

tes, 54%). Veinte pacientes (24%) tenían menos de 6 meses de edad.

De los casos con meningitis, 26 pacientes (31%) presentaron desnutrición, que fue grave en dos de los casos. El tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico de meningitis fue de 1 a 7 días (mediana = $4,9 \pm 3,9$ días). La mediana del tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el ingreso al hospital fue de $5,7 \pm 4,3$ días en los niños de 1 a 11 meses de edad y de $5,6 \pm 3,7$ días en los niños de 12 a 23 meses; en cambio, este período fue de $3,9 \pm 2,9$ días en los niños de 24 a 60 meses de edad. No obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Antes de las 24 horas recibieron tratamiento con antibióticos 28 pacientes (34%). Se encontró resistencia a la ampicilina en 30% de las cepas aisladas de Hib; 20% de las cepas mostraron resistencia al cloranfenicol y 10% a ambos antibióticos.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la fiebre (89%), los vómitos (58%), los trastornos cardíacos y cerebrovasculares repentinos (54%) y las afecciones sensoriales de origen central (54%). Estas manifestaciones fueron similares en todos los grupos de edad.

La mortalidad general por meningitis fue de 13% y disminuyó a medida que aumentaba la edad: de 22% (10/45) en pacientes menores de 12 meses de edad a 2,6% (1/38) en niños mayores ($P < 0,02$). No se encontraron diferencias significativas en el tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el inicio del tratamiento entre los niños que murieron ($6,5 \pm 4,6$ días) y los niños que sobrevivieron ($4,6 \pm 1,9$; $P > 0,1$).

La concentración de glucosa en el LCF en el momento de la consulta al hospital fue el mejor factor pronóstico de mortalidad. De los pacientes fallecidos, 91% presentaban concentraciones de glucosa en el LCF menores de 10 mg/dL en el momento del ingreso al hospital, mientras que solo 61% de los pacientes que sobrevivieron (44/72) presentaban concentraciones de glucosa de 10 mg/dL o menos ($P < 0,05$).

Se observaron secuelas graves en 39% de los pacientes sobrevivientes (28/72). Los sobrevivientes menores de 24 meses de edad presentaron una o varias de las siguientes secuelas: pérdida auditiva, hidrocefalia moderada o grave y retraso mental moderado o grave. Las secuelas a largo plazo fueron más frecuentes en los niños menores de 12 meses (51%) seguidos de los de 24 a 60 meses de edad (42%).

La infección extrameningea por Hib se observó en 19% de los pacientes (19/102), de los cuales 79% (15/19) tenían neumonía. De estos casos, 87% (13/15) tenían derrame pleural. Se logró aislar Hib de la sangre de 9 pacientes; del líquido pleural de 13, y de ambos en 6 casos. La distribución por eda-

des fue similar a la observada en los casos de meningitis (73% eran niños menores de 24 meses y 27% tenían entre 24 y 60 meses de edad). En 20% de los casos de neumonía por Hib se encontraron trastornos del sistema nervioso central, lo cual indica la utilidad de realizar una punción lumbar en todos los casos de infección invasora por Hib.

Los resultados del presente trabajo indican que, a diferencia de lo encontrado en otros lugares, la infección por Hib en Paraguay afecta principalmente a los niños durante el primer año de la vida (50% de los casos) y especialmente durante los primeros 6 meses (24% de todos los casos notificados). Esto significa que el esquema de vacunación recomendado por la Academia Estadounidense de Pediatría (a los 2, 4 y 6 meses de edad, con una dosis de refuerzo a los 12–15 meses) podría ser inapropiado para el Paraguay. Se deben evaluar otras opciones, como la inmunización materna, o establecer esquemas de vacunación a edades más tempranas, por ejemplo, a los 4, 8–12 y 16 semanas, con una dosis de refuerzo a los 12–15 meses. (Basualdo W, Arbo A. Invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in children in Paraguay. Arch Med Res. 2004;35:126–133.)

Validación cultural de instrumentos para el diagnóstico de la demencia en países en desarrollo

Independientemente de los criterios que se observen para diagnosticar la demencia, el diagnóstico se debe basar en tres parámetros: el deterioro de al menos dos dominios de la función cognoscitiva, incluida la memoria; la afectación del funcionamiento social u ocupacional del paciente; y la ausencia de otro diagnóstico que explique los síntomas, como el de depresión.

Según el método estándar para el diagnóstico de la demencia en dos etapas, los instrumentos de tamizaje cognoscitivo pueden identificar a la mayoría de las personas que no padecen de demencia. Sin embargo, en los países en desarrollo, la baja escolaridad, el analfabetismo y la falta de familiaridad con la aritmética en amplios sectores de la población pueden llevar al diagnóstico erróneo de demencia en personas que tienen limitaciones cognoscitivas. Para superar esa dificultad es necesario adaptar los instrumentos de tamizaje a poblaciones de bajo nivel cultural y educacional, de manera que no sea un requisito que la persona evaluada sepa leer, escribir o realizar operaciones aritméticas.

