss A. Responding to the threat of chronic diseases in India. *Lancet*. 2005;366:1744-9.
- Thankappan KR, Shah Bela, Mathur P, Sarma PS, Srinivas G, Mini GK, Daivadanam M, Soman B, Vasan RS. Risk factor profile for chronic non-communicable diseases: Results of a community based Study in Kerala, India. *Indian J Med Res.* 2010;131:53-63.

Bibliography-General references

- WHO/UNICEF. Progress on Sanitation and Drinking-water: 2010 Update. WHO/UNICEF Joint Monitoring Programme for Water Supply and Sanitation. WHO/UNICEF 2010.
- Healthcare in India. Emerging market report 2007. Pricewaterhouse Coopers 2007.
- Sample Registration System Bulletin, October 2006. Registrar General, New Delhi.
- Das J, Hammer J S. "Which Doctor?: Combining Vignettes and Item Response Theory to Measure Doctor Quality". *Journal of Development Economics*. 2005;78:348-83.
- Liese B, Rosenberg M, Schratz A. Programmes, partnerships and governance for elimination and control of neglected tropical diseases. *Lancet*. 2010;375:67-76.
- Hotez PJ, Ottesen E, Fenwick A, Molyneux D. The neglected tropical diseases: the ancient afflictions of stigma and poverty and the prospects for their control and elimination. *Adv Exp Med Biol*. 2006;582: 22-3.

Country Profile: Nepal

Prativa Pandey

Medical Director, CIWEC Clinic Travel Medicine Center, Kathmandu, Nepal
E-mail: pandey@mos.com.np

Course objectives: At the end of the session, participants will be familiar with major tourist activities in Nepal and common medical conditions seen in travelers. Participants will also be familiar with immunization recommended for travel to Nepal and with malaria prophylaxis for certain itineraries. This will help the travel health specialist prepare travelers for prevention and self treatment of common medical conditions prior to the trip. Participants will also be able to deal with post travel issues should a traveler return home with an illness.

Introduction: Nepal is a land locked nation situated between its giant neighbors India and China in South Central Asia. It is approximately 200km wide and 800km long with 3 distinct geographic regions that run from east to west. In the north are the mighty Himalayas, middle section consists of hills and valleys and to the south is the flat plain or the Terai that borders India. There is altitude variation from close to Sea level to the top of Mount Everest in the 200km width of the country. Total population is 28.8 million[1]. Following 12 years of maoist insurgency, a peace pact was reached in 2006 between the political parties and the maoists. This led to the overthrow of 240 year old institution of monarchy and the country was declared a democratic republic. Since then the country has elected a constituent assembly that is to write a new constitution for the nation by May 2010.

Tourism statistics/Tourist activities: Nepal is a popular destination with tourist arrivals at 500,000 per year with 400,000 constituting non Indian tourists[2]. Average duration of stay is 12 days. About 100,000 tourists go trekking, the most popular area being the Annapurna area where 60% of persons trek followed by the Everest area (26%) and then by Langtang area (8%). This has not changed much in the past 10 years except for slight increase in tourism to the Everest area. Popular seasons for trekking are the spring (March – May) and the fall (September – November) when the weather is good and monsoon rains do not happen.

Other popular tourist activities are rafting, visiting national parks for wildlife and bird viewing, bungee jumping, paragliding and so on. The major national parks for wildlife viewing are Chitwan and Bardiya national parks both of which are located in the Terai.

Eight of the 14 mountains higher than 8000metres in the world are located in Nepal and mountaineers come to Nepal to climb. In the year 2007, there were 162 expeditions that got permission to climb various mountains in Nepal[2]. The popular climbing season is the spring particularly for Mt. Everest (8848m). This is when the weather is the most favorable.

Volunteering in Nepal is gaining in popularity. There are volunteer and/or student groups from many different countries who come to Nepal to volunteer for 1-6 months or longer. Since Nepal was declared a secular democratic republic in 2006, the number of volunteer related organizations seems to be on a steep rise (personal observation).

Cultural sites: Kathmandu valley consists of the capital city, Kathmandu as well as the cities of Patan and Bhaktapur once ruled by

a separate king in each of these 3 cities. Kathmandu is very densely populated in most areas with estimated population of close to 2 million. The city offers rich cultural heritage sites for the visitor. There are palace complexes of former kings known as the Durbar Square in each of these cities consisting of several beautiful temples of carved wood and brick. Two very famous religious shrines namely Pashupatinath temple and Swyombhunath temple (also called the monkey temple since there are many monkeys here) are located in Kathmandu.

Travel related illnesses: Most important travel related illness in Nepal is gastro-intestinal followed by respiratory, skin and musculoskeletal conditions. Febrile illnesses due to typhoid/paratyphoid fever, hepatitis particularly hepatitis A and E, rickettsial illnesses are also commonly seen. High altitude illness, animal bites with risk of rabies, frost bite due to cold exposure are other conditions seen in trekkers/mountaineers. Risk of malaria seems extremely low for usual travel itineraries. At the CIWEC Clinic, there has not been a case of malaria acquired from within Nepal in the past 16 years. There has also not been a single case of Japanese encephalitis in travelers to Nepal. Cases of JE occur in the local population mainly in the southern belt of Nepal, the Terai and to a much smaller extent in the Kathmandu valley in the post monsoon months of August to October. Dengue fever which is a common cause of fever in travelers to South Asia has only been limited as case reports from the Terai in Nepal. Psychological problems in travelers can vary from anxiety with panic attacks to acute psychosis. This is a very difficult problem both for the traveler and the health practitioner. Fortunately, this is not a very common problem.

- *Gastro-intestinal:* Diarrhea remains the most common health problem in travelers to Nepal. In an exit poll at the Kathmandu international airport, 68% of visitors experienced diarrhea in Nepal[3]. Diarrhea accounts for 30% of diagnoses at the CIWEC Clinic. Approximately 80% of diarrhea is bacterial in nature (*ETEC, Shigella, Campylobacter, Salmonella,* etc) with *giardia* responsible in about 10% and low rates of *E. Histolytica* at around 1%[3,4]. In a study conducted at CIWEC Clinic from 2001-2003 that is not yet published, *campylobacter* had surpassed ETEC and was the number one pathogen causing diarrhea. In this study, *campylobacter* was resistant 71% of the times to ciprofloxacin but was completely sensitive to Azithromycin. All other bacterial pathogens were completely sensitive to Ciprofloxacin. *Cyclospora* which is a parasite unique to Nepal is seen in about 8% of expatriates in the months of May to August[5].
- *Respiratory infections:* These contribute to approximately 16% of all diagnoses at the CIWEC Clinic. The usual conditions are common cold, flu, otitis media, sinusitis, bronchitis and pneumonia. There is widespread amoxicillin resistance among the respiratory pathogens.
- *Skin conditions:* These vary from insect bites, infections (infected wounds, abscess, cellulitis) to allergic skin conditions. Infections take longer to heal at high altitude.
- *Injuries:* Injuries were found in 6% of patients seen among 10,000 travelers at the CIWEC Clinic[6]. Most common condition was a laceration followed sprain/strain and fractures. Injured travelers were less likely to have obtained pre-travel advice as compared to other travelers.
- *Animal bites:* The risk of animal bites in Nepal is 1.9 per 1000person/year for tourists and 5.7 per 1000 persons/year for expatriates[7]. In this study, monkey bites were seen only in tourists and accounted for 43% of all animal bites in tourists. There is worldwide shortage of HRIG but this expensive substance has always been made available at the CIWEC clinic. Tissue culture vaccines are widely available in the country. The previous practice of using nervous tissue vaccine has been stopped.
- *Febrile illnesses:* Most common cause of fevers without an obvious source in Nepal in travelers is typhoid/paratyphoid fevers with paratyphoid fever presenting just as severe an illness as typhoid fever[8,9]. Smaller number of patients have rickettsial diseases (scrub and murine typhus), leptospirosis and others. In the Nepali population, fevers of unknown origin have been typhoid/paratyphoid fever, rickettsioses and leptospirosis[10,11]. Incubating hepatitis can also present with a febrile illness that may be missed in the beginning. Risk of malaria in travelers to Nepal (even for traverlers to the Terai) is extremely low[12]. In the 28 year history of the CIWEC Clinic, only 2 cases of vivax malaria may have originated from within Nepal. During a febrile illness outbreak in the months of June and July 2002 in Bharatpur district (where the popular Chitwan national park is located), not a single case of malaria was confirmed[13]. This has led us to conclude that Chitwan national park is extremely low risk for malaria and we do not recommend any prophylaxis for short stays even in the hot months of June and July.
- *Altitude Illness/Frostbite:* These illnesses are seen in travelers who travel to high altitudes in Nepal. Altitude illness was seen in 4.7% among 10,000 travelers seen at CIWEC clinic[6]. In the same study, males accounted for 63% of patients with altitude diagnoses. Although acute mountain sickness (AMS) was seen equally among men and women, high altitude cerebral edema (HACE) and high altitude pulmonary edema (HAPE) occurred more commonly in men than in women. Altitude illness that results in helicopter evacuation occurs most commonly among trekkers in the Everest region and among older trekkers[14]. Trekking in the Everest region generally takes place from 2,700m to 5400m, with many trekkers spending five to seven nights above 4000m. In contrast, the Annapurna region's trekking begins at altitudes from 800 to 1300m and trekkers spend only two to three nights above 4000m during their trek, with a maximum sleeping altitude of 4900m[14]. In the Everest area, 94% of patients evacuated by helicopter were trekking with a group compared with 46% of evacuated trekkers in the Annapurna region.

Pre-travel preparation: Traverlers must be warned about the risk of traveler's diarrhea (TD) and offered self treatment medication to carry in their medical kit. The medication should be a fluoroquinolone (ciprofloxacin) and Azithromycin. Based on data from a TD study conducted at CIWEC Clinic (unpublished information), either of these drugs works against 79% of bacterial pathogens. Ciprofloxacin works against almost all pathogens except for resistant *campylobacter* (71%) and Azithromycin works against the resistant *campylobacter* but is not completely sensitive against all other pathogens. Hence the advice is, use one of the drugs as first line therapy and use the other drug for treatment failures. Azithromycin can be used either as a single dose of 1gm or 500mg once daily for 3 days. Although data in children is not available, we have been using azithromycin 10mg/kg/day for 2-3 days with success.

If a traveler is trekking, acetazolamide should be carried for prevention and or treatment of altitude illness. Dosage for prevention is 125 mg twice daily. We have found that higher doses leads to increased side effects without additional benefits.

Immunizations recommended for travel to Nepal

Strongly recommended: Hepatitis A and Typhoid since both of these illnesses are common in Nepal. Travelers should be explained that Typhoid vaccine does not cover paratyphoid and protection is not optimum. Single dose polio booster as an adult is recommended after the primary childhood series.

Recommended but optional: Hepatitis B and Rabies. Nepal does not pose a great risk for hepatitis B transmission but as universal immunization of hepatitis B is aimed for, this could be given at the time of travel. Risk of animal bites is highest in expatriates. Although risk is lower in travelers, if cost of HRIG cannot be borne by the traveler or the traveler does not have travel insurance, it makes sense to obtain rabies pre-immunization. This also greatly simplifies the post-exposure regimen should a bite occur. Rabies pre-immunization is strongly recommended for expatriates particularly children.

Recommended but seasonal: Influenza or the flu for travel in the months of October to March, Japanese Encephalitis vaccine for travel in the months of July to early October that includes either > 1 month of stay in Kathmandu or for travel in the Terai. Expatriates who live in Kathmandu are recommended to take this vaccine.

Most health authorities around the world have taken off the recommendation for meningitis vaccine for travel to Nepal since the last epidemic was in 1982 and 1983.

Malaria prophylaxis: As has been said before, Nepal is extremely low risk for malaria in travelers. In the local population, 90% of malaria is due to P. Vivax and 10% is P. Falciparum. There are 12 priority districts in the country and these are: Dandeldhura, Kanchanpur, Kailali, Bardiya in the far west, Nawalparasi in the central region, Dhanusha, Mahottari, Sindhuli, Kavre in the eastern region and Morang, Jhapa and Ilam in the far east. For a traveler visiting these priority districts in the hot months between April to October, prophylaxis can be recommended. There is chloroquine resistant falciparum malaria in Nepal. Prophylaxis should therefore be with a drug that covers resistant falciparum (Figure 1).

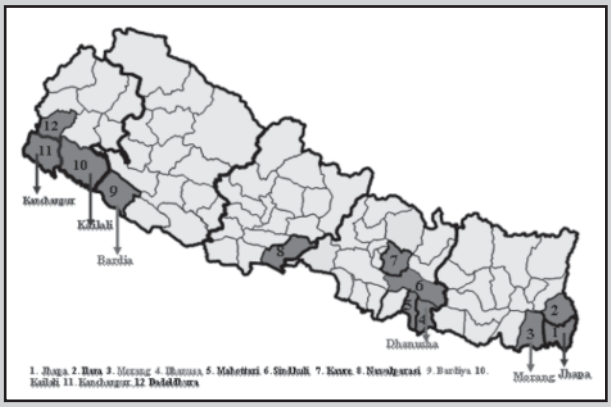

Figure 1. Map showing 12 priority districts for Malaria control under GFATM

Bibliography

1. http://www.unicef.org/infobycountry/nepal_nepal_background.html - accessed March 09, 2010
2. http://www.tourism.gov.np/tourismstatistics.php- accessed March 09, 2010
3. Hoge CW, Shlim DR, Echeverria P, Rajah R, Herrmann JE, Cross JH. Epidemiology of diarrhea among expatriate residents living in a highly endemic environment. *JAMA* 1996;275(7):533-8.
4. Taylor DN, Houston R, Shlim DR, Bhaibulaya M, Ungar BL, Echeverria P. Etiology of diarrhea among travelers and foreign residents in Nepal. *JAMA* 1988;260(9):1245-8.
5. Shlim DR, Hoge CW, Rajah R, Scott RM, Pandy P, Echeverria P. Persistent high risk of diarrhea among foreigners in Nepal during the first 2 years of residence. *Clin Infect Dis*1999;29(3):613-6.
6. Boggild AK, Costiniuk C, Kain KC, Pandey P. Environmental hazards in Nepal: Altitude illness, environmental exposures, injuries, and bites in travelers and expatriates in Nepal. *J Travel Med* 2007;14:361-8.
7. Pandey P, Shlim DR, Cave W, Springer MFB. Risk of possible exposure to rabies among tourists and foreign residents in Nepal. *J Travel Med* 2002;9:127-31.
8. Schwartz E, Shlim DR, Eaton M, Jenks N, Houston R. The effect of oral and parenteral typhoid vaccination on the rate of infection with Salmonella typhi and Salmonella paratyphi A among foreigners in Nepal. *Archives of Internal Medicine* 1990;150:349-51.
9. Shlim DR, Schwartz E, Eaton M. Enteric fever in Nepal: The clinical importance of Salmonella Paratyphi A infection. *Journal of Travel Medicine* 1995;2:165-8.
10. Murdoch DR, *et al.* The etiology of febrile illness in adults presenting to Patan hospital. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(6):670-5.
11. Blacksell SD, *et al.* Serological and blood culture investigations of Nepalese fever patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101(7):686-90.
12. Cave W, Pandey P, Osrin D, Shlim DR. Chemoprophylaxis use and the risk of malaria in travelers to Nepal. *J Travel Med* 2003;10:100-6.
13. Lewis MD, Serichantalergs O, Pitarangsi C, Chuanak N, Mason CJ, Regmi LR, Pandey P, Laskar R, Shrestha CD, Malla S. Typhoid fever: a massive, single-point source, multidrug-resistant outbreak in Nepal. *Clin Infect Dis* 2005;40(4):554-61.
14. Leshem E, Pandey P, Shlim DR, Hiramatsu K, Sidi Y, Schwartz E. Clinical features of patients with severe altitude illness in Nepal. *J Travel Med* 2008;15(5):315-22.

Aproximación práctica a los problemas de piel más comunes en el post viaje

PONENCIA

Sabino Puente

Unidad de Medicina del Viajero,
Hospital Carlos III, Madrid
E-mail: spuente.hciii@salud.madrid.org

Las lesiones cutáneas son la segunda causa de consulta tras el regreso de zona tropical, siendo superadas solamente por las fiebres y las alteraciones digestivas. Estas manifestaciones cutáneas pueden ser debidas a procesos puramente dermatológicos o ser manifestaciones cutáneas de otros procesos generales.

Describiremos las lesiones por enfermedad:

- Puramente dermatológicas:
  - Larva migrans cutánea
  - Tungosis
  - Miasis
  - Leishmaniasis cutánea
  - Reacción a picadura de insectos
  - Micosis cutáneas
  - Fotodermatitis
- Manifestaciones de procesos generales:
  - Dengue
  - Chikungunya
  - Sarampión
  - Rickettsiosis
  - Gnathostomiasis
  - Filariasis: a. Loa loa; b. Oncocercosis
- Strongyloidiosis.

Larva migrans cutánea: Lesión cutánea serpiginosa y pruriginosa producida por larvas de *Ancylostomas* animales, que desde el suelo atraviesan la piel intacta en el momento de ponernos en contacto con ellas. Son lesiones reptantes que crecen a diferente velocidad y producen unos surcos de forma caprichosa. La lesión que se ve es el surco que ha producido la larva, la cual se encuentra más allá del extremo reciente del surco. La localización más frecuente, lógicamente, son los pies.

Una forma especial es la "foliculitis por larva migrans cutánea", que son lesiones de foliculitis, muy pruriginosas, localizadas en regiones glúteas. Es necesario mayor índice de sospecha para su diagnóstico, que se confirma por la rápida respuesta al tratamiento.

Tungosis: Enfermedad producida por la pulga *Tunga penetrans*. Esta, cuando está gestante, se introduce en la piel y ocasiona una lesión de aspecto forunculoideo con una lesión

blanquecina prominente (el abdomen lleno de huevos) con un agujerito central de color negruzco por el que eliminan los excrementos y depositan huevos al exterior, para perpetuar la especie.

Miasis: Las miasis, parasitosis por larvas de moscas, que se ven con mayor frecuencia en los viajeros están las africanas, *Cordylobia anthropophaga,* y las americanas, *Dermatobia hominis.* Las larvas atraviesan la piel intacta y ocasionan una lesión forunculoidea. En ocasiones, dependiendo del tiempo de evolución, las larvas asoman espontáneamente al exterior, mientra que otras veces semejan un absceso cutáneo. En este último caso, puede observarse un pequeño agujero central, no claramente siempre. Ante la duda se puede recurrir a la prueba de la vaselina: se tapa el agujero con una capa muy fina de vaselina, y al no poder respirar se ve como la larva intenta asomar los espiráculos para poder hacerlo.

El tiempo de evolución de las miasis americanas es mayor que el de las africanas, pudiendo producir dolor intenso.

Leishmaniasis cutáneas: Son lesiones producidas por diversas especies de *Leishmania.* Pueden ocasionar lesiones ulceradas, lesiones costrosas u otras nodulares. Es muy importante determinar la especie, pues, debido a sus diferentes formas de evolucionar, puede condicionar la actitud a tomar y el tratamiento.

Reacción a picadura de insectos: Es la lesión cutánea por la que consultan más frecuentemente los viajeros. Suelen ser pápulas muy pruriginosas, localizadas sobre todo en miembros inferiores, de color rojizo. En ocasiones ocasionan ampollas. Pueden seguir apareciendo lesiones una vez que se ha salido de la zona en que se han producido las picaduras.

Micosis cutáneas: Son relativamente frecuentes. Son, fundamentalmente, del tipo de la pitiriasis versicolor y de diferentes formas de tiñas.

Fotodermatitis: Son reacciones cutáneas por la exposición al sol. Pueden estar en relación con la toma de medicamentos (doxiciclina, atovacuona-proguanil) o con el contacto con determinados frutos o plantas (fitofotodermatitis). Las lesiones que se ocasionan pueden ser semejantes a las de una quemadura. La lima es el fruto que vemos con más frecuencia como fitofotosensibilizante, empleado para hacer mezclas de bebidas (con cerveza, ron, etc.) o para lavarse las manos.

