

REVISTA LATINOAMERICANA DE

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 31, NÚMERO 1 ENERO-MARZO 2018

Órgano Oficial de la
Sociedad Latinoamericana
de Infectología Pediátrica



Órgano Oficial de la
Asociación Mexicana de
Infectología Pediátrica, A.C.



Órgano Difusor de la
Sociedad Española de
Infectología Pediátrica



Indexada entre otras en:
Medigraphic; Biblioteca Virtual en
Salud (BVS, Brasil); LATINDEX;
PERIODICA; Biblioteca del Instituto de
Biotecnología UNAM; Memorial University of
Newfoundland, Canada.

EDITORIAL

Vacunación en el paciente inmunodeprimido

Francisco Javier Otero Mendoza

SEIP

Extracto del documento: «Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños»

*María José Mellado Peña, Begoña Santiago García, Fernando Baquero-Artigao,
David Moreno Pérez, Roi Piñero Pérez, Ana Méndez Echevarría,
José Tomás Ramos Amador, David Gómez-Pastrana Durán, Antoni Noguera Julián*

SLIPE

Impacto de las enfermedades diarreicas agudas en América Latina.
Justificación del establecimiento de un Comité de Enfermedades Diarreicas en SLIPE
Ismael Francisco Herrera-Benavente, Andrew Comas-García, Abiel Homero Mascareñas-de los Santos

HIGHLIGHTS

Grupos antivacunas: el regreso global de las enfermedades prevenibles

Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Infecciones en paciente sometido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Francisco Javier Otero Mendoza, Javier Ordoñez Ortega, Eduardo Arias De la Garza

CASOS CLÍNICOS

Paludismo *falciparum* y trombocitopenia severa

Nany Katrini Castilla Herrera, Álvaro Bustos González

Síndrome antifosfolípido en un paciente de un mes de edad.
Informe del caso de un niño latinoamericano y revisión de la literatura
Luis Augusto Moya-Barquín, Diana Leticia Coronel-Martínez, José Luis Arredondo-García

RESÚMENES

Premios Trabajos Libres XVII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica
XXXVI Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica
del 08 al 11 de noviembre de 2017, Cancún Q. Roo, México

Fosfocil®

90 años
Senosiain®

La mejor forma de combatir
a las bacterias

Antimicrobiano **bactericida fosfónico**
de amplio espectro que abarca a la
mayoría de las **bacterias** presentes en
la consulta diaria.

Indicaciones

- Infecciones osteoarticulares
- Meningitis
- Bacteremias
- Infecciones gineco-obstétricas
- Infecciones intra-abdominales
- Infecciones post-quirúrgicas
- Gastroenteritis y Fiebre tifoidea



El riesgo de influenza
está en todas partes.

Seltaferon[®]
Osetamivir 75
también.



Antiviral **SELECTIVO** para influenza

No. de Aviso de Publicidad: 173300202C6923

Seltaferon Reg. Núm: 179M2016 SSA IV



XXXVII

Congreso Interamericano

DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

XXXVII CONGRESO LATINOAMERICANO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

XXXI SIMPOSIO INTERAMERICANO DE VIH-SIDA

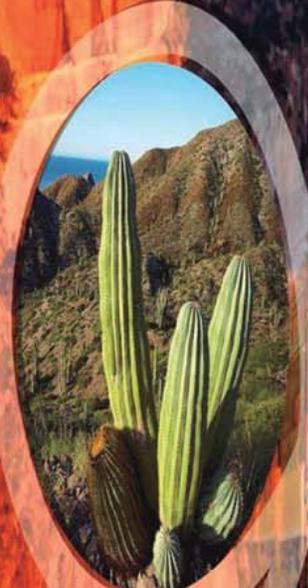
XXVI SIMPOSIO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

XXX SIMPOSIO NACIONAL DE ENFERMERÍA INFECTOLÓGICA

IV SIMPOSIO DE SALUD PÚBLICA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

Noviembre 28 al 1o. de Diciembre, 2018.

Chihuahua, Chihuahua.



ASOCIACIÓN MEXICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA A.C.

www.amipmx.com

Oficina Ciudad de México

Contacto: **Alma Serna**

Insurgentes Sur 3700-C Col. Insurgentes Cuicuilco
Del. Coyoacán C.P. 04530 Ciudad de México, CDMX.
Tel. 55.5606.6856 | amipmexico@yahoo.com.mx

Oficina Guadalajara

Contacto: **Telma Liliana Sánchez Ruvalcaba**

Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde"
Tel. 33.3613.8233 Conmutador: 33.3942.4400 ext. 49291
infectologiapediatria.1995@gmail.com

Agencia oficial

Innova Convenciones S.A. de C.V.