Este trabajo describe los resultados obtenidos durante un estudio piloto multicéntrico multinacional en el que se evaluaron los resultados de la aplicación de instrumentos para el diagnóstico de la demencia, adaptados para su uso con personas de bajo

nivel cultural y educacional. Estos instrumentos se basaron en la prueba para determinar el estado mental geriátrico (GMS) que utiliza el programa de computación AGE-CAT, y en el instrumento para el tamizaje de demencia en la comunidad (CSI-D).

En este estudio, el Grupo de Investigación de la Demencia 10/66 entrevistó a personas de 60 años o más en 25 centros —universitarios en su mayor parte— ubicados en 15 países. En cada centro se trató de reclutar a 30 participantes para cada uno de los siguientes cuatro grupos: pacientes con demencia ligera a moderada (criterios de gravedad de demencia según el *Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales* [cuarta edición, DSM-IV], y de demencia ligera a moderada según la escala de clasificación de demencia clínica); con depresión (18 puntos o más según la escala de clasificación de la depresión de Montgomery Asberg), pero sin signos de demencia; con alta escolaridad y sin signos de demencia; y con baja escolaridad y sin signos de demencia. Las personas de los últimos dos grupos se reclutaron en la comunidad o en organizaciones para adultos mayores y se siguieron los criterios de escolaridad de los propios centros.

En total participaron 2 885 personas: 760 de la India, 367 de China y el Sudeste Asiático, 76 de Nigeria y 1 682 de América Latina y el Caribe (Argentina, Brasil, Chile, Cuba, Guatemala, México, Panamá, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela). Del total de personas encuestadas, 729 tenían un diagnóstico de demencia. El grupo con un diagnóstico de depresión se compuso de 702 personas; el grupo que tenía alta escolaridad, de 694 personas; y el grupo con baja escolaridad, de 760 personas. La proporción de personas sin educación o con una escolaridad mínima fue de 91% en la India, 89% en la China y el Sudeste Asiático, y 80% en América Latina y el Caribe. En esos mismos lugares, la proporción de personas que habían completado la educación secundaria fue de 81%, 99% y 80%, respectivamente. Todas las personas que participaron en la investigación vivían en la comunidad y tenían un informante que podía acompañarlos a las entrevistas.

Un entrevistador que desconocía el diagnóstico de demencia de los entrevistados aplicó cuatro pruebas ajustadas y validadas culturalmente: el CSI-D; la prueba para evaluar el GMS mediante AGE-CAT; la prueba de fluidez verbal para nombrar animales de distintas clases; y una prueba de aprendizaje de una lista de 10 palabras, modificada por el Consorcio para el Establecimiento de un Registro de la Enfermedad de Alzheimer (CERAD). Para garantizar que los entrevistadores no conocieran el diagnóstico de los participantes, estos fueron reclutados y diagnosticados por médicos locales que no participaron en la evaluación subsiguiente.

El CSI-D mostró una buena capacidad discriminatoria. Sin embargo, no permitió distinguir claramente entre la demencia y la depresión ni —aunque en menor grado— entre la demencia y la baja escolaridad. Esta prueba tuvo mayor sensibilidad y especificidad en la India que en China o en América Latina. En la mayor parte de los centros, independientemente de la región, la puntuación funcional discriminatoria (DFSCORE) del CSI-D, combinada con la puntuación de la función cognoscitiva (COGSCORE) y la puntuación según la información brindada por el informante que acompañaba a cada paciente (RELScore), logró una mejor discriminación que el COGSCORE solamente y redujo el número de resultados positivos falsos en los grupos de personas con depresión y baja escolaridad.

En general, la prueba GMS/AGE-CAT mostró una precisión aceptable para el diagnóstico de la demencia en dos etapas (jerárquico). Esta prueba logró identificar a 505 personas (75%) con demencia y a 512 personas (78%) con depresión. Sin embargo, a 91 personas (13%) del grupo con baja escolaridad se les diagnosticó demencia por error, al igual que a 99 personas (15%) del grupo con depresión.

La prueba de fluidez verbal para nombrar animales de distintas clases no identificó adecuadamente el estado de demencia. Se observó un marcado efecto de la escolaridad independientemente de la región, y los resultados obtenidos en personas con depresión no fueron satisfactorios.

La prueba de aprendizaje de una lista de 10 palabras permitió identificar un estado de demencia, aunque con resultados modestos. El recuerdo diferido reflejó el estado de demencia mejor que el recuerdo inmediato y se vio menos afectado por la escolaridad.

Los instrumentos para el diagnóstico de la demencia evaluados en este trabajo, los cuales se adaptaron para personas de bajo nivel cultural y educacional, permitieron mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico. La única excepción fue la prueba de fluidez verbal para nombrar animales por categorías. Empleadas en conjunto, estas pruebas permitieron llegar al diagnóstico correcto, tanto en los pacientes con demencia (94%) como en otras personas: 85% de las personas con depresión, 97% de las que tenían alta escolaridad y 94% de las que tenían baja escolaridad. Poder distinguir entre los casos de demencia y de depresión continúa siendo difícil, ya que la prueba resultó en un diagnóstico erróneo de demencia en 15% de las personas con depresión.