Dengue: Enfermedad producida por el virus dengue, ampliamente distribuido por el trópico y el subtrópico. Se caracteriza por un cuadro de fiebre, cefaleas, artromialgias, etc. Con frecuencia, cuando la fiebre comienza a remitir, aparece un exantema que varía de intensidad, desde muy tenue a muy intenso, semejando un sarampión. En ocasiones puede aparecer un componente petequial, más o menos intenso, que lo hace espontáneamente o con la presión ocasionada por el simple hecho de tomar la tensión arterial.

Chikungunya: Enfermedad vírica que ocasiona un cuadro clínico muy parecido al del dengue. Se encuentra en África y Asia. En el inicio del cuadro puede haber enrojecimiento cutáneo, a veces localizado en regiones malares, como chapetas, que remite muy rápidamente, antes de que aparezca el exantema generalizado.

Una de las características de la infección por el virus de Chikungunya es que ocasiona artralgias y/o artritis crónicas en aproximadamente un 10% de los casos.

Sarampión: Debe tenerse en cuenta este diagnóstico en viajeros a zonas tropicales. Hay que tener en cuenta que existen personas que no están vacunadas ni han pasado la enfermedad.

Son característicos: fiebre y exantema, siendo obligado buscar las manchas de Koplik, que son patognomónicas.

Rickettsiosis: Enfermedad transmitida habitualmente por picaduras de garrapatas que transmitien diversas especies de *Rickettsias.* Se caracteriza por un cuadro febril y puede haber dos tipos de lesiones cutáneas:

- Mancha negra o escara. Es una lesión costrosa y negra localizada en el lugar de la picadura de la garrapata.
- Exantema. Está constituido por elementos papulosos pequeños, en ocasiones con componente vesicular.

Filariasis: Están producidas por diversos tipos de filarias, que son nematodos, y las que principalmente producen manifestaciones cutáneas son *Loa loa* y *Onchocerca volvulus:*

- *Loa loa*. Sus manifestaciones cutáneas principales son:
  - Paso subcutáneo. Al pasar por debajo de la piel se observa el relieve que produce como un surco reptante y que no deja marca al desaparecer.
  - Edemas de Calabar. Son edemas transitorios, de uno a 6-7 días de duración y de localización cambiante. Suelen ser pruriginosos y no dolorosos. Se deben a una reacción de sensibilidad al paso subcutáneo de la filaria.
- *Onchocerca volvulus.* De los diversos tipos de oncodermatitis, los que se ven con más frecuencia en los viajeros son:
  - Urticaria
  - Oncodermatitis papular aguda. Son pequeñas pápulas-vesículas prurigionosas.
  - Piel de naranja. Es debida a edema cutáneo y produce aspecto de piel de naranja.
  - Linfedema. Es un edema establecido, no cambiante ni transitorio, como el de Calabar. Se debe a obstrucción de la circulación linfática.

Gnathostomiasis: Es una parasitosis producida por diversas especies de *Gnathostoma,* siendo la más frecuente *G. spinigerum.* Se adquiere por la ingesta de alimentos crudos o poco cocinados, como pescado, aves o reptiles. Las manifestaciones más frecuentes son las cutáneas, aunque puede afectar a cualquier órgano. Las manifestaciones cutáneas son, principalmente:

- Edemas migratorios, semejantes a los edemas de Calabar de la *Loa loa.*
- Paso subcutáneo, semejante al de la *Loa loa.*
- Urticaria.

Strongyloidiosis: Es una parasitosis intestinal producida por *Strongyloides stercoralis*. Puede ocasionar, como manifestación cutánea, la "larva currens", que es una lesión de sensibilización a la larva del parásito y se manifiesta como lesiones tipo urticaria lineales y cambiantes.

Esta parasitosis debería descartarse en todas las personas inmunodeprimidas o que se vayan a inmunodeprimir, pues en ellas podría producirse un cuadro de híper-infección y strongyloidiasis diseminada, cuadro muy grave.

Bibliografía

- Ramírez-Olivencia G, Bru Gorraiz FJ, Rivas González P, Lago Núñez M, Herrero Mendoza MD, Puente Puente S. Patología dermatológica y medicina tropical. Resultados de un estudio prospectivo (2004-2007). *Revista Clínica Española*. 2009;209(11):527-35.

Enfermedades de interés para la salud pública

PONENCIA

Moderador:
Pere Godoy

Departament de Salut,
Generalitat de Catalunya

Leishmaniasis

Iván D. Vélez, Jorge Alvar

Programa de Control de Leishmaniasis. Departamento de Enfermedades Tropicales Desatendidas. Organización Mundial de la Salud, Ginebra
E-mail: alvarj@who.int

Introducción

La leishmaniasis es un grupo de enfermedades infecciosas causadas por al menos 20 especies de parásitos del género *Leishmania* (L.) que son transmitidos a los mamíferos, incluyendo el humano, a través de la picadura de un insecto diptero hembra, hematófaga, conocido como flebotomo. Tiene como reservorios a animales domésticos y silvestres y en ocasiones al hombre. En el humano, la infección con Leishmania puede afectar la piel y las mucosas o tejidos y órganos hematopoyéticos como la medula ósea, el hígado y el bazo. Produce un espectro de enfermedad con diferentes formas clínicas conocidas como leishmaniasis cutánea (LC), leishmaniasis mucosa (LM) y leishmaniasis visceral (LV). A su vez, la LC se puede presentar en forma localizada (LCL) o difusa (LCD) y cuando se afecta piel y mucosas, la enfermedad se conoce como leishmaniasis mucocutánea (LMC). En países como India, Sudán y Kenia entre otros, ocurre una manifestación dérmica en pacientes que se recuperan de una LV, conocida como leishmaniasis dérmica post-kala-azar (PKDL). La leishmaniasis se presenta en forma endémica en cerca de 100 países y representa un problema creciente de salud pública en el mundo debido al incremento en el número de casos, al cambio en el patrón epidemiológico dado por la aparición de nuevos focos, el proceso creciente de domiciliación y urbanización de la transmisión y a la disminución en la eficacia de los medicamentos disponibles. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la señala como una de las enfermedades tropicales prioritarias para la investigación y el control.

El parásito

Biología: *Leishmania* es un parásito digenético que durante su ciclo de vida presenta dos estadios biológicos de desarrollo: el promastigote (forma alargada y movil) y el amastigote (forma oval o redondeada e inmovil).

El promastigote mide aproximadamente 20 μm de largo, posee flagelo libre que sale de la parte anterior del cuerpo y el kinetoplasto se localiza en la parte anterior. Se multiplica extracelularmente, por fisión binaria longitudinal, en el intestino del vector y en el medio de cultivo. El amastigote mide entre 2 y 5 μm, posee un núcleo prominente, localizado en el centro y el kinetoplasto está adyacente al nucleo. Se dividen por fisión binaria longitudinal dentro de la vacuola parasitófora al interior de la célula hospedera. *Leishmania* se puede cultivar *in vitro* como promastigotes utilizando medios de cultivo líquidos o bifasicos.

El vector: Los vectores de *Leishmania* pertenecen a los géneros *Phlebotomus* (en Europa, Asia y Africa) y *Lutzomyia* (en América). Son insectos pequeños, de 2 a 5 mm de longitud, y de hábitos nocturnos; en el día permanecen en reposo en madrigueras, cavernas y huecos de árboles. Sólo la hembra es hematófaga toda vez que necesita la sangre para el desarrollo de los huevos.

Los reservorios: Los reservorios son animales vertebrados que mantienen el parásito, permitiendo que los vectores se infecten de ellos y persista el ciclo de transmisión. Existen reservorios domésticos, silvestres y para algunas especies del parásito el humano es el reservorio principal, como es el caso de la LV causada por L. (L) *donovani* y la LC causada por L. (L) *tropica.* El reservorio doméstico más importante es el perro.

Ciclo de vida de Leishmania spp, patogénesis y respuesta inmune: Las leishmanias son parásitos heteroxenos que pasan de un hospedador vertebrado ('reservorio') a otro por intermedio de un insecto vector (Figura 4). Cuando el vector pica a un reservorio infectado ingiere, junto con la sangre, a los parásitos en forma de amastigotes; muchos de estos son destruidos en las primeras horas pero otros se transforman en promastigotes y se multiplican dentro del intestino del vector. La transmisión del parásito a un humano o reservorio ocurre cuando el insecto pica para alimentarse de nuevo e inocula junto con la saliva los promastigotes infectivos que se localizan en la dermis, ingresan activamente a los macrófagos de la piel donde forman un fagosoma que, al fusionarse con los lisosomas, da origen al fagolisosoma ('vaculoa parasitófora'). Al interior de la vacuola parasitófora los promastigotes se transforman en amastigotes y comienzan a multiplicarse hasta llevar a la lisis de los macrofagos infectados y a la liberación de abundantes amastigotes que pueden infectar otros macrófagos y células dendríticas presentes en la dermis o diseminarse por vía linfática y sanguínea para ingresar en macrófagos localizados en sitios distantes como ganglios linfáticos, hígado, bazo y médula ósea.

Manifestaciones clínicas de la leishmanaisis

La leishmaniasis se caracteriza por su gran polimorfismo clínico, por ello para muchos autores no se trata de una enfermedad sino de un grupo de enfermedades. Las diferentes manifestaciones clínicas pueden variar desde formas benignas y autolimitadas como la LC hasta formas más severas como la LM, LCD y LV.

En el sitio de la picadura aparece inicialmente un eritema que luego pasa a una mácula, usualmente rodeada de un halo más claro, que perdura uno o 2 días. Esta mácula se presenta como efecto de la picadura independientemente de que el insecto esté o no infectado con el parásito. Los promastigotes inoculados por el vector invaden los macrófagos de la dermis y se reproducen en ellos durante un periodo que varía entre 2 semanas y 2 meses (periodo de incubación). La multiplicación del parásito origina un granuloma que se convierte en nódulo (Figura 1). La mayoría de las veces, los nódulos se ulceran como consecuencia de la necrosis en el centro de la reacción granulomatosa que se induce por la respuesta inmune. En ocasiones el nódulo se convierte en una placa, con descamación epidérmica o convertirse en úlcera. Inicialmente la úlcera está cubierta por una costra bien adherida al fondo de la úlcera, que al tratar de retirarla, sangra con facilidad; al desprenderse la costra se observa la lesión conocida como "úlcera franca", de fondo limpio, color rosado, redondeada, de bordes regulares y levantados, indolora y de base indurada (Figura 2). En ocasiones las úlceras se infectan secundariamente con bacterias dando lugar a la "úlcera piógena", que es purulenta y dolorosa; otras veces con hongos. Desde los primeros síntomas de la LC los parásitos invaden los cordones y ganglios linfáticos, produciendo linfadenopatias regionales. En su evolución natural y dependiendo del agente etiológico la úlcera puede curar espontáneamente, al cabo de algunos meses o volverse crónica. Cuando cura, la úlcera deja una cicatriz característica que ha sido descrita como en "bulbo de cebolla" (Figura 3).

Figura 1. Lesión nodular incipiente

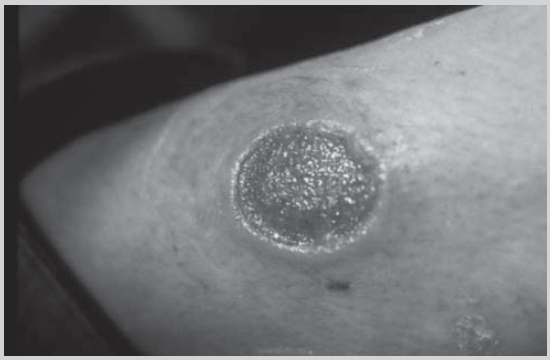

Figura 2. Leishmaniasis cutánea ulcerada

Figura 3. Cicatriz por leishmaniasis cutánea

Leishmaniasis mucosa: La LM se presenta cuando leishmanias del subgénero Viannia (L. braziliensis, L panamensis y L guyanensis) se diseminan por vía linfática y sanguínea desde una lesión cutánea e invaden las mucosas de la región naso-oro-faríngea (Figura 4). Esta forma clínica de la enfermedad debe diferenciarse de la lesión mucosa que ocurre por contigüidad de una lesión cutánea en nariz, labios o mejillas. La invasión del parásito a la mucosa se observa inicialmente como una hiperemia con congestión nasal, que evoluciona a la formación de nódulos semejantes a granos de arroz que confluyen, posteriormente aparece una úlcera y luego se perfora el tabique. El daño continúa con invasión y destrucción de tejidos contiguos, como el paladar blando y duro, labios, faringe, laringe y tráquea. La evolución de las lesiones en mucosas es muy crónica, y pueden persistir durante años. Las lesiones mucosas se caracterizan por un infiltrado de abundantes linfocitos y plasmocitos pero pocos histiocitos y pa-

Figura 4. Leishmaniasis mucocutánea

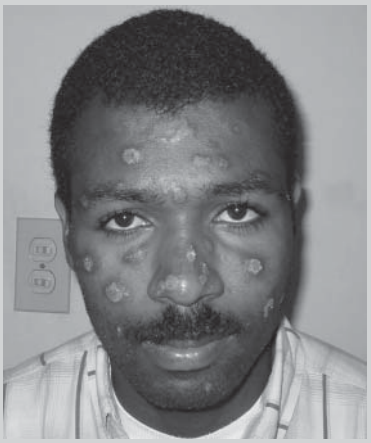

Figura 5. Leishmaniasis cutánea difusa

Figura 6. Leishmaniasis visceral

Figura 7. Leishmaniasis dérmica post-kala-azar (PKDL)

rásitos. La mucosa afectada con mayor frecuencia es la del tabique nasal, principalmente en su parte anterior pero tambien puede currir compromiso de paladar y faringe. La aparición del compromiso mucoso puede darse concomitantemente con la lesión cutánea, pero es más frecuente que aparezca en el año siguiente de la lesión cutánea. Sin embargo, en el 16% de los casos no hay antecedentes de lesiones en piel, sugiriendo que la picadura produjo una infección que cursó en forma asintomática u oligosintomática. La tasa de pacientes que desarrollan lesiones mucosas varía entre menos del 1% hasta un 10%. En Etiopia, Kenia y Uganda L aethiopica produce compromiso mucoso clinicamente diferente al que se observa en América. En Africa hay mayor infiltracion de la mucosa del dorso nasal y de los labios.

Leishmaniasis cutánea difusa: La LCD no es muy frecuente en el mundo, se presenta asociada a un estado de inmunosupresión en el hospedador, ya sea por efecto directo del parásito o por una condición inmunológica que impide que el hospedero responda en forma adecuada ante la infección que favorece la multiplicación del parásito y diseminación. La LCD se caracteriza por la presencia de abundantes lesiones en todo el cuerpo sobre todo cara y extremidades (Figura 5). Las lesiones son de tipo nodular principalmente, aunque algunas veces pueden ser placas con descamación epidérmica y algunas veces, úlceras; las lesiones son indoloras, contienen gran número de amastigotes dentro de macrófagos vacuolados, con poco o ningún infiltrado linfocitario. La epidermis que recubre los nódulos no se ulcera y aparece con prolongaciones extendidas. En algunos pacientes se encuentran grandes nódulos infiltrados que asemejan a la lepra lepromatosa; estos pacientes tienen una fuerte inhibición de la inmunidad celular específica contra Leishmania; en otros la inhibición es menor y aunque hay diseminación de los parásitos e intradermorreacción de Montenegro negativa, algunas lesiones son de tipo placa. La respuesta al tratamiento con antimoniales es pobre, presentándose frecuentes recaídas.

Leishmaniasis visceral: Después de la multiplicación del parásito en la piel, que puede causar o no una lesión pequeña transitoria, los parásitos y los macrófagos infectados alcanzan órganos y tejidos hematopoyéticos (hígado, bazo, medula ósea) (Figura 9). Allí los parásitos se multiplican, infectan macrófagos locales y causan los síntomas y signos de la LV que consisten en malestar general, cefalea y fiebre a intervalos irregulares, con crecimiento progresivo del bazo y del hígado y ocasionalmente dolor abdominal agudo (Figura 6). La enfermedad se caracteriza por fiebre crónica, hepato-esplenomegalia y pancitopenia, microadenopatías, pérdida de peso y palidez de las membranas mucosas. Por la leucopenia y la desnutrición de base que acompaña generalmente a estos pacientes son muy susceptible a otras infecciones (neumonía bacteriana o viral, tuberculosis y disentería) lo que puede agravar la enfermedad y causar la muerte. El periodo de incubación usualmente es entre 2 semanas y 2 meses. Se asocia con condiciones de malnutrición y puede evolucionar hacia la muerte si no se inicia el tratamiento adecuado en forma oportuna. En personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la infección con L. (L.) infantum se presenta como enfermedad oportunista y al disminuir los LT CD4+ el parásito se disemina por todo el organismo compicando el pronóstico de la infección por el VIH. El hombre se convierte en reservorio del parásito. Los pacientes responden mal al tratamiento de la leishmaniasis.

Leishmaniasis dérmica post-kala-azar (PKDL): Ocurre principalmente en India y el este de Africa (Sudán, Etiopía y Kenia). Usualmente aparece luego de que el paciente se recupera de una LV. La enfermedad comienza con lesiones pequeñas (máculas hipopigmentadas, pápulas o nódulos) en la cara y que aumentan de tamaño gradualmente

(Figura 7). Eventualmente se propagan hacia la parte superior del tronco, brazos, antebrazos, piernas, abdomen, cuello y espalda. Las lesiones pueden confluir y formas lesiones grandes que pueden llevar al engrosamiento y agrandamiento de nariz y labios La PKDL también se puede acompañar de lesiones oculares. Las lesiones generalmente son autolimitadas, sin embargo, cuando no curan espontáneamente, deben recibir tratamiento.

Eco-Epidemiología de la leishmaniasis

La leishmaniasis es endémica en cerca de 100 países, distribuidos en las regiones tropicales y subtropicales del planeta. Las cifras que definen la carga de la enfermedad y los datos de la OMS estiman en 350 millones las personas en riesgo de adquirir la infección, 1.5 a 2 millones de casos nuevos y 60.000 muertes cada año.

Diagnóstico

Los hallazgos clínicos y epidemiológicos no son patognómicos de la enfermedad, por lo que, es necesario el diagnóstico de laboratorio para verificar la sospecha clínica de leishmaniasis. Las herramientas diagnósticas varían dependiendo de la forma clínica de la enfermedad. Los métodos diagnósticos se clasifican en métodos directos y métodos indirectos.

Métodos directos

Los métodos directos son los que permiten la visualización del parásito e incluyen: 1) la visualización de amastigotes en frotis de tejido de piel, mucosas, médula ósea o bazo, 2) visualización de amastigotes en biopsias de piel, mucosas o bazo; 3) la visualización de promastigotes en cultivos del material obtenido en aspirados de lesiones en piel, mucosas, medula ósea o bazo; y 4) la detección del material genético (ADN o ARN) o proteinas del parásito por medio de herramientas moleculares como la reaccion en cadena de la polimerasa (PCR). La sensibilidad de estos métodos varía en función de la técnica utilizada para la toma y procesamiento de la muestra.