Insurgentes Sur 730 Piso 1 Torre Vistral Col. Del Valle CDMX

Tel. 55.5250.9770 | 55.7698.6843

info@innovaconvenciones.com.mx

Javier Román: j.roman@innovaconvenciones.com.mx

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Junta Directiva 2017-2019

Presidente	Dr. Abiel Mascareñas de los Santos
Vice-presidente	Dr. Pío López López
Secretario	Dr. José Brea del Castillo
Tesorero	Dra. Lourdes Dueñas Chicas
Vocal	Dra. Greta Muñoz León
Vocal	Dra. María Luisa Ávila Agüero
Vocal	Dr. Marco Aurelio Safadi
Vocal	Dr. Antonio Luévanos
Vocal	Dra. Mercedes Macías Parra

Asesor General de la Presidencia
Dr. Napoleón González Saldaña

Asesores de la Presidencia

Dra. Luiza Helena Falleiros	(Brasil)
Dr. Roger Rolón Arámbula	(Paraguay)
Dr. Miguel W. Tregnagli	(Argentina)
Dr. Alfredo Morayta Ramírez	(México)
Dr. Enrique Gutiérrez Saravia	(Colombia)

Presidentes de Capítulos

México y Centro América	Dra. Amalia Becerra Aquino	México
Caribe	Dra. Carmen C. Deseda	Puerto Rico
Andino	Dr. Olbeg I. Desinor	Haití
Cono Sur	Dra. María Catalina Pirez	Uruguay

Consejo Científico

Dr. Antonio Arbo	(Paraguay)
Dr. Roberto Debbag	(Argentina)
Dr. Rolando Ulloa Gutiérrez	(Costa Rica)
Dr. Guillermo Soza Contreras	(Chile)
Dr. Enrique Rodríguez Barragán	(México)
Dr. Ismael Herrera Benavente	(México)

Delegados SLIPE

Dra. Silvia González Ayala	(Argentina)
Dr. Víctor Hugo Velasco	(Bolivia)
Da. Silvia Regina Márquez	(Brasil)
Dr. Juan Pablo Torres	(Chile)
Dra. Cristina Mariño	(Colombia)
Dra. María Luisa Ávila Agüero	(Costa Rica)
Dra. Greta Muñoz López	(Ecuador)
Dr. Guillermo Edgardo Barahona	(El Salvador)
Dr. Javier Aristegui Fernández	(España)
Dr. Carlos Grazioso Aragón	(Guatemala)
Dr. Olbeg Desinor	(Haití)
Dr. Renato Valenzuela Castillo	(Honduras)
Dra. Mirella Vázquez Rivera	(México)
Dra. María Mercedes Somarriva	(Nicaragua)
Dra. Dora Estripeaut Calderón	(Panamá)
Dra. Mónica Rodríguez Alonso	(Paraguay)
Dra. María Esther Castillo Díaz	(Perú)
Dr. Carmen C. Deseda	(Puerto Rico)
Dr. Edgar Allan Vargas	(República Dominicana)
Dra. Mónica Pujadas Ferrer	(Uruguay)
Dr. Antonio José González	(Venezuela)

Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Junta Directiva

Presidente	Tesorero
José Tomás Ramos Amador	Fernando Baquero Artigao
Antigua Presidenta	Vocales
María Luisa Navarro Gómez	Luis Miguel Prieto Tato
Vicepresidenta	Ana Méndez Echevarría
Cristina Calvo Rey	Jose Rumbao Aguirre
Secretario	María Dolores Falcón Neyra
Roi Piñeiro Pérez	Leticia Martínez Campos
	José Antonio Couceiro Gianzo
	María del Carmen Suárez Arrabal

Colaboración Especial

Dra. Virginia Díaz Jiménez	(México)
Dr. Iván Renato Zuñiga Carrasco	(México)
Dra. Janet Caro Lozano	(México)
Dra. Ise María Julia Herbas Rocha	(México)
Dr. Joel Villanueva Domínguez	(México)
Dra. Valeria Gómez Toscano	(México)

La **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica** es el Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, Órgano Oficial de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y Órgano difusor de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Año 31, número 1, enero-marzo de 2018, es una publicación trimestral editada por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, A.C. y Graphimedic S.A de C.V. Web: www.slipe.org www.medigraphic.org.mx. Editor responsable: Dr. Napoleón González-Saldaña. Derechos reservados para todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. Copyright © Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C. Los conceptos publicados en los artículos son responsabilidad exclusiva de los autores y no reflejan necesariamente las opiniones o recomendaciones de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados reierte a sus autores. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación en cualquier medio impreso o digital sin previa autorización por escrito del Editor.