El algoritmo propuesto constituye una sólida base para el diagnóstico de la demencia mediante instrumentos adaptados al nivel cultural y educacional de las personas. Tales instrumentos tienen utilidad clínica y en investigaciones poblacionales,

han sido traducidos a la mayoría de los idiomas de los países en desarrollo y están disponibles para otras investigaciones, especialmente en poblaciones con baja escolaridad. Asimismo, se prestan para realizar comparaciones válidas entre poblaciones de diferentes países y con distintas culturas. (Prince M, Acosta D, Chiu H, Scazufca M, Varghese M. Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study. *Lancet*. 2003;361(9361):909–17.)

La inmunidad provoca el aumento de la virulencia en un modelo experimental de malaria

Diversas investigaciones han revelado la presencia de cambios genéticos que se asocian con la evolución de la virulencia en organismos patógenos, es decir, con el aumento o la disminución de su capacidad para causar daños al organismo hospedero. Numerosos mecanismos pueden facilitar la adquisición de rasgos genéticos que modifican la virulencia de los organismos patógenos. Por ejemplo, la inmunidad del hospedero contra el patógeno —ya sea adquirida de forma natural o mediante la vacunación— puede evitar que aquel muera, lo cual le permite al patógeno vivir más tiempo y tener más oportunidad de evolucionar. De esta forma, en poblaciones de personas con un alto grado de inmunidad es factible que surjan cepas patógenas más virulentas que las halladas en poblaciones de personas sin inmunidad.

La inmunidad de la población también puede ejercer una presión selectiva dentro del propio hospedero, como resultado de una competencia entre organismos patógenos con diferentes grados de virulencia. Lamentablemente, no se conocen los mecanismos de esta selección.

En este estudio se utilizó un modelo experimental de malaria murina (causada por *Plasmodium chabaudi*) para determinar si la presión selectiva ejercida por la inmunidad lleva al agente patógeno a adquirir mayor virulencia. En el estudio se utilizaron dos líneas progenitoras de *P. chabaudi* (una virulenta y otra inocua) y ratonas hembras C57BI/6J de 7 a 10 semanas de edad. Cinco sublíneas de cada línea progenitora del parásito se pasaron repetidamente por ratonas inmunizadas y sin inmunizar, con lo que se establecieron 20 sublíneas en total. Las pasadas se realizaron mediante la inoculación de

0,1 mL de sangre diluida que contenía 5×10^5 parásitos obtenida de ratonas donantes que habían sido infectadas siete días antes, es decir, se obvió el paso del parásito por el mosquito vector. Después de 20 pasadas se compararon el grado de virulencia y la capacidad de transmisión de las sublíneas parasitarias que habían pasado por las ratonas inmunizadas y las de las sublíneas parasitarias que habían pasado por las ratonas sin inmunizar. Seguidamente se probó si el aumento de la virulencia se mantenía cuando el parásito era transmitido por un mosquito.

Tanto las sublíneas de parásitos sometidas a 20 pasadas sucesivas en las ratonas inmunizadas como las pasadas por las ratonas sin inmunizar mostraron una mayor virulencia que la población parasitaria progenitora. El aumento de la virulencia fue mayor en las sublíneas derivadas de las ratonas inmunizadas. Cuando después de las 20 pasadas los parásitos se transmitieron mediante mosquitos, se observó una reducción de la virulencia en todas las sublíneas, pero las sublíneas obtenidas mediante pasadas en ratonas inmunizadas mantuvieron una mayor virulencia que las obtenidas en las ratonas sin inmunizar.

Estos resultados demuestran que la inmunidad del huésped actúa como una poderosa fuerza selectiva dentro del hospedero y que esta presión refuerza la virulencia del parásito infectante. Sin embargo, se requieren investigaciones adicionales que expliquen el mecanismo que provoca estos cambios. Como la inmunización evita la muerte del hospedero, las variantes más virulentas del parásito se ven favorecidas por la presión selectiva interna, lo que puede provocar la diseminación de líneas más virulentas en poblaciones de hospederos inmunizados.

La presión selectiva ejercida por la inmunidad del huésped aceleró en las líneas de *Plasmodium* la adquisición de mayor virulencia. Este hecho, unido a la conocida capacidad de este parásito de adaptarse rápidamente a nuevas condiciones de laboratorio y al efecto de la inmunización con vacunas específicas contra diferentes variantes, confirman la necesidad de mantener un seguimiento constante de la virulencia de *Plasmodium* en poblaciones vacunadas contra la malaria. (Mackinnon M, Read AF. Immunity promotes virulence evolution in a malaria model. *PLoS Biol*. 2004;2(9):e230. Hallado en: <http://www.plosbiology.org/plosonline/request=get-document&doi=10.1371/journal.pbio.0020230>. Acceso el 23 de junio de 2004.)