El frotis o extendido: es un procedimiento muy fácil, económico y rápido de realizar; con una buena técnica de toma y lectura de la muestra la sensibilidad puede alcanzar el 80% o más. El examen consiste en obtener tejido, del borde activo de la lesión o tambien del centro de la úlcera. Es importante seleccionar una lesión que tenga el menor tiempo de evolución y que no presente una infección sobreagregada. Usando guantes quirúrgicos, se debe limpiar la lesión con jabón quirurgico y retirar la costra y el material necrótico o purulento. Se selecciona le sitio donde se va a tomar la muestra y se hace hemostasia local, en pinza, mediante presión con los dedos índice y pulgar; con una hoja de bisturí se realiza una pequeña incisión en el borde de la lesión o un raspado de tejido del centro de la misma tratando de obtener tejido; se extiende el material sobre una lámina portaobjetos limpia, en forma suave tratando de no destruir los amastigotes; la muestra se deja secar a temperatura ambiente, se fija con metanol (hasta evaporación) y se tiñe con el colorante de Wright, Field o Giemsa, disuelto en solución salina amortiguada con fosfatos (PBS). Se observa la placa al microscopio en objetivo de 100X, con aceite de inmersión, en busca de los amastigotes, verificando que presenten las estructuras características como núcleo y kinetoplasto. Si la lesión es ulcerada puede raspar tejido del fondo de la úlcera luego que ha retirado la costra, en caso de que esté presente. La muestra de tejido obtenida por raspado se extiende en una lámina portaobjeto y se procesa y colorea como se explicó anteriormente. La sensibilidad de depende del tiempo de evolución de la lesión, la experiencia que tenga la persona que toma y lee la muestra y del uso de tratamientos previos por los pacientes.

El cultivo: la técnica consiste en aspirar material de la lesión con ayuda de una aguja fina (26G) y una jeringa de insulina que contiene PBS con antibióticos. Previa limpieza del borde de la lesión con solución salina al 0.9% o alcohol al 70% se introduce la aguja en el borde activo de la lesión. Mediante movimientos rotatorios durante aproximadamente dos minutos se trata de macerar un poco de tejido y obtenerlo al aspirar con el embolo de la jeringa. Luego de obtener la muetra, se retira la jeringa. Bajo condiciones asépticas se deposita la muestra en el medio de cultivo bifásico conocido como NNN y se incuba a 26°C. Se revisa cada semana al microscopio invertido en busca de l promastigotes. Los cultivos se incuban hasta por un mes haciendo pases a nuevos medios de cultivo cada 8 días. Para el aspirado de médula ósea (habitualmente cresta iliaca postero-superior o esternón) se limpia el área de la punción con una solución antiséptica y se aplica anestesia local. Después se inserta una aguja delgada que se acopla a una jeringa para crear succión y se extrae una pequeña muestra. Después de retirtar la aguja se hace presión para evitar posible sangrado y se coloca un apósito.El crecimiento del parásito en los medios de cultivo apropiados brinda buenos resultados en el diagnóstico, con una sensibilidad cercana al 70%.

La biopsia: la biopsia convencional para estudio histopatológico, coloreada con hematoxilina-eosina o inmunoperoxidasa, permite hacer el diagnóstico de leishmaniasis cuando se observan amastigotes. En general es una prueba poco sensible probablemente por la distorsión que sufren los parásitos durante el proceso de fijación y tinción; sin embargo, es una técnica de gran ayuda para el diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas diferentes a leishmaniasis. Para la toma de la biopsia se utiliza un punch o sacabocado esteril de 4 mm de diámetro.

PCR: permite la detección de parásitos en material de lesiones de pacientes, de animales supuestos reservorios, así como en los flebotomíneos. El material de partida para la PCR puede ser un raspado de la lesión, un pequeño fragmento de la biopsia preservado en alcohol hasta su procesamiento, el aspirado de la lesión o también la biopsia o sangre total. Es una técnica útil en términos de especificidad y sensibilidad. La especificidad puede llegar a ser del 100% si se usan los cebadores apropiados, es decir, altamente específicos para el material genético de Leishmania. Y los costos cada día más reducidos. Con la PCR se puede distinguir además la especie del parásito. Consiste en la amplificacion del ADN del parásito mediante el uso de diferentes secuencias de oligonucleotidos que funcionan como cebadores o iniciadores para la extension de las nuevas cadenas de ADN que se amplifican.

Métodos indirectos

Los métodos indirectos se basan en la detección de anticuerpos espcíficos contra Leishmania, principalmente de tipo IgG, mediante pruebas serológicas y también en la evaluación de la respuesta celular mediante una prueba cutánea de hipersensibilidad retardada conocida como Prueba de Montenegro o Leishmanina. Los métodos serológicos más comúnmente usados incluyen la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ensayo inmunoabsorbente ligados a enzima (ELISA); en estas técnicas se utiliza como fuente de antígeno parásitos enteros o lisados. Las técnicas serológicas se usan para ayudar en el diagnóstico de LV y de LM donde los títulos de anticuerpos son

generalmente altos. Para la LC, debido principalmente a los bajos títulos de anticuerpos circulantes, las técnicas serológicas son poco sensibles, encontrándose lesiones activas y ausencia de anticuerpos.

Tratamiento

El tratamiento de la leishmaniasis en cualquiera de sus formas clínicas recae en la administración de medicamentos con actividad específica contra el parásito y el manejo de cualquier infección concomitante. El tratamiento para la leishmaniasis se debe instaurar sólo cuando existe el diagnóstico parasitológico. Sin embargo, en casos especiales como en la LM y LV el tratamiento se puede iniciar cuando hay serología positiva con manifestaciones clínicas y epidemiológicos compatibles con la enfermedad. Los medicamentos actualmente disponibles son:

- Antimoniales pentavalentes (Sb5): el antimoniato de meglumina (Glucantime®) y el estibogluconato de sodio (Pentostam®) son, en la mayoria de los paises endémicos, los medicamentos de primera elección para el tratamiento de las distintas formas clínicas de leishmaniasis, con una respuesta terapéutica adecuada en la mayoría de los casos, a una dosis de 20 mg Sb5/kg de peso/día durante 20 días para los casos de LC y 28 días para los casos de LM y LV, administrado por vía intramuscular o intravenosa. La respuesta al tratamiento con Sb5 varia considerablemente dependiendo de la especie del parásito, del estado inmunológico del paciente y de la forma clínica de la enfermedad. Los efectos secundarios más frecuentes son mialgias, artralgias, cefalea, vómito y anorexia; además se puede presentar hiperamilasemia con aparición o no de pancreatitis aguda, trastornos en el sistema de conducción cardiaca, con inversión de la onda T y que puede llevar a paros cardiacos. Están contraindicados en el embarazo.
- Miltefosina: primer fármaco de uso oral para el tratamiento de la leishmaniasis. Se recomienda como medicamento de segunda línea. Se usa a una dosis de 1.5 – 2.5 mg por kg de peso día durante 28 días. Las reacciones adversas principales son gastrointestinales (nausea, vómito, diarrea, dolor abdominal). El ser teratogéncio y tener una vida media prolongada en el organismo, restringe su uso en mujeres fértiles en quienes debe garantizarse una adecuada contracepción durante y 3 meses después de terminado el tratamiento.
- Anfotericina B: actualmente existen cuatro formulaciones diferentes: Anfotericina B deoxicolato (Fungizone®) que actúa alterando la permeabilidad de la membrana celular. Se administra por vía intravenosa a una dosis de 1.0 mg/kg/interdiario, para un total de 15 dosis. Es un medicamento muy efectivo, con tasas de curación hasta del 98% pero de uso limitado por lo lento de la administración (infusiones intravenosas) y efectos adversos serios como nefropatías, hipocalemia refractaria, miocarditis y muerte.

Dispersión coloidal de Anfotericina B (ABCD) (Amphocil® y Amphotec®), una formulación lipídica de anfotericina B y sulfato de colesterol. Complejo lipídico Anfotericina B (ABLC) (Abelcet®) que es una formulación lipídica de Anfotericina B y dimiristoil fosfatidilcolina y dimiristoil fosfatidilglicerol y Anfotericina B liposomal (L-AMB) (Ambisome®) que es una formulación lipídica de anfotericina B y fosfatidilcolina deshidrogenada de soya, distearoilfosfatidilglicerol y colesterol y que se utiliza por vía intravenosa a una dosis de 5- 10 mg por Kg de peso/día por 2 - 5días para el tratamiento de la LV, con una eficacia superior al 98%.

- Sulfato de paromomicina (aminosidina): antibiótico aminoglicósido cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis de proteínas y la alteración de la permeabilidad de la membrana. Se emplea a una dosis de 15 mg/kg/día durante 21 días, por vía intramuscular y tiene una eficacia similar a la de la anfotericina B para el tratamiento de la LV en la India. Los efectos adversos incluyen aumento transitorio de aspartato amino transferasa y ototoxicidad reversible.
- Isotianato de pentamidina: se administra a una dosis de 2-4 mg/kg interdiario durante 7 días, vía intramuscular. Aunque presenta tasas de curación hasta del 98%, es igual o más tóxico que los antimoniales pentavalentes y la anfotericina B, requiere mayor supervisión y son más costosos. Se utilice para el tratamiento de los casos que no responden a cualquiera de los medicamentos de elección o en aquellos casos en los cuales los antimoniales están contraindicados como por ejemplo, en pacientes con problemas renales y cardíacos.
- Termoterapia: consiste en la aplicación de calor en las lesiones cutáneas de pacientes con diagnóstico de LC. En la actualidad se cuenta con un equipo diseñado para este fin conocido como Thermomed® (moldelo 1.8; ThermoSurgery Technologies, Inc, Phoenix, Ariz), que es un operador que cuenta con dispositivos especiales (electrodos) que alcanzan y mantienen una temperatura de 50ºC. Los electrodos a esta temperatura se colocan localmente en la lesión durante 30 segundos, el equipo a través de la tecnología de alta frecuencia, genera ondas de calor que se extienden hasta las capas más profundas de la piel, logrando así la destrucción de los amastigotes. Esta alternativa terapéutica tiene como ventajas que al ser una sesión única, los pacientes no tienen que estar en tratamiento ni en convalecencia por períodos prolongados de tiempo, no requiere análisis paraclínicos, y además podría ser utilizada en aquellos casos donde los pacientes tienen alteraciones renales, hepáticas o cardíacas que le impiden recibir el tratamiento convencional con antimoniales pentavalentes.

Bibliografía

- Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. Trends Parasitol. 2006;22(12):552-7.
- Alvar J, Croft S, Olliaro P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. Adv Parasitol. 2006;61:223-74.
- Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet JP, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. Clin Microbiol Rev. 2008;21(2):334-59.
- Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, Davidson RN, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2006;43(7):917-24.
- Davies CR, Kaye P, Croft SL, Sundar S. Leishmaniasis: new approaches to disease control. BMJ 2003;326:377-82.
- Croft SL. Neglected diseases: progress in drug development. Curr Opin Investig Drugs. 2007;8(2):103-4.
- den Boer ML, Alvar J, Davidson RN, Ritmeijer K, Balasegaram M. Developments in the treatment of visceral leishmaniasis. Expert Opin Emerg Drugs. 2009;14(3):395-410.
- González LM, Vélez ID. Miltefosine for disseminated cutaneous leishmaniasis. Biomedica. 2006;26(Suppl 1):13-6.
- González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD004834.
- Lessa MM, Lessa HA, Castro TW, Oliveira A, Scherifer A, Machado P, Carvalho EM. Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. Braz J Otorhinolaryngol. 2007;73(6):843-7.

- Mishra J, Saxena A, Singh S. Chemotherapy of leishmaniasis: past, present and future. Curr Med Chem. 2007;14(10):1153-69.
- Montalvo AM, Monzote L, Fraga J, Montano I, Muskus C, Marín M, et al. PCR-RFLP and RAPD for typing neotropical Leishmania. Biomedica. 2008;28:597-606. Spanish.
- Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. Lancet. 2005;366(9496):1561-77.
- Noazin S, Modabber F, Khamesipour A, Smith PG, Moulton LH, Nasseri K, et al. First generation leishmaniasis vaccines: a review of field efficacy trials. Vaccine. 2008;26(52):6759-67.
- Noazin S, Khamesipour A, Moulton LH, Tanner M, Nasseri K, Modabber F, et al. Efficacy of killed whole-parasite vaccines in the prevention of leishmaniasis: a meta-analysis. Vaccine. 2009;27(35):4747-53.
- Ramírez JR, Agudelo S, Muskus C, Alzate JF, Berberich C, Barker D, Velez ID. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Colombia: the sampling site within lesions influences the sensitivity of parasitologic diagnosis. J Clin Microbiol. 2000;38(10):3768-73.
- Ramirez RJ, Agudelo S, Muskus C, Alzate JF, Berberich C, Barker DC, Vélez ID.The method used to sample ulcers influences the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2002;96(Suppl 1):S169-71.
- Rivas L, Moreno J, Cañavate C, Alvar J. Virulence and disease in leishmaniasis: what is relevant for the patient? Trends Parasitol. 2004;20(7):297-301.
- Robledo SM, Puerta JA, Muñoz DL, Guardo M, Vélez ID. Efficacy and tolerance of pentamidine for treatment of cutaneous leishmaniasis caused by por L. (V) paname nsis in Colombia. Biomedica. 2006;26(Suppl 1):188-93. Spanish.
- Sundar S, Agrawal N, Arora R, Agarwal D, Rai M, Chakravarty J. Short-course paromomycin treatment of visceral leishmaniasis in India: 14-day vs 21-day treatment. Clin Infect Dis. 2009;49(6):914-8.
- Vélez ID, Gilchrist K, Martínez S, Ramírez-Pineda JR, Ashman JA, Alves FP, et al. Safety and immunogenicity of a defined vaccine for the prevention of cutaneous leishmaniasis. Vaccine. 2009;28(2):329-37.
- Vélez ID, Colmenares LM, Muñoz CA. Two cases of visceral leishmaniasis in Colombia resistant to meglumine antimonial treatment. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2009;51:231-6.
- Velez ID, Hendrickx E, Robledo SM, del Pilar Agudelo S. Gender and cutaneous leishmaniasis in Colombia. Cad Saude Publica. 2001;17(1):171-80.

Formas de transmisión y tratamiento de la infección con *Trypanosoma cruzi*

Sergio Sosa-Estani

Jefe Servicio de Epidemiología, Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación de Endemo-epidemias (CeNDIE), ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Ministerio de Salud de la Nación, Investigador Adjunto CONICET, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: ssosa@msal.gov.ar

La enfermedad de Chagas, causada por el *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) fue descrita en Brasil por Carlos Justiniano Riveiro das Chagas en 1909 como una entidad de nosológicas humana. Veinte años después Salvador Mazza demostró la extensión endémica de la enfermedad en Argentina. Desde los años 1950, los estudios han indicado una correlación entre la presencia de triatominos, la incidencia de *T. cruzi,* y la enfermedad cardíaca atribuida a la enfermedad de Chagas. En Argentina el *Triatoma infestans* es la única especie domiciliada, aunque existen otras especies ubicadas principalmente en el peridomicilio, también capaces de transmitir el *T. cruzi.*

La enfermedad de Chagas es la principal endemias transmitidas por vectores en Argentina. Para prevenir los nuevos casos, se debe trabajar en el control de la transmisión por vectores principalmente. Para esto se debe realizar el control de las poblaciones de *T. infestans,* con rociado con insecticidas cada vivienda. Posteriormente, se debe mantener la vigilancia permanentemente.

Este trabajo debe ser contiguo y continuo, ya que se ha demostrado que dejar las zonas tratadas sin vigilancia, significa tener igual nivel de transmisión, tres años después de tratadas las viviendas (Dohna, *et al. J Appl Ecol* 2007) y un foco es suficiente para recrear las poblaciones del vector.

Para la segunda vía en importancia sanitaria, la vía transfusional, en Argentina existe una cobertura del control de la sangre a transfundir, que responde a una red coordinada desde la ANLIS Ministerio de Salud. La tercera vía de transmisión de importancia en salud pública es la transmisión congénita. Aunque no podemos evitar la ocurrencia del evento durante el embarazo, podemos detectar precozmente al hijo de madre infectada por *T. cruzi,* nacido infectado y realizarle un tratamiento oportuno (Sosa-Estani, *Rev Soc Bras Med Trop* 2005). En este caso se ha demostrado una alta eficacia terapéutica. Aunque existen limitaciones en la disponibilidad de métodos simples y sensibles para el diagnóstico al nacer.

Se estima que 15.000 nuevos casos de transmisión congénita ocurren cada año en Latino América y 2,000 in Norte América (Buekens, *et al.* 2008). Actualmente, solamente la detección del parásito es el método diagnóstico confirmatorio de esta infección al nacer. Aunque después de los 9 meses de vida, con la desaparición de los anticuerpos maternos, la detección de Ig G por serología convencional permite confirmar el diagnósticos de presencia o ausencia de infección (Blanco, *et al.* 2000, Carlier & Torrico 2002). La necesidad de un prolongado seguimiento en la mayoría de los recién nacidos para confirmara si están infectados o no, frecuentemente provoca una perdida en la adherencia para la asistencia a los controles, con la consecuente perdida en la oportunidad de ser diagnosticados y tratados oportunamente (Blanco, *et al.* 2000, Gurtler, *et al.* 2003, Russomando, *et al.* 2005). Algunos estudios han presentados alternativas para lograr el diagnostico de la infección congénita alrededor del nacimiento, usando métodos moleculares (Russomando, *et al.* 2005, Diez, *et al.* 2008), o inmunoserológicos (Mallimaci, *et al.* 2010).

Otra vía de transmisión posible es el transplante de órganos. Para controlarla se deben realizar controles serológicos a los donantes y el receptor. Se recomienda realizar el monitoreo específico del receptor en caso de haberse realizado el transplante desde un donante infectado por *T. cruzi.* Para evitar la transmisión por accidentes en trabajadores de la salud e investigadores se debe aplicar las normas universales de bioseguridad. La vía de transmisión oral descripta por Mazza en Argentina (1936), no registra denuncias en nuestro país. Contrariamente, es actualmente la principal causa de ocurrencia de casos Agudos en Brasil y otros países de la cuenca amazónica (Beltrão, *et al.* 2009). Esta vía podría prevenirse con buenas prácticas en la manipulación de alimentos.

En la actualidad grandes progresos ocurrieron para interrumpir la transmisión de *T. cruzi* y reducir la aparición de nuevos casos a través de los esfuerzos en el nivel de prevención primaria. El objeti-

vo final debe ser la eliminación de la enfermedad de Chagas como problema de salud pública. Por lo tanto, es necesaria la investigación para optimizar métodos de diagnóstico y tratamiento oportuno para de la prevención secundaria y terciaria. El objetivo de un tratamiento específico contra la infección por *T. cruzi* es eliminar el parásito de la persona infectada, para disminuir la probabilidad de desarrollar la enfermedad de Chagas, y para romper la cadena de transmisión de la enfermedad. Sólo hay disponibles dos fármacos para el tratamiento etiológico introducidos en la década de 1960 (Nifurtimox, Bayer) y 1970 (Benznidazol, Roche). La eficacia de estos fármacos es reconocida durante: a) la fase aguda, b) fase crónica reciente (por ejemplo niños hasta 12 años de edad), c) accidentes de laboratorio o quirúrgicos; d) asimismo no se dispone hasta el momento prueba definitiva sobre su eficacia durante la fase crónica tardía (OPS 1999), aunque este es recomendado con limitaciones de evidencias (Sosa-Estani & Segura 2006, Bern, *et al.* 2007). También existen algunos protocolos de esquemas profilácticos en pacientes inmunocomprometidos (por transplantes o co-ninfección con HIV) que aún deben ser adecuadamente evaluados. Además, estos medicamentos tienen algunas limitaciones, tales como frecuentes efectos secundarios, principalmente en pacientes adultos. Requieren un tratamiento prolongado (60 días), y la disponibilidad de drogas sólo se presenta en comprimidos para pacientes adultos. La patogénesis de la miocardiopatía chagásica crónica aún no es completamente entendido, aunque la persistencia de *T. cruzi* conduce a la inflamación y los cambios en la respuesta inmune del huésped parecen ser los factores clave en la progresión del daño miocárdico. Sin embargo, la persistencia del parásito, la autoinmunidad, y las anomalías microvasculares han sido estudiadas como posibles mecanismos patogénicos (Marin-Neto 2007). Dos ensayos clínicos aleatorios se encuentran en curso para confirmar la actual acumulación de las pruebas obtenidas de los investigadores básicos y clínicos de los estudios observacionales (Marin-Neto, *et al.* 2008).