Arte, diseño, composición tipográfica, pre prensa, impresión y distribución por **Graphimedic, S.A. de C.V.** Tels: 8589-8527 al 32. Correo electrónico: emyc@medigraphic.com

En internet indizada y compilada en **Medigraphic Literatura Biomédica** www.medigraphic.org.mx

Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C.

Mesa Directiva 2016-2018

Presidente AMIP

Dr. Antonio Luévanos Velázquez

Vicepresidente

Dr. Luis Xochihua Díaz

Secretario General

Dr. Carlos Humberto Castellanos González

Tesorero

Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma

Vocal de Asuntos Generales

Dr. Benjamín Madrigal Alonso

Asesores Académicos

Dr. Napoleón González Saldaña
Dr. Federico Javier Ortiz Ibarra

Secretarios Académicos

Dra. Mercedes Macías Parra
Dra. Lucila Martínez Medina

Asesores de Ética y Buenas Prácticas

Dr. Armando Rentería Cárdenas
Dr. Luis A. Eguiza Salomón

Vocal de Enlace con Autoridades de Salud

Dr. Jorge Vázquez Narváez

Vinculación y Extensión

Dr. Enrique Baltazar Guerrero
Dra. Lorena Rodríguez Muñoz
Dr. Alberto Campos Sierra
Dr. Cesar Martínez Longoria

Vocales de Asuntos Internacionales

Dr. Abiel Mascareñas de los Santos
Dr. Enrique Rodríguez Barragán

Asesoría de Innovación Calidad y Nuevos Proyectos

Dra. Jetzamin Gutiérrez Muñoz
Dr. Ulises Reyes Gómez

Comité Editorial

Dr. José Luis Castañeda Narváez
Dra. Patricia Ramírez Sandoval

Comité de Investigación

Dr. Gerardo del C. Palacios Saucedo
Dr. Sabelio Moreno Espinosa
Dr. Enrique Chacón Cruz
Dr. Pedro A. Martínez Arce
Dra. Mónica Mercado Uribe
Dr. José de Jesús Coria Lorenzo

Vocal de la Ciudad de México

Dr. Francisco J. Otero Mendoza

Vocales del Interior del País

Dr. Rocio Arias Cruz
Dr. Germán Sorchini Barrón

Comité asesor permanente

Dr. Andrés Noé Torales Torales
Dr. Napoleón González Saldaña

Dr. Luis Eguiza Salomón
Dr. Marte Hernández Porras
Dr. F. Javier Ortiz Ibarra
Dr. Carlos Nesbitt Falomir
Dra. Mercedes Macías Parra
Dra. Lucila Martínez Medina
Dra. Patricia Saltigeral Simental
Dra. Mirella Vázquez Rivera
Dr. José Luis Castañeda Narváez
Dra. Amalia Becerra Aquino
Dr. José Carlos Pérez Escobedo
Dr. Alfredo Morayta Ramírez

Delegados estatales de la AMIP

Agua Calientes

Dr. Benjamín Madrigal Alonso
Dra. Lucila Martínez Medina

Baja California

Dr. Jorge Field Cortazares

Chihuahua

Dr. Enrique Rodríguez Barragán
Dr. Carlos Nesbitt Falomir

Coahuila

Dr. Germán Sorchini Berrón
Dr. Ramón Cárdenas Barragán
Dr. Jesús de Lara Huerta
Dr. Eduardo Zermeño González

Estado de México

Dr. Joaquín Rincón Zuno

Guanajuato

Dr. Manuel de Anda Gómez
Dra. Mónica L. Reyes Berlanga
Dr. Rafael Hernández Magaña

Hidalgo

Dr. José Manuel Juárez Soto

Jalisco

Dr. Arturo Plascencia Hernández
Dr. Carlos H. Castellanos González
Dr. Antonio Luévanos Velázquez

Michoacán

Dr. José Luis Calderón Rodríguez
Dra. Juana del C. Chacón Sánchez

Morales

Dr. Ángel C. Martínez Ramírez

Nayarit

Dr. Francisco Matías Soría Saavedra

Nuevo León

Dr. Abiel Mascareñas de los Santos

Oaxaca

Dra. Rocio Arias Cruz

Puebla

Dr. Andrés Noé Torales Torales
Dr. Humberto Acosta Sánchez

Querétaro

Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma

San Luis Potosí

Dr. Armando Rentería Cárdenas

Tabasco

Dr. Ismael F. Herrera Benavente

Veracruz

Dr. Antonio Osuna Huerta

Yucatán

Dr. Manuel Ybarra Muñoz

Zacatecas

Dr. Enrique Fuente Florencia
Dr. Marco Antonio Macías Flores

Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Editor Científico

Dr. Napoleón González Saldaña

Comité Editorial Internacional

Dr. Raúl O. Ruvinsky	(Argentina)
Dra. Ángela Spagnolo De Gentile	(Argentina)
Dr. Miguel Tregnagli	(Argentina)
Dra. Luiza Helena Falleiros Amlant	(Brasil)
Dr. Francisc Asensi-Botet	(España)
Dr. Javier Aristegui Fernández	(España)
Dr. José Brea Del Castillo	(Rep. Dominicana)
Dra. Miriam de Lourdes Dueñas	(El Salvador)
Dr. Eduardo Suárez	(El Salvador)
Dra. Carmen Deseda	(Puerto Rico)

Coeditor

Dr. Marte Hernández Porras

Comité Editorial Nacional

Dra. Griselda Hernández Tepichin	(AMIP)
Dr. José de Jesús Coria Lorenzo	(HIM)
Dr. Agustín de Colsa Ranero	(INP)
Dra. Mercedes Macías Parra	(INP)
Dr. Gerardo Palacios Saucedo	(IMSS)
Dr. Luis Xochihua Díaz	(INP)
Dra. Patricia Saltigeral Simental	(INP)
Dra. Hilda Guadalupe Hernández Orozco	(INP)
Dr. Luis Carbajal Rodríguez	(INP)
Dr. Raymundo Rodríguez Herrera	(INP)

Editor Responsable

Dr. Napoleón González Saldaña

Coordinación Editorial

Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez

Publicidad y ventas

Lic. Graciela González Casañas
Tel.: 8589-8527 al 32
E-mail: graciela@medigraphic.com

Dirección Científica

Dr. Napoleón González Saldaña
Dr. Marte Hernández Porras



Editorial

- 3 [Vacunación en el paciente inmunodeprimido](#)
Immunization in the immunosuppressed patient
Francisco Javier Otero Mendoza

SEIP

- 5 [Extracto del documento: «Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños»](#)
Excerpt from the Document: «Updating the treatment of tuberculosis in children»
María José Mellado Peña, Begoña Santiago García, Fernando Baquero-Artigao,
David Moreno Pérez, Roi Piñeiro Pérez, Ana Méndez Echevarría,
José Tomás Ramos Amador, David Gómez-Pastrana Durán, Antoni Noguera Julián

SLIPE

- 8 [Impacto de las enfermedades diarreicas agudas en América Latina.](#)
[Justificación del establecimiento de un Comité de Enfermedades Diarreicas en SLIPE](#)
Impact of acute diarrheal diseases in Latin America.
Justification for the establishment of a Committee on Diarrheal Diseases in SLIPE
Ismael Francisco Herrera-Benavente, Andrew Comas-García, Abiel Homero Mascareñas-de los Santos

Highlights

- 17 [Grupos antivacunas: el regreso global de las enfermedades prevenibles](#)
Anti-vaccine groups: the global return of preventable diseases
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

Artículo de revisión / Review

- 22 [Infecciones en paciente sometido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas](#)
Infections in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation
Francisco Javier Otero Mendoza, Javier Ordoñez Ortega, Eduardo Arias De la Garza

Casos clínicos / Clinical cases

- 32 [Paludismo *falciparum* y trombocitopenia severa](#)
Falciparum malaria and severe thrombocytopenia
Nany Katrini Castilla Herrera, Álvaro Bustos González
- 36 [Síndrome antifosfolípido en un paciente de un mes de edad.](#)
[Informe del caso de un niño latinoamericano y revisión de la literatura](#)
Antiphospholipid syndrome in a one-month-old patient.
Case report on a Latin American infant and literature review
Luis Augusto Moya-Barquín, Diana Leticia Coronel-Martínez, José Luis Arredondo-García

Resúmenes / Abstracts

- 40 [Premios Trabajos Libres XVII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica](#)
[XXXVI Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica](#)
[del 08 al 11 de noviembre de 2017, Cancún Q. Roo, México](#)
Free Works Awards XVII Latin American Congress of Pediatric Infectious Diseases
XXXVI Inter-American Congress of Pediatric Infectious Diseases,
November 8-11, 2017, Cancun Q. Roo, Mexico

Vacunación en el paciente inmunodeprimido

Francisco Javier Otero Mendoza

Pediatra Infectólogo egresado del Instituto Nacional de Pediatría. Médico adscrito al Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría. Profesor de Infectología de la Escuela Médico Naval. Profesor de Infectología del Instituto Politécnico Nacional.