Actualmente, el éxito del tratamiento se determina por la desaparición de anticuerpos mediante pruebas serológicas, mientras que el fracaso terapéutico es confirmado por la persistencia del parásito mediante métodos parasitológicos. La evaluación del éxito del tratamiento a través de la negativización serológica también debe tener en cuenta (a) la edad del paciente en el momento en que él / ella recibió el tratamiento, (b) la fase de la infección en que este se realiza (aguda o crónica), (c) el tiempo transcurrido entre el tratamiento y seguimiento, y (d) la región donde la paciente fue infectado (Sosa-Estani y Segura 2006). Estudios anteriores y actuales han demostrado que existen cepas o clones de *T. cruzi* resistentes a los fármacos actualmente disponibles (Murta 1998, dos Santos 2008).

Una importante limitación de las herramientas actuales en la evaluación de tratamiento se debe al hecho de que la negativización o un descenso significativo en los títulos de anticuerpos puede ser ocurrir incluso 5 años o más después del tratamiento en niños y hasta más de 20 años en adultos. La caída en los títulos de anticuerpos después del tratamiento en niños es más rápida que en adultos (Sosa-Estani, *et al.* 2009). Las pruebas parasitológica tales como Strout, hemocultivo y xenodiagnóstico tienen limitación de sensibilidad en la fase crónica de la infección. Sin embargo la detección del ADN del parásito mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es útil durante la fase crónica de la infección por *T. cruzi,* aunque igualmente estos métodos son menos sensibles que las pruebas serológicas para el diagnóstico realizado durante la fase crónica (Britto, *et al.* 1995). Los ensayos basados en PCR, que detectan los ácidos nucleicos de *T. cruzi,* han demostrado ser útiles para la verificación de la persistencia del parásito en el huesped, y especialmente útil para evaluar la eficacia de tratamiento antiparasitario (Britto, *et al.* 1995, Schijman, *et al.* 2003). Recientemente (2008) se ha realizado un taller para estandardizar el uso clínico de la PCR en enfermedad de Chagas bajo la coordinación de la OMS-TDR. Además, y más recientemente, la PCR cuantitativa ha demostrado que un nuevo uso potencial es posible (Piron, *et al.* 2007). Aunque se necesita más investigación, la detección de esta respuesta inmune específica después del tratamiento podría ser útil (Bertochi 2008, Bustamante 2008), como medida complementaria a la detección de anticuerpos, los parásitos, y el ADN de los parásitos para demostrar la eficacia del tratamiento.

Estudios recientes sugieren que el tiempo necesario para demostrar la curación en niños utilizando las negativización de las pruebas serológicas convencionales, tienen diferencias regionales. La cura en niños cursando la fase crónica de la infección puede ser evidenciada más precozmente (hasta 2 meses) en la región septentrional de América del Sur y Centroamérica, incluida la región del Amazonas, que en el Cono Sur de América del Sur, que en el Cono Sur de América donde son necesario más de 5 años de seguimiento (Sosa-Estani & Segura 2006, Sosa-Estani, *et al.* 2009, Yun, *et al.* 2009). Las diferencias de los linajes de *T. cruzi* en las regiones donde son predominantes Tc I o II podría ser una de las explicaciones.

Las recomendaciones actuales han puesto la mayor parte de la responsabilidad de diagnóstico y tratamiento en el sistema de atención primaria de la salud. Sin embargo, el manejo de los pacientes infectados tiene algunas limitaciones básicas: a) Las actuales drogas no alcanzaron el consenso absoluto de ser usadas para curar la infección (o prevenir la enfermedad) en pacientes adultos durante la fase crónica, que es la población en que se logra más frecuentemente el diagnóstico. b) No se dispone de formulación pediátrica para eliminar la infección en los recién nacidos. La mayoría de los nuevos casos son o lo serán en el futuro, los recién nacidos con infección congénita. c) Los métodos son limitados para hacer un diagnóstico oportuno de infección congénita en el momento del nacimiento. d) Hay limitación en los métodos disponibles para evaluar la eficacia del tratamiento. Por estas razones, son una prioridad en la enfermedad de Chagas, la investigación para producir nuevos medicamentos que proporcionen un tratamiento más corto y con menos efectos secundarios, y la elaboración de fórmulas pediátricas. Algunas estrategias se utilizan para la búsqueda de nuevos tratamientos, tales como tamizaje de compuestos (e.i. inhibidores de la síntesis del ergosterol, inhibidores del metabolismo del pirofosfato, o inhibidores de las purinas), el ensayo de medicamentos desarrollados para otra prescripción que demostraron acción tripanocida (Ferraz, *et al.* 2007), o el desarrollo de nuevos compuestos (Ribeiro, *et al.* 2009). Se están realizando estudios para crear nuevas formulaciones de benznidazol en solución, suspensión, sólidos y con formas de comprimido con concentración pediátrica. Asociaciones de compuestos con diferentes mecanismos de acción se han mencionado como otra manera de buscar nuevas alternativas de tratamiento. También es necesario desarrollar nuevas herramientas para confirmar la cura oportuna después de un ciclo completo de tratamiento durante la fase crónica.

Las intervenciones en salud pública con respecto a la atención de los pacientes infectados deben ser evaluadas. Evaluación a través de investigaciones de implementación deben realizarse en el momento de realizar cambios en programas de tratamiento, cuando se incorporan nuevos medicamentos, nuevas herramientas para mejorar los diagnósticos, o para evaluar la eficacia del tratamiento, para lograr eficiencia en el desarrollo y la transferencia, garantizando accesibilidad y calidad.

Mientras alternativas son buscadas, es obligación de los sistemas de salud ofrecer a los pacientes infectados las prácticas que han demostrado eficiencia y estas suficientemente recomendadas.

Todavía quedan preguntas fundamentales sin respuestas. Mientras que adecuado conocimiento adquirido aún no siempre es aplicado o convenientemente aplicado, advirtiendo la necesidad de atender que las prácticas deban ser accesibles, y con calidad.

Bibliografía

- Beltrão Hde B, Cerroni Mde P, Freitas DR, Pinto AY, Valente Vda C, Valente SA, Costa Ede G, Sobel J. Investigation of two outbreaks of suspected oral transmission of acute Chagas disease in the Amazon region, Para State, Brazil, in 2007. *Trop Doct* 2009;39(4):231-2.
- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, *et al.* Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(18):2171-81.
- Bertocchi GL, Alvarez MG, Perez D, *et al.* Evaluación inmunológica del tratamiento con benznidazol en la enfermedad de Chagas crónica. *Rev. Argent. Cardiol.* 2008;76(4):260-5. Disponible: http://www.scielo.org.ar/pdf/rac/v76n4/v76n4a04.pdf
- Blanco SB, Segura EL, Cura EN, Chuit R, Tulian L, Flores I, Garbarino G, Villalonga JF, Gurtler RE. Congenital transmission of Trypanosoma cruzi: an operational outline for detecting and treating infected infants in northwestern Argentina. *Trop Med Int Health* 2000;5:293-301.
- Britto C, Cardoso MA, Vanni CM, Hasslocher-Moreno A, Xavier SS, Oelemann W, Santoro A, Pirmez C, Morel CM, Wincker P. Polymerase chain reaction detection of *Trypanosoma cruzi* in human blood samples as a tool for diagnosis and treatment evaluation. *Parasitology* 1995;110(Pt 3):241-7.
- Buekens P, Almendares O, Carlier Y, Dumonteil E, Eberhard M, Gamboa-Leon R, James M, Padilla N, Wesson D, Xiong X. Mother-to-child transmission of Chagas' disease in North America: why don't we do more? *Matern Child Health J* 2008;12:283-6.
- Bustamante JM, Bixby LM, Tarleton RL. Drug-induced cure drives conversion to a stable and protective CD8+ T central memory response in chronic Chagas disease. *Nat Med* 2008;14(5):542-50.
- Carlier Y, Torrico F. Congenital infection with Trypanosoma cruzi: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. Conclusions of round tables and synopsis of an international colloquium. Cochabamba, Bolivia, November 6-8, 2002. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36:767-71.
- Diez CN, Manattini S, Zanuttini JC, Bottasso O, Marcipar I. The value of molecular studies for the diagnosis of congenital Chagas' disease in northeastern Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:624-7.
- DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiatives). New drugs for neglected diseases New hope for forgotten patients. Slide No 8.[cited 2009 Mar 10] Available from: http://www.dndina.org/Downloads/DNDi_North_America.pdf.
- Dohna HZ, Cecere MC, Gürtler RE, Kitron U, Cohen JE. Re-establishment of local populations of vectors of Chagas disease after insecticide spraying. *J Appl Ecol.* 2007;44(1):220-7.
- Dos Santos FM, Caldas S, de Assis Cáu SB, Crepalde GP, de Lana M, Machado-Coelho GL, Veloso VM, Bahia MT. Trypanosoma cruzi: Induction of benznidazole resistance in vivo and its modulation by in vitro culturing and mice infection. *Exp Parasitol*. 2008;120(4):385-90.
- Ferraz ML, Gazzinelli RT, Alves RO, Urbina JA, Romanha AJ. The Anti-Trypanosoma cruzi activity of posaconazole in a murine model of acute Chagas' disease is less dependent on gamma interferon than that of benznidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(4):1359-64.
- Gurtler RE, Segura EL, Cohen JE. Congenital transmisión of Trypanosoma cruzi infection in Argentina. *Emerg Infect Dis* 2003;9:29-32.
- Mallimaci MC, Sosa-Estani S, Russomando G, Sanchez Z, Sijvarger C, Alvarez IM, Barrionuevo L, Lopez C, Segura EL. Early diagnosis of congenital Trypanosoma cruzi infection, using Shed Acute Phase Antigen, in Ushuaia, Tierra del Fuego, Argentina. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;82(1):55-9.
- Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007;115(9):1109-23.
- Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S, Rosas F, Yusuf S; BENEFIT Investigators. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart* J 2008;156(1):37-43.
- Murta SM, Gazzinelli RT, Brener Z, Romanha AJ. Molecular characterization of susceptible and naturally resistant strains of Trypanosoma cruzi to benznidazole and nifurtimox. *Mol Biochem Parasitol* 1998;93(2):203-14.
- PAHO. Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas. Conclusiones de una Consulta Técnica. OPS/HCP/HCT/140/99. http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/chagas.pdf, 1999.
- Piron M, Fisa R, Casamitjana N, López-Chejade P, Puig L, Vergés M, Gascón J, Gómez i Prat J, Portús M, Sauleda S. Development of a real-time PCR assay for Trypanosoma cruzi detection in blood samples. *Acta Trop.* 2007;103(3):195-200.
- Ribeiro I, Sevcsik AM, Alves F, Diap G, Don R, Harhay MO, Chang S, Pecoul B. New, improved treatments for chagas disease: from the r&d pipeline to the patients. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3(7):e484.
- Russomando G, Almiron M, Candia N, Franco L, Sanchez Z, de Guillen I. Implementación y evaluación de un sistema localmente sustentable de diagnóstico prenatal que permite detectar casos de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en zonas endémicas del Paraguay. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38:49-54.

- Russomando G, Almiron M, Candia N, Franco L, Sanchez Z, de Guillen I. Implementación y evaluación de un sistema localmente sustentable de diagnóstico prenatal que permite detectar casos de transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en zonas endémicas del Paraguay. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38:49-54.

- Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, Freilij H. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(3):441-9.
- Sosa-Estani S, Segura EL. Etiological treatment in patients infected by Trypanosoma cruzi: experiences in Argentina. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19(6):583-7.
- Sosa-Estani S, Viotti R, Segura EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104(4):167-80.
- Sosa-Estani S. Transmisión connatal del Trypanosoma cruzi en Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38(Suppl 2):29-32.
- Yun O, Lima MA, Ellman T, Chambi W, Castillo S, Flevaud L, Roddy P, Parreño F, Albajar Viñas P, Palma PP. Feasibility, drug safety, and effectiveness of etiological treatment programs for chagas disease in honduras, guatemala, and bolivia: 10-year experience of médecins sans frontières. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3(7):e488.

PONENCIA

Dengue y Chikungunya

Jose Muñoz

Secció de Medicina Tropical, Servei de Salut Internacional, Hospital Clínic de Barcelona

Se estima que entre un 22 y un 64% de las personas que viajan a un país en vías de desarrollo presentan algún problema de salud[1,2]. Sólo un pequeño porcentaje de estas personas presentarán una enfermedad grave, alrededor del 10% presentaran una enfermedad con entidad suficiente para buscar atención médica, y se calcula que entre un 1 y un 5% requerirá ingreso hospitalario[2,3].

Si desglosamos cuáles son los principales problemas de salud de las personas que vuelven del trópico, vemos que las cifras varían según las descripciones, pero que la mayoría de consultas son por fiebre, diarrea aguda y crónica, problemas dermatológicos y problemas respiratorios[1,4].

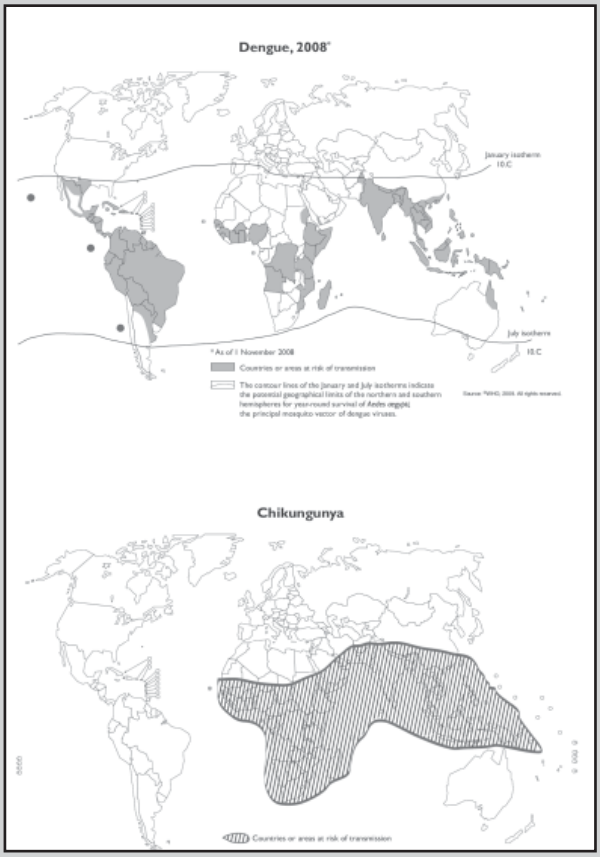

Figura 1. Distribución geográfica de la infección por Dengue y Chikungunya (OMS, 2009)

Figura 2. Rash petequial característico de la fiebre de dengue

Cuando miramos globalmente las causas de fiebre, vemos que la malaria es la entidad clínica más frecuente en global, estimándose por encima del 20% de los casos de fiebre con etiología[3]. Otros diagnósticos frecuentes son Dengue, fiebre tifoidea, y las infecciones por *Rickettsia*[1,3]. Cuando se hace un análisis más detallado, se observa que existen diferencias importantes entre las morbilidades dependiendo de la zona de origen. En un estudio se observó que de entre 17,353 viajeros enfermos, la infección por el virus del Dengue fue, en viajeros con diagnóstico específico, la causa más frecuente de enfermedad febril en pacientes que viajaron a cualquier región excepto a África Subsahariana y América Central. Por otra parte, se observó que el 30% del total de los pacientes con fiebre que venían del Sudeste Asiático presentaban Dengue, que fue un 0,7% de los pacientes que viajaron a África Subsahariana. De los que volvieron de esa zona con síndrome febril, el 60% presentaron malaria[1]. El conocimiento de la geografía y de la distribución geográfica de las enfermedades es básico para el manejo de las enfermedades importadas.

Este documento pretende explicar las bases de dos enfermedades víricas de importancia en patología importada: Dengue y Chikungunya. Las dos enfermedades comparten características comunes, tanto a nivel clínico como epidemiológico y entomológico, y han de ser consideradas en el diagnóstico diferencial del paciente que vuelve con fiebre del trópico (Figura 1).

Dengue

El dengue es una enfermedad febril causada por un arbovirus que está aumentando su incidencia en muchas áreas geográficas templadas. Actualmente se estima que un 40% de la población mundial vive en un área de riesgo para la infección por el virus del Dengue[5]. Se calcula que de 50 a 100 millones de personas son infectadas anualmente, con alrededor de 500.000 ingresos hospitalarios[6]. El número de países endémicos de Dengue se ha incrementado de 9 en los 1970s, a 60 en 1995, y a más de 100 en la actualidad[7].

La fiebre de Dengue está causada por 4 arbovirus íntimamente relacionados (DEN-V 1, 2, 3 y 4). La enfermedad se transmite a humanos después de la picadura de un mosquito *Aedes* infectado, siendo el vector más frecuente y más eficaz *Aedes Aegypti,* a pesar de que un vector secundario, *Aedes Albopictus*, está cobrando importancia de manera progresiva por su capacidad de rápida expansión en áreas previamente no endémicas. La infección por Dengue confiere inmunidad neutralizante para el serotipo que ha causado la infección, pero sólo inmunidad temporal de escasos meses de duración contra los otros tres serotipos. La infección por el virus del Dengue puede provocar dos cuadros bien diferenciados: La fiebre de Dengue, o Dengue clásico, durante la infección primaria o durante una infección secundaria, y el Dengue hemorrágico/Síndrome del shock del Dengue, que sólo se manifiesta en infecciones secundarias en personas previamente inmunizadas por un serotipo[8]. Existe aún controversia sobre los motivos por los cuales una infección secundaria puede producir un Dengue hemorrágico en algunos pacientes. Entre estas dos entidades –Dengue clásico y Dengue hemorrágico- hay muchos casos de intensidad intermedia.

La fiebre de Dengue es típicamente un cuadro agudo de fiebre elevada. Normalmente tiene una duración de 2-7 días, y suele ir acompañada de eritema facial, rash cutáneo (Figura 2), mialgias, artralgias, y cefalea típicamente retrorbitaria[9,10]. Algunos pacientes también presentan odinofagia, eritema faríngeo e inyección conjuntival. En la fase febril puede ser difícil diferenciar la fiebre de Dengue de otras causas de fiebre importada, pero hay algunas características del Dengue como el rash que, de aparecer, ayudan mucho en la orientación clínica. La positividad en la prueba del torniquete aumenta la posibilidad de Dengue, pero no es en ningún caso diagnóstica[11].

Estas características iniciales son comunes tanto para la fiebre de Dengue como para el Dengue hemorrágico[5]. La monitorización clínica estricta en caso de Dengue secundario confirmado o probable es muy importante en estos pacientes, dado que la fase inicial es indistingible[8].

El Dengue hemorrágico se inicia en el período de defervescencia, cuando la temperatura desciende a 37,5-38ºC, normalmente entre el 3er y el 7º día. Existe un aumento de la permeabilidad capilar, usualmente con una elevación del hematocrito. Este hecho marca el inicio de la fase crítica, y es el aumento de la permeabilidad capilar lo que diferencia la fiebre de Dengue del Dengue hemorrágico[10].

El cuadro se puede agravar con trombocitopenia, manifestaciones hemorrágicas, daño hepático, y fallo multiórgánico. Se han descrito casos de sangrado severo, encefalopatía, daño miocárdico y hepático sin aumento de la permeabilidad vascular en pacientes con Dengue severo[5].

En los últimos años se han cuestionado los criterios de clasificación del Dengue hemorrágico de la OMS[11], ya que estos criterios están basados principalmente en estudios pediátricos en el Sudeste Asiático. Ha habido varias descripciones en la literatura de casos de Dengue severo que no se ajustan a las definiciones convencionales de la OMS. La clasificación clásica de Dengue hemorrágico es una combinación de fiebre, trombopenia severa, fenómenos hemorrágicos, y aumento de la permeabilidad capilar. La fiebre y la trombopenia son constantes en todas las infecciones por el virus del Dengue, y las manifestaciones hemorrágicas, como petequias o sangrado de mucosas, también se pueden encontrar en la fiebre de Dengue. Es entonces la permeabilidad capilar el hecho diferencial entre la fiebre de Dengue y el Dengue hemorrágico o shock del Dengue[5]. Recientemente se ha llevado a cabo una revisión de estos criterios, y existe una nueva clasificación, basada básicamente en la identificación de signos y síntomas de severidad, que está siendo validada en la actualidad.

Cuando hablamos de patología importada, el Dengue es la causa más común de fiebre importada en los pacientes que viajan a zonas concretas como el Caribe, o el Sudeste Asiático, con una incidencia muy superior a la de malaria importada en pacientes que viajan a estas zonas[1].

Por otra parte, las formas graves de Dengue están también presentes como enfermedad importada de consideración en Europa[8,12]. Se ha de prestar una especial atención a pacientes con clínica de Dengue que están, o pueden haber estado, inmunizados previamente con un serotipo diferente de virus del Dengue, ya que éstos son los que pueden presentar una mayor tasa de complicaciones[8].

Chikungunya

De forma más reciente, y a raíz de un brote importante en el año 2005-2006 en las islas del Océano Índico, India, y Asia, se han descrito casos importados de infección por el virus de Chikungunya[13]. Durante la epidemia de Chikungunya, se estimaron un total de 1,5 millones de afectados en 7 países diferentes, estimándose en India alrededor de 1,25 millones. Desde 2005 se han descrito casos importados de Chikungunya en Europa[14].

El virus de Chikungunya, un virus RNA que pertenece al género *Alphavirus* de la familia Togaviridae, provoca una enfermedad febril, similar a la fiebre de Dengue[14]. Dado que tienen períodos de incubación similares (2-12 días) y signos y síntomas similares suele confundirse con la infección por el virus del Dengue. Sin embargo, el virus de Chikungunya no suele presentar manifestaciones hemorrágicas, aunque provoca manifestaciones articulares muy evidentes, en ocasiones intensas y debilitantes, que pueden persistir durante meses[14]. El nombre de Chikungunya proviene de lengua Bantú, y quiere decir "el hombre que camina encorvado", ilustrando las manifestaciones articulares de esta enfermedad[14].

El virus del Chikungunya se transmite por mosquitos, básicamente *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*; de todas formas, en algunas áreas, puede existir transmisión por *Culex, Mansonia, y Anopheles*[14].

Riesgo de introducción de Dengue y Chikungunya en Europa

Tanto el virus del Dengue como el del Chikungunya se transmiten por mosquitos, principalmente *Aedes aegypi* y *Aedes albopictus*. *Aedes albopictus* está actualmente presente en la cuenca mediterránea (se trata del denominado "mosquito tigre"), con lo cual existe el riesgo de introducción de estas enfermedades en nuestro medio[7]. En verano del 2007 se describió un brote de infección por Chikungunya en una zona de Italia en la que el vector está presente, y se describieron 247 casos de transmisión autóctona[14,15].

Aedes albopictus está expandiendo su presencia de forma gradual en Europa, dando paso a la posibilidad de nuevos brotes autóctonos de estas enfermedades en la cuenca mediterránea (Figura 3).

Además del reto diagnóstico y terapéutico que estas infecciones presentan en el paciente febril, existe el riesgo de introducción y transmisión autóctona de estas enfermedades en Europa y en Estados Unidos, donde este vector está ya establecido.

Bibliografía

1. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, Von Sonnenburg F. Spectrum of Disease and Relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006;354:119-30.
2. Steffen R, deBernardis C, Baños A. Travel epidemiology /a global perspective. *Int J Antimicrob* 2003;21:89-95.
3. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, Von Sonnenburg S. Fever in Returned Travelers: Results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2007;44:1560-8.
4. Hill DR, Ericson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE. The Practice of Travel Medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1499-539.
5. Meltzer E, Schwartz E. A travel medicine view of dengue and dengue hemorrhagic fever. *Travel Med Infect Dis* 2009;7:278-83.
6. Halstead SB. Dengue. *Lancet* 2007;370:1644-52.
7. Wichmann O, Gascon J, Schunk M, Puente S, Siikamaki H, Gjørup I, *et al.* Severe Dengue Virus Infection in Travelers: Risk Factors and Laboratory Indicators. *J Infect Dis* 2007;195:1089-96.
8. Giménez N, Barahona M, Casasa A, Domingo A, Gavagnach M, Martí C. Llegada de *Aedes albopictus* a España, un nuevo reto para la salud pública. *Gac Sanit* 2007;21:25-8.
9. Muñoz J, Puente S, López-Vélez R, Domingo C, Ruiz J, Ramírez G, Navarro M, de Orye F, Sanz S, Rivas P, Turrientes MC, Tenorio A, Gascon J. Clinical and epidemiological features of imported dengue in Spain. *Med Clin (Barc)* 2008;131:18-21.
10. WHO/TDR Guidelines 2009. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control.
11. Bandyopadhyay S, Lum LC, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health*. 2006;11:1238-55.
12. Pinazo MJ, Muñoz J, Betica L, Maretic T, Zekan S, Avsic-Zupanc T, Sequeira E, Trilla A, Gascon J. Imported dengue hemorrhagic fever, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1329-30.
13. Marano C, Freedman DO. Global health surveillance and travelers' health. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:423-9.
14. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, Burchard GD, Löscher T. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis* 2007;1;45:e1-4.
15. Bohigas PA, Santos-O'Connor F, Coulombier D. Epidemic intelligence and travel-related diseases: ECDC experience and further developments. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:734-9.

Interactivo de casos clínicos

Moderador:
Jordi Gómez i Prat
UMTSID, Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional Drasanes

Histoplasmosis diseminada en paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH)

Rodríguez Guardado A[1], Asensi Álvarez V[1], Álvarez M[2], Pérez F[2], Cartón Sánchez JA[1]

[1]Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. [2]Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Central de Asturias.
E-mail: azucenarodriguez@telecable.es

Introducción: La histoplasmosis es producida por el *Histoplasma capsulatum,* un hongo dimórfico que se adquiere por inhalación de las esporas que se encuentran en suelos húmedos contaminados con excretas de pájaros y murciélagos. La histoplasmosis diseminada asociada a SIDA ocurre aproximadamente en un 5% asociada a inmunodepresión severa.

Caso clínico: Paciente procedente de Brasil, residente en España desde hace 18 meses que ingresa por cuadro de síndrome febril de origen no filiado. Diagnosticada de infección por el VIH en Brasil 7 años antes sin tratamiento antirretroviral hasta el momento. No otros antecedentes de interés. Ingresa por cuadro de un mes de evolución de astenia, anorexia y adelgazamiento de 5 Kg. de peso acompañados en la ultima semana de fiebre de hasta 40ºC sin otra clínica acompañante. A la exploración física destacaba Tª 39,2C, T.A: 90/40. Caquexia. Adenopatías subcentimétricas látero-cervicales bilaterales. ACP: normal. Abdomen: sin masas ni organomegalias. Esls: normales. Analítica al ingreso: Hemograma: Hb: 8 gr/dl, leucocitos: 4.100 células/mm3, plaquetas: 146.000 mm. Bioquímica completa incluidas pruebas de función hepática normales. Serología para el VIH positiva confirmada por Western-Blot. La paciente tenia una carga viral del VIH de 5.283.773 copias de RNA/ml y 11 linfocitos una CD4+/mcl. La serología de VHB, VHC, lues, leishmania fue negativa. El CMV fue negativo tanto por determinación de antigenemia como por PCR al igual que el parvovirus. La radiología de tórax fue normal y una tomografía computadorizada mostró hepatomegalia hasta cresta iliaca con múltiples adenopatías retroperitoneales, paraaórticas, y mesentéricas de hasta 13 mm. No esplenomegalia. En el 10º día de ingreso se realizo una biopsia de medula ósea que demostró la presencia de granulomas incompletos por lo que se inicio la búsqueda de mico bacterias en esputo, heces, hemocultivos en medio de isolator y medula ósea que resultaron negativos. Se realizó un hemocultivo en medio de isolator para hongos en el que se aisló un *Histoplasma capsulatum.* La serología de histoplasma fue negativa. Pese a la instauración de tratamiento con anfotericina B intravenosa junto con efavirenz, lamivudina y didanosina la paciente evoluciono a una pancitopenia progresiva junto con fracaso multiorgánico acompañado de alteraciones de las pruebas de función hepática y renal que condujo al fallecimiento de la paciente a los 5 días de instaurado el mismo.

Conclusiones: La histoplasmosis diseminada puede aparecer en pacientes con infección por el VIH procedentes de zona endémica asociada a estados de inmunodepresión grave. Es necesaria incluirla en los protocolos de fiebre de origen desconocido en aquellos pacientes con estadios avanzados de la enfermedad procedentes de zona endémica, lo que permitiría un diagnostico y tratamiento más precoces.

Camerunés con picores y eosinofilia del 45%

Flor A, Roch A, Estivill MD

Hospital Fundació Althaia Manresa
E-mail: aflor@althaia.cat

Introducción: La oncocercosis es una filariasis cutánea responsable de intensa eosinofília debida a *Onchocerca volvulus*. Es transmitido por la picadura de un simúlido (Figura 1). La distribución geográfica es en África subsahariana y focos aislados en Sudamérica (Figura 2). Los parásitos adultos persisten en nódulos subcutáneos (oncocercomas) desde donde liberan microfilarias responsables de picor y eosinofilia. Las presentaciones clínicas más frecuentes son urticaria, eosinofilia, picor, afectación ocular y ceguera.

Material y métodos/caso clínico: Paciente natural de Camerún, de 35 años de edad, residente en España desde hace 2 años, derivado desde primaria por picores de 1 año de evolución y detección de eosinofilia del 45% en sangre periférica. Exploración física cardiopulmonar, abdominal normal, sin adenopatías ni muguet, con lesiones de rascado generalizadas. Analítica: eosinofilia del 45% (4600 eosinófilos absolutos) sin alteraciones en frotis hematológico, sin anemia ni alteraciones plaquetares, con resto de bioquímica normal. Radiografía de tórax normal. Mantoux negativo, ag de s HB negativo, anticore Hb positivo, VHC negativo, serología HIV negativa, serología luética negativa, antígeno de malaria, frotis de extensión y gota gruesa negativas para malaria. Exploración oftalmológica normal. Se practica prueba que resulta diagnóstica.

Resultados: Búsqueda diurna de filarias en sangre negativa, pellizco cutáneo positivo para *Onchocerca volvulus* (Figura 3).

Se administra tratamiento con ivermectina 150 microgramos/kg en dosis única y doxiciclina 100 mg/12 h durante 6 semanas. A la semana presenta linfedema en extremidad inferior izquierda y adenopatías inguinales bilaterales. Se añade transitoriamente corticoides con mejoría sintomática. Posteriormente recibe tandas de ivermectina y doxicilina cada 6 meses con mejora.

Conclusiones: Ante eosinofilia importante en paciente africano de zona endémica, tras búsqueda de parásitos en heces negativos, es rentable la búsqueda de filariasis en sangre (buscando *Loa loa* y *Mansonella perstans*) y pellizco cutáneo para descarte de filariasis cutáneas, sobretodo O. volvulus, pero también *M. streptocerca.*

Figura 1. Simúlido vector: simulium damnosum. WHO/TDR/Stammers

Figura 2. Mapa WHO de distribución de onchocercosis.

Figura 3. Pellizco cutáneo diagnóstico

Abscesos hepáticos múltiples

Font B[1], Navarro M[1], Granados A[1], Amador MA[2], Hermoso J[2]

[1]Unitat d'atenció al viatger. Servei de Malalties Infeccioses. [2]Servei de Cirurgia. Consorci Sanitari Parc Tauli. Sabadell.
E-mail: bfont@tauli.cat

Caso clínico

Paciente colombiano de 23 años que reside en España desde hace 2 años. Trabaja en la construcción. Sin antecedentes patológicos de interés. Fumador 1 paq/día. Enolismo importante hasta hace 6 m.

Relata que desde hace unos 2 meses tiene tos y desde 2 semanas fiebre (39-40º) intermitente sin escalofríos ni tiritonas. Acude a urgencias por dolor abdominal tipo quemazón a nivel epigastrio de 3-4 días de evolución y vómitos biliosos. Exploración: FC 90 TA 8/3 Tª 38ºC. Paciente con mal estado general, abdomen doloroso de forma difusa a la palpación. No peritonismo. Auscultación cardiorespiratoria normal.

Analítica: Leucocitos 18,06 x 10^9/L, Hematíes 5,02 x 10^12/L, Hemoglobina 136 g/L, Hto 42 L/L, VCM 83,5 fL, Plaquetas 295 x 10^9/L, neutrófilos 70%, Linfocitos 10, Eosinófilos 0,7 %, Basófilos 0,2 %, Monocitos 20 %, TP 1,18 ratio T.TP 1.4 ratio. Glucosa 114 mg/dL, Urea 22 mg/dL, Creatinina 1,03 mg/dL, Sodio 131 mEq/L, Potasio 4,7 mEq/L, AST 16 U/L, ALT 11 U/L, Amilasa 407 U/L, Lipasa 486 U/L. Ph 7,42, PCO2 38,5 mm Hg, Bic. actual 24,7 mmol/L, Exceso de base 1 mmol/L, Calcio 8,1 mg/dL, Bilirrubina total 0,9 mg/dL, Bilirrubina conjugada 0 ,4 mg/dL, Proteínas totales 69 g/L, Ácido láctico 7 mg/l. Serología VIH negativa.

Rx. Tórax: Sin alteraciones patológicas

Rx. Abdomen: Normal.

Se valora por el Servicio de cirugía y se solicita *TC abdomen* que muestra tres lesiones hepáticas hipodensas mal definidas de 1.9, 3.2 y 1.2 cm .Vesícula y vías biliares normales. Apéndice engrosado y con afectación de la grasa adyacente sugestivo de proceso inflamatorio agudo. Resto normal (Figura 1).

Se realizó apendicetomía: apéndice distal engrosado con alguna adherencia. Posteriormente se recibe AP: apendicitis aguda flemonosa.

A las 24 horas postoperatorias presenta mayor dolor abdominal difuso con distensión, defensa, vómitos biliosos y leucocitosis a pesar del tratamiento con piperacilina-tazobactam instaurado desde el ingreso. La RNM muestra aumento del tamaño de los abscesos (4, 3.5 y 6 cm). Se realiza punción- aspiración que da salida a un líquido hemorrágico-purulento (cultivo negativo). A las 48 h se coloca drenaje percutáneo.

A las 76 h el paciente sigue con importante afectación de su estado general, disnea, ictericia, taquipnea, anasarca, distensión abdominal, edema abdominal, escrotal y de EEII, coagulopatía, datos de insuficiencia renal y hepática leve-moderada, acidosis metabólica con lactatos normales. Una nueva TAC abdominal, muestra un mayor crecimiento de los abscesos (8, 9 y 14 cm). Se cambia el tratamiento a ceftriaxona y metronidazol ante la sospecha de amebiasis hepática. La evolución fue progresivamente favorable. Serología VIH: negativa. Ac. anti-Entameba >1/10240.

Comentario: Presentamos un paciente con abscesos hepáticos amebianos complicados con compresión de la vena cava inferior. Afectación hepático-renal asociada.

Un alto grado de sospecha, especialmente en pacientes procedentes de zonas con mayor incidencia de amebiasis, es fundamental para aplicar un tratamiento empírico "eficaz".

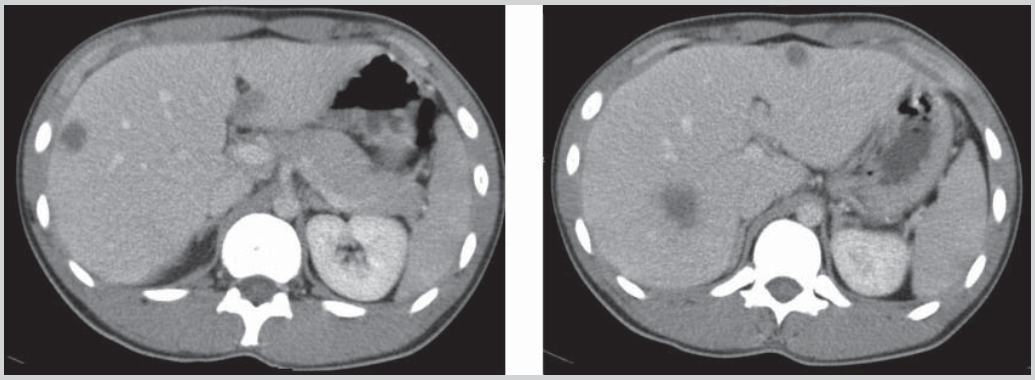

Figura 1.

Viajero con urticaria febril tras estancia en Malí

Cañas García-Otero E[1], Haro González JL[1], Ruiz Pérez de Pipaón M[2], de Toro Crespo M[2].

[1]Consulta de Salud Internacional, Servicio de Enfermedades Infecciosas. [2]Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
E-mail: eliascanas@gmail.com

Antecedentes personales: Varón español de 43 años, con neumotórax espontáneo intervenido y hepatitis C crónica curada con interferón. Múltiples viajes intercontinentales previos, sin problemas de salud aparentes: Marruecos, Turquía (2005), Patagonia (2005), Gambia (2006, vacunación de fiebre amarilla, no profilaxis antipalúdica). Dos viajes a Malí de 1 mes: noviembre 2006 (vacunación de hepatitis A, tifoidea, Td y cólera; profilaxis con atavacuona-proguanil) y septiembre 2007 (con su pareja; no vacunaciones; profilaxis con doxiciclina; consumo de agua no potabilizada y baños en el río Níger y en las cataratas del país Dogón a mediados del viaje).

Motivo de consulta: Fiebre elevada intermitente (hasta 39ºC) de 12 días sin focalidad, de inicio al final del viaje, con escalofrios, tiritonas, artromialgias, cefalea, postración y sudoración importante tras antitérmicos. Su pareja había comenzado con un cuadro similar menos intenso 48 horas antes y ambos continuaban profilaxis con doxiciclina. Retrospectivamente referían prurito generalizado de horas de duración autolimitado y sin lesiones cutáneas tras bañarse en las cataratas del país Dogón.

Exploración: afebril; TA 110/70 mm Hg, peso 68 kgs (habitual); cicatriz de toracotomía derecha; ausencia de lesiones cutáneas, hepatoesplenomegalia u otros hallazgos relevantes.

Pruebas complementarias iniciales: *Analítica:* 7.200 leucocitos/µL (600 eosinófilos, 8%), Hb 14,4 g/dL; 179.000 plaquetas; GPT: 48 UI/L; GOT 24 UI/L, FA 153 UI/L. *Fueron normales o negativos:* bilirrubina, coagulación, glucemia, función renal, iones, proteinograma, elemental de orina, radiografía de tórax, hemocultivos y estudio de parásitos en sangre (en 2 ocasiones, con fiebre), Rosa de Bengala, urocultivo, coprocultivo y parásitos en heces y orina (3 días alternos).

Evolución inicial: Actitud inicialmente expectante. A los 17 días del regreso (7 de la primera consulta), aparición de urticaria generalizada (de predominio en espalda, nalgas y flancos) de 24 horas de evolución con persistencia de la fiebre y postración, sin deterioro hemodinámico ni neurológico y sin afectación de mucosas, broncoespasmo, adenopatías ni hepatoesplenomegalia. Analítica urgente: 700 eosinófilos/µL (12,2%), IgE 24 UI/mL, GPT 42 UI/L, PCR 36 mg/L, VSG 12 mm.

Tratamiento empírico y evolución posterior: Ante la sospecha de esquistosomosis aguda (síndrome de Katayama), se instauró *prazicuantel* (20 mg vo/kg/8 horas, 3 días) y antihistamínicos, con desaparición de los síntomas y de la eosinofilia (400/uL, 4,7%). La serología inicial de *Schistosoma spp* fue negativa, positivizándose 3 meses más tarde. El resto del estudio fue negativo. Un año después permanece asintomático, sin eosinofilia y con estudio parasitológico (3, 6 y 12 meses) de heces y orina negativos.

Su pareja de viaje (viajaron juntos a Gambia en 2006 y a Mali en 2007) presentó, a los 15 días del viaje, un cuadro autolimitado fiebre y eosinofilia discreta (600/µL, 11,3%), sin urticaria y con serología inicial de Schistosoma spp negativa. 6 meses más tarde se le practicó una colonoscopia completa con ileoscopia por aumento de su estreñimiento habitual y rectorragias. En recto y sigma distal existían múltiples lesiones mucosas sobreelevadas y muy friables que alternaban con áreas deprimidas y ulceradas, secundarias a granulomas a cuerpo extraño por huevos de Shistosoma spp en lámina propia y epitelio. En ese momento la pareja presentaba 400 eosinófilos/µL (7%), anemia (Hb 10,6 g/dL, ferritina 8 µg/L), microhematuria y leucocituria, huevos de Schistosoma haematobium en heces y orina (más abundantes en orina, con test de viabilidad del miracidio positivo) y una segunda serologia de Schistosoma spp positiva. Recibió prazicuantel (dosis única de 60 mg/kg en 2 tomas), con desaparición de la rectorragia y eosinofilia (200/uL, 3,4%), negativización parasitológica de heces y orina, y remisión completa de la inflamación intestinal en una colonoscopia 3 meses más tarde. Ante los hallazgos de su pareja, el paciente se retrató con una dosis única de 60 mg/kg de prazicuantel a los 6 meses del cuadro inicial.

Diagnósticos finales: Esquistosomosis aguda (síndrome de Katayama). Esquistosomosis intestinal y urinaria por *Schistosoma haematobium* (pareja, 6 meses después).

Bibliografía recomendada

- Bou A, Gascón J, Eugenia Valls M, Corachán M. Katayama fever in Spanish tourists: analysis of 25 cases. *Med Clin (Barc)* 2001;116(6):220-2.
- Corachan M, Ruiz L, Valls ME, Gascon J. Schistosomiasis and the Dogon country (Mali). *Am J Trop Med Hyg* 1992;47(1):6-9.
- Visser LG, Polderman AM, Stuiver PC. Outbreak of schistosomiasis among travelers returning from Mali, West Africa. *Clin Infect Dis.* 1995;20(2):280-5.
- Doherty JF, Moody AH, Wright SG. Katayama fever: an acute manifestation of schistosomiasis. *BMJ* 1996;313(7064):1071-2.
- Ross AG, Vickers D, Olds GR, Shah SM, McManus DP. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7(3):218-24.
- Bottieau E, Clerinx J, de Vega MR, Van den Enden E, Colebunders R, Van Esbroeck M, Vervoort T, Van Gompel A, Van den Ende J. Imported Katayama fever: clinical and biological features at presentation and during treatment. *J Infect* 2006;52(5):339-45. *Epub* 2005 Sep 19.
- Bierman WF, Wetsteyn JC, van Gool T. Presentation and diagnosis of imported schistosomiasis: relevance of eosinophilia, microscopy for ova, and serology. *J Travel Med* 2005;12(1):9-13.
- Harries AD, Fryatt R, Walker J, Chiodini PL, Bryceson AD. Schistosomiasis in expatriates returning to Britain from the tropics: a controlled study. *Lancet*. 1986;1(8472):86-8.
- Blanchard TJ. Schistosomiasis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2004;2:5-11.
- Ross AG, Bartley PB, Sleigh AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, McManus DP. Schistosomiasis. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1212-20.
- Grobusch MP, Mühlberger N, Jelinek T, Bisoffi Z, Corachán M, Harms G, Matteelli A, Fry G, Hatz C, Gjørup I, Schmid ML, Knobloch J, Puente S, Bronner U, Kapaun A, Clerinx J, Nielsen LN, Fleischer K, Beran J, da Cunha S, Schulze M, Myrvang B, Hellgren U. Imported schistosomiasis in Europe: sentinel surveillance data from TropNetEurop. *J Travel Med.* 2003;10(3):164-9.
- Roca C, Balanzó X, Gascón J, Fernández-Roure JL, Vinuesa T, Valls ME, Sauca G, Corachán M. Comparative, clinico-epidemiologic study of Schistosoma mansoni infections in travellers and immigrants in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(3):219-23. Epub 2002 Mar 19.
- Corachan M. Schistosomiasis and international travel. *Clin Infect Dis*. 2002;35(4):446-50. Epub 2002 Jul 19.
- Corachán M, Almeda J, Vinuesa T, Valls ME, Mejías T, Jou P, Biarnés C, Pous E, Vilana R, Gascón J. Schistosomiasis imported by Spanish travelers: clinico-epidemiologic study of 80 cases. *Med Clin (Barc)*. 1997;108(19):721-5.
- Wichmann D, Panning M, Quack T, Kramme S, Burchard GD, Grevelding C, Drosten C. Diagnosing schistosomiasis by detection of cell-free parasite DNA in human plasma. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(4):e422. Epub 2009 Apr 21.
- Leshem E, Maor Y, Meltzer E, Assous M, Schwartz E. Acute schistosomiasis outbreak: clinical features and economic impact. *Clin Infect Dis* 2008;47(12):1499-506.

- Elcuaz R, Armas M, Ramírez M, Noguera FJ, Bolaños M, Quiñones I, Lafarga B. Outbreak of schistosomiasis in a group a travellers returning from Burkina Faso. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16(8):367-9.
- Meltzer E, Artom G, Marva E, Assous MV, Rahav G, Schwartzt E. Schistosomiasis among travelers: new aspects of an old disease. *Emerg Infect Dis* 2006;12(11):1696-700.
- Schwartz E, Kozarsky P, Wilson M, Cetron M. Schistosome infection among river rafters on Omo River, Ethiopia. *J Travel Med.* 2005;12(1):3-8.
- Doenhoff MJ, Cioli D, Utzinger J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(6):659-67.
- Pardo J, Arellano JL, López-Vélez R, Carranza C, Cordero M, Muro A. Application of an ELISA test using Schistosoma bovis adult worm antigens in travellers and immigrants from a schistosomiasis endemic area and its correlation with clinical findings. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(5):435-40.
- Pardo J, Carranza C, Turrientes MC, Pérez Arellano JL, López Vélez R, Ramajo V, Muro A. Utility of Schistosoma bovis adult worm antigens for diagnosis of human schistosomiasis by enzyme-linked immunosorbent assay and electro-immunotransfer blot techniques. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11(6):1165-70.
- Sandoval N, Siles-Lucas M, Pérez-Arellano JL, Carranza C, Puente S, López-Abán J, Muro A. A new PCR-based approach for the specific amplification of DNA from different Schistosoma species applicable to human urine samples. *Parasitology* 2006;133(Pt 5):581-7. *Epub* 2006 Jul 12.

Varón de 17 años de Guinea Ecuatorial con adenomegalias generalizada y fiebre episódica

Abril V, Segarra P, García M.

Sección de Salud Internacional y Consejo al Viajero. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia
E-mail: magdala_rod@yahoo.es

Caso clínico: Paciente varón de 17 años, remitido por su Médico de Atención Primaria al Servicio de Urgencias de nuestro Hospital, 5 días después de su llegada a España, al referir la presencia de adenomegalias generalizadas desde hace meses y fiebre episódica en ese período. Natural de Guinea Ecuatorial (Mbini) (Figura 1). Ingresa en Oncología por sospecha de síndrome linfoproliferativo, trasladándose al día siguiente a nuestra Unidad al objetivar la positividad del examen de gota gruesa en el cual se observan escasas formas de *Plasmodium falciparum*. Se trató con doxiciclina + sulfato de quinina con buena tolerancia y control parasitológico posterior negativo.

En el examen físico se aprecian adenopatías gomosas de 2-3 cm. laterocervicales, axilares, inguinales, epitrocleares y submaxilares, bilaterales y simétricas, así como lesiones cutáneas de rascado en la región lumbar.

Los datos de laboratorio más relevantes muestran: hemogobina, 11,3 gr/dl; volumen corpuscular medio, 75.8 fl; amplitud de distribución de los eritrocitos, 15.8%; anisocitosis; dianocitosis; leucocitos, 9.100 / ml (neutrofilos, 41.6%; eosinofilos, 19.9%), plaquetas 320.000/ml; velocidad de sedimentación globular, 120 mm/1ªh; índice de Quick ,70%; tiempo de tromboplastina parcial activado, 38.6 seg; fibrinógeno, 426; IgG 4.260 mg/dl; IgM, 739 mg/dl; IgA, 496 mg/dl. El estudio de filarias en sangre y piel fue negativo. La serología de VIH fue negativa.

Una tomografía axial computerizada confirma la presencia de adenomegalias en los territorios descritos así como hepatoesplenemegalia homogénea con diámetro cefalocaudal esplénico de 15 cm, sin otros hallazgos significativos.

Dos biopsias exeréticas ganglionares en distintas localizaciones (laterocervicales y sobre la parrilla costal), tan sólo mostraron una linfadenitis reactiva con hiperplasia folicular, diagnóstico histológico que fue confirmado mediante inmunohistoquimia. El estudio de micobacterias en tejido ganglionar fue negativo.

Se solicitaron al Instituto de Salud Carlos III de Majadahonda serología de la enfermedad del sueño *(T brucei)* Ac. IFI IgG y PCR en plasma, resultando ambas determinaciones positivas.

Ante estos hallazgos se realizó una punción lumbar, obteniendo un líquido cefalorraquídeo claro, con presión normal, cuyo análisis citobioquímico mostró: 260 células (96% hematíes, 4% linfocitos), proteínas 29.6 mg/dl, Pandy negativo y glucosa 55 mg/dl (glucemia 72 mg/dl). En la visión

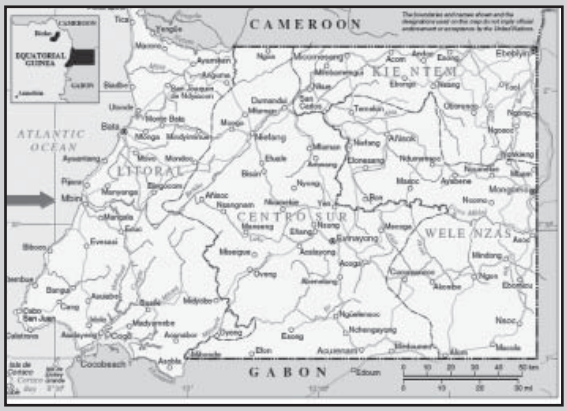

Figura 1. Mapa de Guinea Ecuatorial (Mbini)

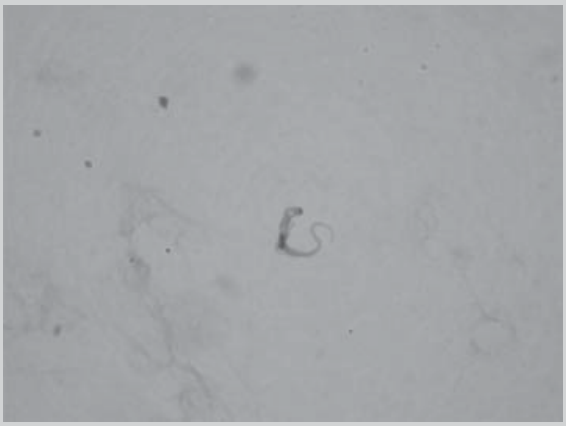

Figura 2. Trypanosoma brucei en líquido cefalorraquídeo

directa se observaron escasísimos tripomastigotes de *Trypanosoma brucei* (Figura 2). La reacción en cadena de la polimerasa de *Trypanosoma brucei* en líquido cefalorraquídeo y tejido ganglionar fue positiva.

Se solicitó Eflornitina a través de la Organización Mundial de la Salud, y el paciente completó dicho tratamiento durante 14 días con perfecta tolerancia.

En la actualidad, el paciente se encuentra asintomático, habiendo desaparecido las adenomegalias y normalizándose la hemoglobina y los reactantes de fase aguda. Una 2ª determinación de PCR en LCR realizada 3 meses después resultó negativa.

Diagnóstico final: Tripanosomiasis africana gambiense, con afectación del sistema nervioso central.

Fiebre y erupción cutánea en viajera a Senegal

Pou D, Pece M, Treviño B, Serre N, Coma N.

Unitat Medicina Tropical i Salut Internacional Drassanes. Institut català de la Salut, SAP Suport al Diagnòstic i al Tractament
E-mail: dpou.bcn.ics@gencat.cat

Caso clínico: Mujer de 65 años sin AP de interés, de nacionalidad española, misionera, que acude a nuestro centro por fiebre de 12 días de evolución tras viaje a Senegal. Explica haber regresado hace 20 días de un viaje de 15 días a Senegal para supervisión de los proyectos de su comunidad. No visita pre-viaje. Durante el viaje buena higiene agua y alimentos, no baños en agua dulce, uso irregular de mosquitera y no realización de quimioprofilaxis anti-palúdica. En Senegal presentó cuadro respiratorio de vías altas sin sensación distérmica que se autolimitó y molestias oculares en ojo izquierdo que trató con Tobramicina oftálmica. A los 15 días post-viaje inició fiebre de 38-39ºC termometrada, de 12 días de evolución hasta el momento de la visita, 5 días antes de acudir a nuestro centro explica aparición de erupción cutánea generalizada acompañada de sudoración profusa.

A la llegada a nuestro centro se objetiva la persistencia del rash cutáneo maculopapuloso en tronco y extremidades, respetando palmas y plantas, al retirar las gafas de la paciente se observa lesión escarificada en lagrimal izquierdo. El resto de la exploración es anodina. Refiere tratamiento por propia iniciativa desde hace 5 días con Cefuroxima v.o, Ibuprofeno, Omeprazol y Tobramicina oftálmica.

Se realiza QBC que es negativo y se cursan hemocultivos. La radiografía de tórax muestra cardiomegalia. Tira de orina con glucosuria leve sin cuerpos cetónicos. Hemograma y bioquímica urgente: VSG 78 mm, Hto 38,2%, Hb 12,6 g/dl, leucos 8900 10 E9/L (N28%, L58,5%, M11,4%), plaquetas 178 10 E9/L, Gluc 126 mg/dl, AST 269 U/L, ALT 250 U/L.

Se solicitan serologías de Dengue, Chikungunya, *Rickettsia conorii,* brucellosis, *B. burgdorferi, C. burnetti, S. typhi,* Lues, CMV, hepatitis víricas, VEB y Parvovirus B19. Se realiza examen coproparasitológico que es negativo.

Al re-interrogar a la paciente explica que la lesión del ojo izquierdo se pudo iniciar con la picadura de un insecto durante la noche, que no pudo identificar. En espera de los resultados se inicia tratamiento empírico con Doxiciclina 100mg/12 horas con gran mejoría de la paciente, a los cinco días de iniciar el tratamiento desaparición completa del rash y de la fiebre, a los 16 días desaparición de la lesión del ojo. Se continúa el tratamiento hasta completar los 21 días.

En la segunda analítica: VSG de 42 mm, Hto 42%, Hb 13 g/dl, leucos 7300 10 E9/L (N56,9%, L35,1%, M 6%, Eos1,5%) plaquetas 275 10 E9/L, glucosa 105 mg/dl, AST 22 U/L, ALT 21 U/L, GGT 75 U/L. Los hemocultivos fueron negativos. Las serologías a Dengue, *Chikungunya, Rickettsia conorii, brucellosis, B. burgdorferi, C. burnetti, S. typhi,* Lues, CMV, hepatitis víricas, VEB y Parvovirus B19 fueron también negativas.

Finalmente se confirma el diagnóstico de Borreliosis mediante serología POSITIVA a *Borrelia burgdorferi* y confirmación por Western Blot. Vía probable de inoculación de la Borrelia: a través de picadura de garrapata en zona próxima al lagrimal.

Enf Emerg 2010;12(Supl 2):96-97

Información de las secciones

1. Los trabajos se remitirán por triplicado a la Redacción de la *Revista Enfermedades Emergentes* a la siguiente dirección: Nexus médica Editores. Av. Maresme 44-46, 1º. 08918 Badalona (Barcelona) o por e-mail a redaccion@nexusmedica.com acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la Revista, con indicación expresa de tratarse de un trabajo original, no haber sido publicado excepto en forma de resumen y que sólo es enviado a Enfermedades Emergentes.
2. Los manuscritos serán revisados anónimamente por dos expertos en el tema tratado. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos que no juzgue apropiados, así como de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original. La *Revista Enfermedades Emergentes*, no acepta la responsabilidad de afirmaciones realizadas por los autores.

Descripción de las secciones

Originales

Manuscritos escritos en español o en inglés, que tengan forma de trabajo científico y recojan los siguientes apartados: resumen y palabras clave en castellano e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión y referencias bibliográficas. La extensión puede variar entre 10 y 15 páginas DIN A4 mecanografiadas a doble espacio.

Revisiones

Análisis crítico de las publicaciones relacionadas con un tema relevante y de interés, que permita obtener conclusiones racionales y válidas. La extensión suele ser la misma que en los originales.

Comunicaciones

Artículos breves de opinión o de comunicación de resultados obtenidos de una investigación científica. La extensión puede variar de 4 a 8 páginas mecanografiadas a doble espacio.

Cartas al Director

Esta sección incluirá observaciones científicas sobre enfermedades emergentes, así como el planteamiento de dudas o controversias relacionadas con artículos publicados recientemente. En este último caso, para su aceptación, las cartas deben recibirse antes de los 2 meses de publicado el artículo al que hacen referencia. Las cartas serán enviadas al autor responsable del artículo citado para su posible respuesta. No deberán tener una extensión superior a dos hojas y un máximo de 5 citas bibliográficas.

Información

Sobre todo tipo de reuniones científicas relacionadas con el ámbito de las enfermedades emergentes. Recensiones o críticas de libros.

Presentación de manuscritos

Los manuscritos deberán presentarse mecanografiados a doble espacio por un sola cara, en papel tamaño DIN A4 (210 x 297 mm), con márgenes de al menos 25 mm. La numeración debe comenzar por la página del título, página del resumen y palabras clave, texto, agradecimientos, citas bibliográficas, tablas y/o figuras (una página por cada una de ellas) y leyendas.
Siempre que sea posible, deberá adjuntarse a la versión definitiva del manuscrito una copia informática en disquet, indicando el nombre del archivo y el tipo y versión del tratamiento de textos utilizado.

Página de título

Debe contener:
1. El título (conciso e informativo) en castellano e inglés.
2. Nombre y primer apellido de los autores.
3. Nombre del (los) departamento (s) y la (s) institución (es) a la (s) que el trabajo debe ser atribuido.
4. Nombre y dirección del responsable de la correspondencia y del autor al cual deben enviarse los ejemplares del número que publica su artículo.

Página del resumen y palabras clave

La segunda página contendrá un resumen de una extensión máxima de 200 palabras. El resumen se dividirá en cuatro apartados llamados Fundamentos, Métodos, Resultados y Conclusiones. Estos deberán describir brevemente, respectivamente, el problema que ha motivado el estudio y los objetivos, cómo ha sido realizado, los resultados más relevantes obtenidos y las conclusiones de los autores respecto los resultados. A continuación del resumen deben incluirse de tres a seis palabras clave. Tanto el resumen como las palabras clave deben presentarse en castellano y en inglés.

Texto

Como se ha citado anteriormente, los originales deberán contener los siguientes apartados: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión. En el

caso de las Cartas al Director no deberá incluirse el título de los apartados. En el caso de artículos de opinión o de revisión, podrán figurar apartados diferentes a los mencionados.

Introducción

Será lo más breve posible. Debe proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. Citar sólo aquellas referencias estrictamente necesarias.

Material y Métodos

En este apartado se indica el centro donde se ha realizado la investigación, el tiempo que ha durado, así como una descripción de los métodos con suficiente concreción como para permitir reproducir el estudio a otros investigadores.

Resultados

Deben presentarse de forma lógica en el texto. Relatarán las observaciones efectuadas con el material y métodos empleados. Pueden publicarse en forma de tablas o figuras sin repetir datos en el texto.

Discusión

En este apartado los autores intentan ofrecer sus propias opiniones sobre el tema de investigación. No deben repetirse los resultados del apartado anterior. La discusión debe basarse en los resultados del trabajo; deben evitarse conclusiones que no estén apoyadas por los resultados obtenidos.

Agradecimientos

Si se considera necesario se citará a personas o instituciones que hayan contribuido o colaborado substancialmente a la realización del trabajo

Citas bibliográficas

Se presentarán según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado. Deben evitarse como referencias bibliográficas los abstracts y las "comunicaciones personales". Pueden ser citados aquellos manuscritos aceptados pero no publicados, citando el nombre de la revista seguido de "en prensa" entre paréntesis. La información de manuscritos enviados a una revista pero aún no aceptados, pueden citarse como "observaciones no publicadas". Las citas bibliográficas deben ser verificadas por los autores en los artículos originales.

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en los índices internacionales.

Ejemplo de bibliografía citada correctamente:

Revistas

1. Artículo estándar: Relacionar todos los autores si son seis o menos; si son siete o más, relacionar sólo los tres primeros añadiendo la expresión et al. Potrin AV, Syndulko K, Tourtellotte WW, *et al.* Preventing Emerging Infectious Diseases. *MMWR* 1998;47:1-14.
2. Artículo publicado por una Corporación (autor no especificado): Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. Pneumococcal vaccine. *Ann Intern Med* 1986; 104:118-20.
3. Sin autor (Anónimo): Anónimo. Hospitalization for unexplained illnesses among U.S. veterans. *Emerg Infect* Dis 1998;4:211-9.

Libros y otras monografías

4. Autor(es): Walshe TM. Manual of clinical problems in geriatrics. Boston: Little Brown, 1984.
5. Autor corporativo: Executive Board of ACOG. Mammography Statement. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologist, 1979.
6. Editor(es) o director(es) de edición como autor(es) Rhodes AJ. Van Rooyen CE/eds. Texbook of virology: for students and practitioners of medicine and other health sciences – 5ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1968.
7. Capítulo de un libro: King TE, Schwartz MI. Pulmonary function and disease in the elderly. En: Schrier RW (ed). Clinical Internal Medicine in the Aged. Philadelphia: WB Saunders Co, 1982:328-445.

Figuras y tablas

Se entenderán como figuras las fotografías y las gráficas o esquemas. Irán numeradas de manera correlativa y en conjunto como figuras. Las tablas se presentarán en hojas aparte que incluirán:

a. Numeración en números arábigos.
b. Enunciado o título correspondiente.
c. Una sola tabla por hoja. Las siglas y abreviaturas se acompañan siempre de una nota explicativa al pie.

Es importante adjuntar una copia informática en disquet, indicando el programa utilizado.

Aceptación de manuscritos

El Comité de Redacción se reservará el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones y cambios de los mismos cuando lo considere necesario.

La Secretaría de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados y posteriormente se informará acerca de su aceptación.

Los autores recibirán posteriormente a su publicación 3 ejemplares del número en el que aparezca su trabajo.

Suscripciones 2010

Publicaciones trimestrales (4 números/años)
Tarifas: Individual: 53 euros (+ costes envío)
Institucional: 74 euros (+ costes envío)

Anales de Patología Vascular (4 números/año)
Enfermedades Emergentes (4 números/año)
Ginecología Clínica y Quirúrgica (4 números/año)
Ortodoncia Clínica (4 números/año)
Rev. Española de Nutrición Comunitaria (4 números/año)
Rev. Multidisciplinar de Gerontología (4 números/año)
Annals d'Oftalmologia *(en castellano)* (4 números/año)
Rev. El Peu *Col. Of. de Podólogos de Catalunya (en castellano)* (4 núm./año)
Dentum. Revista de materiales dentales (4 números/año)
Rev. Odontoestomatológica de Implantes (4 números/año)

Forma de pago

Marque con una "x" la forma de pago escogida

☒ **Sí**, deseo suscribirme a: .....

- ☐ por 54 euros* (individual) + 18 euros (costes de envío España)
- ☐ por 81 euros* (institucional) + 18 euros (costes de envío España)
- ☐ por 54 euros* + 95 euros (costes de envío Europa)
- ☐ por 81 euros* (instituciones) + 95 euros (costes de envío Europa)

*(suscripción por 1 año, 4 números)

☐ Adjunto TALÓN nº ..... a nombre de Nexus Médica Editores por ..... euros.

☐ DOMICILIACIÓN BANCARIA TITULAR.....

Banco	Oficina	Dígito control	Nº Cuenta o Libreta

Suscríbase por:

FAX: 932 136 672 - **TELÉFONO:** 934 593 492 / 935 510 260
CORREO: Nexus Médica Editores. Avda. Maresme 44-46 1º. 08918 Badalona (Barcelona)
E-MAIL: suscripciones@nexusmedica.com

Dirección de envío

Nombre.....

Institución/Empresa.....

Dirección ..... C.P .....Población .....

Provincia .....País .....

NIF/CIF .....Tel.....

Fax.....E-mail.....

Sus datos serán registrados en un fichero de NEXUS MÉDICA EDITORES S.L. ,Avda. Maresme 44-46 1º. 08918 Badalona (Barcelona), para gestionar la suscripción. Podrá recibir publicidad sobre otras revistas de NEXUS MÉDICA EDITORES, así como información de productos de terceras empresas que puedan ser de su interés profesional. Si no consiente el tratamiento de sus datos con fines publicitarios marque una cruz ☐. Usted consiente la cesión de sus datos a empresas editoriales del grupo editor con fines publicitarios y de prospección comercial, en caso contrario marque la casilla ☐. Podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición por escrito dirigiéndose a NEXUS MÉDICA EDITORES en la dirección indicada; Según lo establecido en la Ley Orgánica 15/99 del 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

Firma titular

Fecha

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO: 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Malarone Comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido de Malarone contiene: Atovaquona 250 mg. Hidrocloruro de proguanil 100 mg. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos recubiertos con película. Comprimidos de color rosa, redondos y biconvexos. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Malarone es una combinación a dosis fija de atovaquona e hidrocloruro de proguanil que actúa como un esquizonticida sanguíneo y que también presenta actividad frente a los esquizontes hepáticos del *Plasmodium falciparum*. Está indicado en: Profilaxis del paludismo por *Plasmodium falciparum*. Tratamiento del paludismo agudo, no complicado, por *Plasmodium falciparum*. Malarone es eficaz frente a *P. falciparum* sensibles y resistentes a fármacos antipaludicos por lo que está especialmente recomendado para la profilaxis y el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* donde el patógeno puede ser resistente a otros antipaludicos. Deberán tenerse en cuenta las directrices oficiales e información local sobre prevalencia de resistencias a fármacos antipaludicos. Normalmente las directrices oficiales incluirán las directrices de la OMS y las de las Autoridades Sanitarias. **4.2 Posología y forma de administración:** La dosis diaria debe ser ingerida con alimentos o con una bebida láctea (para asegurar la máxima absorción) a la misma hora cada día. Si los pacientes no pueden tolerar los alimentos, se deberá administrar Malarone igualmente, aunque la exposición sistémica a atovaquona se verá reducida. En el caso de que se produjeran vómitos durante la primera hora después de la administración, deberá volver a tomarse una nueva dosis. **PROFILAXIS:** La profilaxis debería: • iniciarse 24 o 48 horas antes de entrar en una zona geográfica donde el paludismo sea endémico • continuar durante el periodo de estancia, **el cual no debería exceder los 28 días:** • continuar diariamente hasta 7 días después de abandonar dicha zona. En residentes (personas parcialmente inmunizadas) de áreas endémicas, la seguridad y efectividad de Malarone ha sido establecida en estudios de hasta 12 semanas. **Posología en adultos:** Un comprimido diario de Malarone. Malarone Comprimidos no está recomendado en la profilaxis del paludismo en aquellas personas cuyo peso corporal sea inferior a 40 kg. **TRATAMIENTO: Posología en adultos:** Cuatro comprimidos de Malarone en una única toma, durante tres días consecutivos. **Posología en niños:** 11-20 kg de peso: Un comprimido diario durante tres días consecutivos. 21-30 kg de peso: Dos comprimidos en una única toma, durante tres días consecutivos. 31-40 kg de peso: Tres comprimidos en una única toma, durante tres días consecutivos. > 40 kg de peso: Mismo dosis que para adultos. **Posología en ancianos:** Un estudio farmacocinético indica que no es necesario realizar ajustes posológicos en pacientes ancianos. **Posología en caso de disfunción hepática:** Un estudio farmacocinético indica que no es necesario realizar ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Aunque no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se prevén precauciones especiales o ajuste de dosis. **Posología en caso de disfunción renal:** Los estudios farmacocinéticos sugieren que no es necesario realizar ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), siempre que sea posible, se recomienda la administración de un tratamiento alternativo a Malarone para el tratamiento del paludismo agudo por *P. falciparum* (ver sección 4.4). Para la profilaxis del paludismo por *P. falciparum* en pacientes con disfunción renal grave, ver sección 4.3. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a atovaquona o a hidrocloruro de proguanil o a alguno de los excipientes. Malarone está contraindicado para la profilaxis del paludismo por *P. falciparum* en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** No se ha establecido la seguridad y efectividad de Malarone para profilaxis del paludismo en pacientes con menos de 40 kg de peso. Las personas que toman Malarone para profilaxis o el tratamiento del paludismo deberán tomar una dosis repetida si se producen vómitos durante la primera hora tras la administración. En caso de diarrea debe continuarse con la dosificación normal. La absorción de atovaquona puede reducirse en pacientes con diarrea o vómitos, pero la diarrea y los vómitos no se asocian con una reducción de la eficacia en ensayos clínicos de Malarone para la profilaxis del paludismo. Sin embargo, al igual que con otros agentes antipaludicos, debe recomendarse a las personas con diarrea o vómitos que continúen ajustándose a las medidas de protección personal (repelentes, mosquiteros). En pacientes con paludismo agudo que presenten diarrea o vómitos, deben considerarse terapias alternativas. Si Malarone se emplea para tratar el paludismo en estos pacientes, la parasitemia deberá ser estrechamente controlada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Malarone en el tratamiento del paludismo en pacientes pediátricos con menos de 11 kg de peso. No se ha estudiado Malarone para el tratamiento de paludismo cerebral u otras manifestaciones graves de paludismo complicado que incluyan hiperparasitemia, edema pulmonar o fallo renal. Fueron comunes las recidivas parasitarias cuando se trató el paludismo por *P. vivax* con Malarone. Los viajeros expuestos nuevamente a *P. vivax* o *P. ovale*, así como aquellos que desarrollen paludismo por cualquiera de estos parásitos, necesitarán un tratamiento adicional con un fármaco que sea activo frente a los hipnozoitos. En caso de reactivación de infecciones debidas a *P. falciparum* tras el tratamiento con Malarone o el fracaso de la quimioprofilaxis, los pacientes deberán ser tratados con un esquizonticida sanguíneo diferente. La parasitemia debe ser estrechamente controlada en pacientes que reciban simultáneamente metoclopramida o tetraciclina (ver sección 4.5). No se recomienda la administración simultánea de Malarone y rifampicina o rifabutina (ver sección 4.5). En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), siempre que sea posible, se recomienda la administración de un tratamiento alternativo a Malarone para el tratamiento del paludismo agudo por *P. falciparum* (ver sección 4.2 y 4.3). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Proguanil puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina y otros anticoagulantes cesados en la cumarina. El mecanismo de esta potencial interacción farmacológica no ha sido determinado todavía. Se recomienda precaución al iniciar o retirar la profilaxis o el tratamiento del paludismo con atovaquona-proguanil en pacientes en tratamiento continuo con anticoagulantes basados en la cumarina. El tratamiento simultáneo con metoclopramida y tetraciclina se ha asociado con descensos importantes en las concentraciones plasmáticas de atovaquona (ver sección 4.4). La administración concomitante de atovaquona e indinavir resulta en una disminución en el C_{min} de indinavir (disminución del 23%, IC del 90% dentro del rango 8-35%). Debe tenerse precaución cuando se prescriba atovaquona con indinavir debido a la disminución de los niveles mínimos de indinavir. Se sabe que la administración junto con rifampicina o rifabutina reduce los niveles de atovaquona en aproximadamente un 50% y un 34% respectivamente (ver sección 4.4). Atovaquona tiene una tasa de unión a proteínas muy alta (>99%), pero no desplaza *in vitro* a otros fármacos con altas tasas de unión a proteínas, indicando que no es probable que se produzcan interacciones farmacológicas importantes debidas al desplazamiento del lugar de unión. **4.6 Embarazo y lactancia:** No se ha establecido la seguridad de atovaquona e hidrocloruro de proguanil cuando se administran conjuntamente en embarazadas y el riesgo potencial es desconocido. Estudios en animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad de la combinación. Los componentes individuales no han mostrado efectos sobre el parto ni el desarrollo pre- y postnatal. Se observó toxicidad materna en conejos preñados durante un estudio de teratogenicidad. La utilización de Malarone durante el embarazo solamente debe considerarse si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo potencial para el feto. El proguanil que forma parte de Malarone actúa inhibiendo la dihidrofolatoreductasa del parásito. No hay datos clínicos que indiquen que la administración de un suplemento de folato disminuya la eficacia del fármaco. En mujeres en edad fértil que reciban suplementos de folato para prevenir los defectos congénitos del tubo neural, se debería continuar la administración de tales suplementos mientras estén en tratamiento con Malarone. **Lactancia:** Las concentraciones de atovaquona en leche materna, en un estudio en rata, fueron el 30% de las concentraciones determinadas en el momento en el plasma materno. No se sabe si atovaquona se excreta en leche humana. El proguanil se excreta en leche humana en pequeñas cantidades. Las madres que amamanten a sus hijos no deben tomar Malarone. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se ha comunicado la aparición de mareos. Los pacientes deben ser advertidos de que si se sienten afectados no deben conducir, utilizar máquinas o tomar parte en actividades que puedan ponerles en riesgo a ellos o a otros. **4.8 Reacciones adversas:** La siguiente tabla incluye un resumen de las reacciones adversas comunicadas con Malarone, atovaquona o proguanil en ensayos clínicos y comunicaciones espontáneas postcomercialización. Se usa la siguiente convención para la clasificación de frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En los ensayos clínicos de atovaquona-proguanil para el tratamiento del paludismo, los acontecimientos adversos más comúnmente descritos, independientemente de su causa, fueron dolor abdominal, cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y tos, y se comunicaron en una proporción similar en pacientes en tratamiento con atovaquona-proguanil como con un comparador antimalárico. En los ensayos clínicos de atovaquona-proguanil para la profilaxis del paludismo, los acontecimientos adversos más comúnmente descritos, independientemente de su causa, fueron dolor de cabeza, dolor abdominal y diarrea, y se comunicaron en una proporción similar en los pacientes tratados tanto con atovaquona-proguanil como con placebo. Clasificación de órganos del sistema: Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Frecuentes: Anemia[1]. Neutropenia[1]. Frecuencia no conocida: Pancitopenia en pacientes con alteración renal grave[1]. Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacciones alérgicas: Rash[1]. Poco frecuentes: Urticaria[1]. Frecuencia no conocida: Angioedema[1], Anafilaxis[1], Vasculitis[1]. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: Hiponatremia[1] Anorexia[1]. Poco frecuentes: Niveles de amilasa elevados[1]. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Dolor de cabeza[1]. Frecuentes: Insomnio[1], Mareo[1]. Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Náuseas[2], Vómitos[1], Diarrea[1]. Dolor abdominal[1]. Poco frecuentes: Estomatitis[1]. Frecuencia no conocida: Intolerancia gástrica[1], Ulceración oral[1]. Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: Niveles de enzimas hepáticas elevados[1,3]. Frecuencia no conocida: Hepatitis[1], Colestasis[1]. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: Pérdida de pelo[1]. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Fiebre[1]. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: Tos[1]. [1] Frecuencia calculada a partir de los ensayos clínicos con MALARONE. [2] Frecuencia obtenida de la documentación de atovaquona. Los pacientes que participaron en ensayos clínicos con atovaquona han recibido dosis más altas y han tenido a menudo complicaciones de una infección avanzada por Virus de la inmunodeficiencia Humana (VIH). Por lo tanto, la relación causal entre experiencias adversas y la atovaquona es difícil de evaluar. Estos acontecimientos pueden haberse visto en una frecuencia menor o no en todos los ensayos clínicos con atovaquona-proguanil. 3. Observadas de comunicaciones espontáneas postcomercialización y por lo tanto la frecuencia es desconocida. 4. Observadas con proguanil y la frecuencia es por tanto desconocida. 5. Los datos de los ensayos clínicos de atovaquona-proguanil indicaron que los resultados anormales en las pruebas de función hepática eran reversibles y no estaban asociados con acontecimientos clínicos adversos. **4.9 Sobredosis:** No se han comunicado casos de sobredosis con Malarone. En casos de sospecha de sobredosis deberá proporcionarse el tratamiento sintomático y de apoyo apropiado. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas: Grupo farmacoterapéutico: antipaludicos: Código ATC: P01B B51: Mecanismo de acción:** Los constituyentes de Malarone, atovaquona e hidrocloruro de proguanil, interfieren con dos rutas diferentes implicadas en la biosíntesis de pirimidinas necesarias para la replicación de ácidos nucleicos. El mecanismo de acción de atovaquona frente a *P. falciparum* es vía inhibición del transporte electrónico mitocondrial, a nivel del complejo del citocromo bc1, y el colapso del potencial de membrana mitocondrial. Uno de los mecanismos de acción del proguanil, a través de su metabolito cicloguanil, es la inhibición de la dihidrofolatoreductasa, que interrumpe la síntesis del deoxitimidilato. El proguanil tiene también una actividad antipaludica independiente de su metabolización a cicloguanil, y el proguanil, pero no el cicloguanil, es capaz de potenciar la capacidad de la atovaquona para colapsar el potencial de membrana mitocondrial en los parásitos del paludismo. Este último mecanismo puede explicar el sinergismo observado cuando atovaquona e hidrocloruro de proguanil se utilizan en combinación. **Microbiología:** Atovaquona tiene una potente actividad frente a *Plasmodium spp* (CI_{50} *in vitro* frente a *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/mL). Atovaquona no presenta resistencias cruzadas con otros fármacos antipaludicos en el uso actual. Entre más de 30 aislados de *P. falciparum*, se detectó resistencia *in vitro* frente a cloroquina (41% de los aislados), quinina (39% de los aislados), mefloquina (29% de los aislados) y halofantrina (48% de los aislados) pero no frente a atovaquona (0% de los aislados). La actividad antipaludica del proguanil se ejerce a través del metabolito principal cicloguanil (CI_{50} *in vitro* frente a varias cepas de *P. falciparum* de 4-20 ng/mL, se ha visto *in vitro* cierta actividad del proguanil y otro metabolito, 4-cloro-6-metilbiguanida, a 600-3000 ng/mL). La combinación de atovaquona y proguanil ha demostrado ser sinérgica en estudios *in vivo* de *P. falciparum*. Esta eficacia aumentada se demostró también en estudios clínicos tanto en pacientes inmunes como no inmunes. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** *Núcleo:* Poloxámero 188 BP. Celulosa microcristalina Ph.Eur. Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución USNF. Povidona K30 Ph.Eur. Carboximetilalmidón de sodio Ph.Eur. Estearato de magnesio Ph.Eur. *Recubrimiento:* Hipromelosa Ph.Eur. Dióxido de titanio Ph.Eur. Óxido de hierro rojo E172. Macrogol 400 Ph.Eur. Polietilenglicol 8000 USNF. **6.2 Incompatibilidades:** Se desconocen. **6.3 Periodo de validez:** 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Blíster de PVC lámina de aluminio conteniendo 12 comprimidos. **6.6 Precauciones especiales de eliminación (y otras manipulaciones):** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** GlaxoSmithKline S.A. PTM.-C/ Severo Ochoa, 2. 28739 Tres Cantos (Madrid). **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: 63452. 9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Agosto 2007. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCION Y DISPENSACION:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. Envase de 12 comprimidos. P.V.P: 42,40€, P.V.P I.V.A. 44,10€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO: 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Malarone Pediátrico comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene: Atovaquona 62,5 mg. Hidrocloruro de proguanil 25 mg. Para consultar la lista de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos recubiertos con película. Comprimidos de color rosa, redondos, biconvexos, y marcados en una cara con "GX CG7". **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Malarone Pediátrico es una combinación a dosis fija de atovaquona e hidrocloruro de proguanil que actúa como un esquizonticida sanguíneo y que también presenta actividad frente a los esquizontes hepáticos del *Plasmodium falciparum*. Está indicado en: Profilaxis del paludismo por *Plasmodium falciparum* en individuos entre 11 y 40 kg de peso. Tratamiento del paludismo agudo, no complicado, causado por *Plasmodium falciparum* en niños de peso ≥ 5 y < 11 kg de peso. (Para el tratamiento del paludismo agudo, no complicado, causado por *Plasmodium falciparum* en individuos de peso entre 11 y 40 kg, por favor remítanse a la ficha técnica de Malarone comprimidos.) Malarone es eficaz frente a *P. falciparum* resistentes a uno o más fármacos antipaludicos. Por tanto está especialmente recomendado para la profilaxis y tratamiento frente a paludismo por *P. falciparum* en áreas donde el patógeno puede ser resistente a uno o más agentes antipaludicos, y también para el tratamiento del paludismo en pacientes infectados con *P. falciparum* fuera de esas áreas. **Deberán tenerse en cuenta las directrices oficiales e información local sobre prevalencia de resistencias a fármacos antipaludicos. Normalmente las directrices oficiales incluirán las directrices de la OMS y las de las Autoridades Sanitarias. 4.2 Posología y forma de administración: Posología:** La dosis para la profilaxis y tratamiento de paludismo agudo, no complicado, causado por *P.falciparum* en niños, está basada en el peso corporal. **• Profilaxis. Dosis en individuos que pesan 11-40 kg:** Dosis/día: Intervalo de peso corporal (kg): 11-20. Atovaquona (mg): 62,5. Proguanil (mg): 25. Nº de comprimidos: Un comprimido de Malarone Pediátrico. Intervalo de peso corporal (kg): 21-30. Atovaquona (mg): 125. Proguanil (mg): 50. Nº de comprimidos: Dos comprimidos de Malarone Pediátrico. Intervalo de peso corporal (kg): 31-40. Atovaquona (mg): 187,5. Proguanil (mg): 75. Nº de comprimidos: Tres comprimidos de Malarone Pediátrico. Intervalo de peso corporal (kg): >40. Atovaquona (mg): 250. Proguanil (mg): 100. Nº de comprimidos: Sujetos de >40 kg deben recibir un comprimido de Malarone 250/100 mg al día. La seguridad y efectividad de Malarone Pediátrico comprimidos para la profilaxis de la malaria en niños que pesen menos de 11 kg no ha sido establecida. La profilaxis debería: • iniciarse 24 o 48 horas antes de entrar en una zona geográfica donde el paludismo sea endémico • continuar durante el periodo de estancia, el cual no debería exceder los 28 días • continuar diariamente hasta 7 días después de abandonar dicha zona. En residentes (personas parcialmente inmunizadas) de áreas endémicas, la seguridad y efectividad de Malarone Pediátrico comprimidos ha sido establecida en estudios de hasta 12 semanas. **• Tratamiento:** Dosis/día: Intervalo de peso corporal (kg): 5-8. Atovaquona (mg): 125. Proguanil (mg): 50. Regimen de Dosis: Dos comprimidos diarios de Malarone Pediátrico, tres días consecutivos. Intervalo de peso corporal (kg): 9-10. Atovaquona (mg): 187,5. Proguanil (mg): 75. Regimen de Dosis: Tres comprimidos de Malarone Pediátrico, tres días consecutivos. ***Para individuos que pesen 11 kg o más, la primera elección para el tratamiento del paludismo agudo, no complicado, causado por P. falciparum es Malarone Comprimidos (250/100 mg). Consulte la Ficha Técnica de Malarone Comprimidos respecto a la posología recomendada para este rango de peso. Malarone Comprimidos tiene una concentración cuatro veces superior a la de Malarone Pediátrico comprimidos. En circunstancias donde no haya disponibilidad de Malarone Comprimidos, entonces puede utilizarse Malarone Pediátrico comprimidos*** **Posología en caso de disfunción hepática:** No hay estudios farmacocinéticos en niños con disfunción hepática. Sin embargo, un estudio farmacocinético en adultos indica que no es necesario realizar ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Aunque no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se prevén precauciones especiales o ajuste de dosis. **Posología en caso de disfunción renal:** No hay estudios farmacocinéticos en niños con disfunción renal. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos en adultos sugieren que no es necesario realizar ajustes posológicos en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Debido a la falta de información en relación con la dosis adecuada, Malarone está contraindicado para la profilaxis del paludismo en adultos y niños con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min ver sección 4.3 Contraindicaciones). **Método de administración:** La dosis diaria debe ser ingerida una vez al día con alimentos o con una bebida láctea (para asegurar la máxima absorción) a la misma hora cada día. Si los pacientes no pueden tolerar los alimentos, se deberá administrar Malarone igualmente, aunque la exposición sistémica a atovaquona se verá reducida. En el caso de que se produjeran vómitos durante la primera hora después de la administración, deberá volver a tomarse una nueva dosis. Malarone Pediátrico comprimidos debe preferiblemente ser tragado entero. Si se encuentra dificultad cuando se administra a niños pequeños los comprimidos se pueden triturar y administrarse los alimentos o con bebidas lácteas justo antes de la administración. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida a atovaquona o a hidrocloruro de proguanil o a alguno de los excipientes. Malarone Pediátrico está contraindicado para la profilaxis del paludismo por *P. falciparum* en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/ min). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Las personas que toman Malarone Pediátrico para profilaxis o tratamiento del paludismo deberán tomar una dosis repetida si se producen vómitos durante la primera hora tras la administración. En caso de diarrea debe continuarse con la dosificación normal. La absorción de atovaquona puede reducirse en pacientes con diarrea o vómitos, pero la diarrea y los vómitos no se asocian con una reducción de la eficacia en ensayos clínicos de Malarone para la profilaxis del paludismo. Sin embargo, al igual que con otros agentes antipaludicos, debe recomendarse a las personas con diarrea o vómitos que continúen ajustándose a las medidas de protección personal (repelentes, mosquiteros) No se ha establecido la seguridad y efectividad de Malarone Pediátrico para la profilaxis del paludismo en niños con menos de 11 kg de peso. Malarone Pediátrico no está indicado para el tratamiento de paludismo agudo no complicado por *P. falciparum* en individuos de 11 a 40 kg de peso. En estos individuos, deben utilizarse los comprimidos de Malarone (250/100 mg) (ver sección 4.2. Posología y forma de administración). Fueron comunes las recidivas parasitarias cuando se trató el paludismo por *P. vivax* sólo con Malarone. Los viajeros expuestos reiteradamente a *P. vivax* o *P. ovale*, así como aquellos que desarrollen paludismo por cualquiera de estos parásitos, necesitarán un tratamiento adicional con un fármaco que sea activo frente a los hipnozoitos. En caso de fracaso de la quimioprofilaxis con Malarone Pediátrico comprimidos, los pacientes deberán ser tratados con un esquizonticida sanguíneo diferente. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Proguanil puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina y otros anticoagulantes basados en la cumarina. El mecanismo de esta potencial interacción farmacológica no ha sido determinado todavía. Se recomienda precaución al iniciar o retirar la profilaxis o el tratamiento del paludismo con atovaquona-proguanil en pacientes en tratamiento continuo con anticoagulantes basados en la cumarina. Se han asociado descensos significativos en las concentraciones plasmáticas de atovaquona con la administración simultáneamente con metoclopramida y tetraciclina. Aunque algunos niños recibieron concomitantemente Malarone y metoclopramida en ensayos clínicos sin ninguna evidencia de disminución en la protección frente al paludismo, la posibilidad de una interacción clínicamente significativa con otros medicamentos no puede descartarse. La administración concomitante de atovaquona e indinavir resulta en una disminución en el C_{min} de Indinavir (disminución del 23%, IC del 90% dentro del rango 8-35%). Debe tenerse precaución cuando se prescribe atovaquona con Indinavir debido a la disminución en los niveles mínimos de indinavir. La administración concomitante de Malarone con rifampicina o rifabutina debe evitarse debido a la reducción de los niveles plasmáticos de atovaquona en aproximadamente un 50% y un 34% respectivamente. Atovaquona tiene una tasa de unión a proteínas muy alta (>99%), pero no desplaza *in vitro* a otros fármacos con altas tasas de unión a proteínas, indicando que no es probable que se produzcan interacciones farmacológicas importantes debidas al desplazamiento del lugar de unión. **4.6 Embarazo y lactancia:** No se ha establecido la seguridad de atovaquona e hidrocloruro de proguanil cuando se administran conjuntamente en embarazadas y el riesgo potencial en el hombre es desconocido. Estudios en animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad de la combinación. Los componentes individuales no han mostrado efectos sobre el parto ni el desarrollo pre y postnatal. Se observó toxicidad materna en conejos preñados durante un estudio de teratogenicidad. La utilización de Malarone Pediátrico durante el embarazo solamente debe considerarse si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo potencial para el feto. El proguanil actúa inhibiendo la dihidrofolatoreductasa del parásito. No hay datos clínicos que indiquen que la administración de un suplemento de folato disminuya la eficacia del fármaco. En mujeres en edad fértil que reciban suplementos de folato para prevenir los defectos congénitos del tubo neural, se debería continuar la administración de tales suplementos mientras estén en tratamiento con Malarone Pediátrico. **Lactancia:** Las concentraciones de atovaquona en leche materna, en un estudio en rata, fueron el 30% de las concentraciones determinadas en el plasma materno. No se sabe si atovaquona se excreta en leche humana. El proguanil se excreta en leche humana en pequeñas cantidades. Las mujeres en periodo de lactancia no deben tomar Malarone Pediátrico. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se prevé un efecto perjudicial sobre tales actividades en función de la farmacología de los componentes. **4.8 Reacciones adversas:** En los ensayos clínicos con Malarone Pediátrico para la profilaxis del paludismo, 357 niños o adolescentes con un peso corporal desde 11 hasta ≤ 40 kg recibieron Malarone Pediátrico. La mayoría de éstos eran residentes de áreas endémicas y tomaron comprimidos de Malarone Pediátrico durante aproximadamente 12 semanas. Los restantes eran viajeros a áreas endémicas, y la mayoría de éstos tomaron comprimidos de Malarone Pediátrico durante 2-4 semanas. Estudios clínicos abiertos que investigaron el tratamiento en niños de peso corporal comprendido entre ≥5 kg y <11 kg indicaron que el perfil de seguridad es similar al de niños con peso corporal comprendido entre 11 kg y 40 kg, y al de adultos. Hay datos limitados de seguridad a largo plazo en niños. En particular, no se han estudiado los efectos a largo plazo de Malarone sobre el crecimiento, pubertad y desarrollo general. En los ensayos clínicos las reacciones adversas más comúnmente descritas, (más de 1/100) incluían dolor abdominal y diarrea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza. Sin embargo, se comunicaron en la misma proporción en los pacientes tratados tanto con Malarone como con placebo. La siguiente tabla incluye un resumen de las reacciones adversas comunicadas con Malarone, atovaquona o proguanil en ensayos clínicos y comunicaciones espontáneas postcomercialización. Se usa la siguiente convención para la clasificación de frecuencias: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En los ensayos clínicos de atovaquona-proguanil para el tratamiento del paludismo, los acontecimientos adversos más comúnmente descritos, independientemente de su causa, fueron: dolor abdominal, cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y tos, y se comunicaron en una proporción similar en pacientes en tratamiento con atovaquona-proguanil como con un comparador antimalárico. En los ensayos clínicos de atovaquona-proguanil para la profilaxis del paludismo, los acontecimientos adversos más comúnmente descritos, independientemente de su causa, fueron: dolor de cabeza, dolor abdominal y diarrea, y se comunicaron en una proporción similar en los pacientes tratados tanto con atovaquona-proguanil como con placebo. Clasificación de órganos del sistema: Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Frecuentes: Anemia[1]. Neutropenia[1]. Frecuencia no conocida: Pancitopenia en pacientes con alteración renal grave[1]. Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacciones alérgicas: Rash[1]. Poco frecuentes: Urticaria[1]. Frecuencia no conocida: Angioedema[1], Anafilaxis[1], Vasculitis[1]. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: Hiponatremia[1], Anorexia[1]. Poco frecuentes: Niveles de amilasa elevados[1]. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Dolor de cabeza[1]. Frecuentes: Insomnio[1], Mareo[1]. Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: Náuseas[2], Vómitos[1], Diarrea[1], Dolor abdominal[1]. Poco frecuentes: Estomatitis[1]. Frecuencia no conocida: Intolerancia gástrica[1], Ulceración oral[1]. Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: Niveles de enzimas hepáticas elevados[1,3]. Frecuencia no conocida: Hepatitis[1], Colestasis[1]. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: Pérdida de pelo[1]. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Fiebre[1]. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: Tos[1]. [1] Frecuencia calculada a partir de los ensayos clínicos con MALARONE. [2] Frecuencia obtenida de la documentación de atovaquona. Los pacientes que participaron en ensayos clínicos con atovaquona han recibido dosis más altas y han tenido a menudo complicaciones de una infección avanzada por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Por lo tanto, la relación causal entre experiencias adversas y la atovaquona es difícil de evaluar. Estos acontecimientos pueden haberse visto en una frecuencia menor o no en todos los ensayos clínicos con atovaquona-proguanil. 3. Observadas de comunicaciones espontáneas postcomercialización y por lo tanto la frecuencia es por tanto desconocida. 5. Los datos de los ensayos clínicos de atovaquona-proguanil indicaron que los resultados anormales en las pruebas de función hepática eran reversibles y no estaban asociados con acontecimientos clínicos adversos. **4.9 Sobredosis:** No se han comunicado casos de sobredosis con Malarone. En caso de sospecha de sobredosis deberá proporcionarse el tratamiento sintomático y de apoyo apropiado. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas: Grupo farmacoterapéutico: antipaludicos: Código ATC: P01B B51: Mecanismo de acción:** Los constituyentes de los comprimidos de Malarone Pediátrico, atovaquona e hidrocloruro de proguanil, interfieren con dos rutas diferentes implicadas en la biosíntesis de pirimidinas necesarias para la replicación de ácidos nucleicos. El mecanismo de acción de atovaquona frente a *P. falciparum* es vía inhibición del transporte electrónico mitocondrial, a nivel del complejo del citocromo bc1, y el colapso del potencial de membrana mitocondrial. Uno de los mecanismos de acción del proguanil, a través de su metabolito cicloguanil, es la inhibición de la dihidrofolatoreductasa, que interrumpe la síntesis del deoxitimidilato. El proguanil tiene también una actividad antipaludica independiente de su metabolización a cicloguanil, y el proguanil, pero no el cicloguanil, es capaz de potenciar la capacidad de la atovaquona para colapsar el potencial de membrana mitocondrial en los parásitos del paludismo. Este último mecanismo puede explicar el sinergismo observado cuando atovaquona e hidrocloruro de proguanil se utilizan en combinación. **Microbiología:** Atovaquona tiene una potente actividad frente a *Plasmodium spp* (CI_{50} *in vitro* frente a *P. falciparum* 0,23-1,43 ng/mL). No se detectó resistencia cruzada de atovaquona con otros fármacos antipaludicos del mismo grupo entre más de 30 aislados de *P. falciparum*, que demostraran resistencia *in vitro* frente a cloroquina (41% de los aislados), quinina (39% de los aislados), mefloquina (29% de los aislados), y halofantrina (48% de los aislados). La C_{50} del metabolito principal del proguanil, el cicloguanil, frente a varias cepas de *P. falciparum* en 4-20 ng/ml, se ha observado cierta actividad del proguanil y otro metabolito, la 4-cloro-6-metilbiguanida, *in vitro* a 600 – 3000 ng/m. La combinación de atovaquona y proguanil ha demostrado ser sinérgica en estudios *in vivo* frente a *P. falciparum*. Esta combinación era más eficaz que otros fármacos solos en estudios clínicos del tratamiento del paludismo tanto en pacientes inmunes como no inmunes. **Eficacia clínica:** • *Profilaxis:* La eficacia en viajeros pediátricos no inmunes no ha sido establecida directamente, pero puede ser asumida por extrapolación de los resultados de seguridad y eficacia en un estudio de hasta 12 semanas en residentes pediátricos (semiinmunes) de áreas endémicas, y a partir de los resultados de seguridad y eficacia en adultos semiinmunes y no inmunes. También están disponibles resultados en la población pediátrica a partir de dos ensayos que evaluaron en primer lugar la seguridad de los comprimidos de Malarone Pediátrico en viajeros (no inmunes) a áreas endémicas. En estos ensayos, se les administró Malarone a un total de 93 viajeros que pesaban <40 kg y 93 recibieron otro régimen profiláctico antimalárico (87 cloroquina/proguanil y 12 mefloquina). La mayoría de los viajeros fueron a África y la media de duración de la estancia estaba entre 2-3 semanas. No se registraron casos de malaria en ningún sujeto que se incluyó en estos estudios. • *Tratamiento:* En Gabón fue realizado un ensayo abierto, aleatorizado, de grupos paralelos, en 200 niños de peso ≥ 5 kg y < 11 kg con paludismo confirmado, no complicado, causado por *P. falciparum*. El tratamiento fue con Malarone Pediátrico o amodiaquina suspensión. En la población por intención de tratar, la tasa de curación a los 28 días fue del 87% en el grupo de MAL ARONE (87/100 sujetos). En la población por protocolo, la tasa de curación a los 28 días fue del 96% en el grupo de MA ARONE (87/87 sujetos). Las tasas de curación parasitológicas para el grupo de MALARONE fueron del 88% y 95% para las poblaciones por intención de tratar y por-protocolo, respectivamente. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** *Núcleo:* Poloxámero 188 Celulosa microcristalina. Hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución. Povidona K30. Carboximetilalmidón de sodio (tipoA). Estearato de magnesio. *Recubrimiento:* Hipromelosa. Dióxido de titanio E171. Óxido de hierro rojo E172. Macrogol 400. Polietilenglicol 8000. **6.2 Incompatibilidades:** No aplicable. **6.3 Periodo de validez:** 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Blíster de PVC lámina de aluminio contenendo 12 comprimidos. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** GlaxoSmithKline S.A. PTM. – C/ Severo Ochoa nº 2.

MALARONE®

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA MALARIA POR *P. FALCIPARUM* [1]

(Financiado por el Sistema Nacional de Salud)

Aportación reducida

ES LA OPCIÓN MÁS EFICAZ Y CON MENOS REACCIONES ADVERSAS PARA VIAJEROS A CORTO PLAZO[2]

MALARONE®

250 Atovacuona / 100 Hidrocloruro de Proguanilo

RECOMENDADO POR EL CDC[3]

BIBLIOGRAFÍA: 1. Ficha técnica Malarone®. GlaxoSmithKline, agosto 2007. **2.** Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: when should we use it and what are the options? Expert Rev. Anti-infect. Ther. 2 (1), 119 - 32 (2004). **3.** US Centers for Disease Control and Prevention. Health information for international travel. Prescription Drugs for preventing malaria. Disponible en www.cdc.gov. (Consultado noviembre 2008).

www.centrodeinformacion-gsk.com
902 202 700
es-ci@gsk.com

gsk GlaxoSmithKline