Los avances de la medicina en el tratamiento de lactantes, niños y adolescentes inmunocomprometidos han mejorado su sobrevida, lo que ha ocasionado un incremento sin precedentes en la atención del paciente con alteraciones congénitas o adquiridas del sistema inmunitario.¹

La inmunodeficiencia primaria generalmente tiene un origen hereditario e incluye un grupo de enfermedades en las que hay un déficit parcial o total de la función de alguno de los componentes humorales y/o celulares responsables de la respuesta inmunitaria. En los pacientes que padecen inmunodeficiencia secundaria, por lo regular ésta es adquirida y se caracteriza por la pérdida total o funcional de los componentes celulares o humorales de la respuesta inmunitaria que ocurre debido a enfermedades y/o a su tratamiento.¹ Algunos ejemplos de este tipo de inmunodeficiencia son la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o las secundarias a agentes inmunosupresores (IS), la radioterapia utilizada en el tratamiento del cáncer en pacientes trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) o con trasplante de órganos sólidos (TOS).^{1,2} Además, cada vez son más frecuentes los casos de niños con inmunosupresión secundaria a enfermedades crónicas o sistémicas que son tratados con medicamentos de alto poder inmunosupresor como los corticoides sistémicos o los nuevos tratamientos biológicos (p. ej., anti-TNF). El grado de inmunosupresión se relaciona con el tipo del fármaco utilizado y su dosis, habitualmente es reversible y el paciente recupera su capacidad inmunitaria cierto tiempo después de la suspensión del medicamento.^{1,3}

Los niños con inmunocompromiso, ya sea primario o secundario por enfermedad o tratamiento, tienen mayor riesgo de presentar una enfermedad grave que puede ser prevenible por vacunación. El objetivo de la vacunación del paciente inmunocomprometido es proveer la máxima protección y evitar en la medida de lo posible la enfermedad.³

En el seguimiento de este grupo de pacientes, la inmunización es un aspecto fundamental en las unidades específicas pediátricas, siendo esencial su adecuado empleo como herramienta preventiva, ya que disminuye significativamente la morbimortalidad de este grupo de pacientes. El médico de primer contacto y el médico especialista que atienden a pacientes inmunocomprometidos tienen la responsabilidad de garantizar que se administren las vacunas apropiadas al paciente y a sus contactos intradomiciliarios. Si una vacuna no se administra de manera adecuada, puede no tener efecto alguno, pero si es una vacuna con microorganismos vivos atenuados puede ocasionar enfermedades por las cepas vacunales.³

Actualmente se sabe que, salvo ciertas contraindicaciones específicas con algunas vacunas, los niños inmunocomprometidos deben ser inmunizados de manera óptima, puesto que se benefician del efecto protector de las vacunas. Es indispensable disponer de guías de vacunación para niños inmunocomprometidos, así como consultar con expertos en casos complejos.^{4,5}

En el paciente inmunocomprometido es imprescindible individualizar el esquema de inmunización debido a la heterogeneidad de la población inmunodeficiente, sus características clínicas y a su variación a lo largo del tiempo en función de la evolución de la enfermedad de base y de los tratamientos aplicados. Es necesario ajustarse estrictamente a las recomendaciones específicas de cada vacuna para cada situación concreta.^{4,5}

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

En la medida de lo posible se debe inmunizar precozmente, de preferencia antes de que la inmunodeficiencia progrese (p. ej., VIH). En niños con tratamiento inmunosupresor hay que elegir el momento más oportuno para vacunar, teniendo en cuenta que la respuesta inmunitaria es adecuada dos semanas antes de iniciar el tratamiento y en un periodo entre tres y 12 meses después de suspender la inmunosupresión. En algunos casos debe reducirse o suspenderse transitoriamente la terapia inmunosupresora para poder vacunar, aprovechando ese lapso para completar las inmunizaciones pendientes, empleando incluso esquemas acelerados.⁶

En los pacientes que cursen con una inmunosupresión grave, están contraindicadas las vacunas con microorganismos vivos atenuados por el riesgo de replicación y de desarrollo de enfermedades por las cepas vacunales. Las vacunas inactivadas no tienen problemas de seguridad ni de tolerancia, debiéndose aplicar en el mismo momento que en los pacientes sanos. Sin embargo, en ciertas circunstancias es necesario cuantificar los anticuerpos séricos para determinar la necesidad de revacunar al paciente en caso de respuesta deficiente a la vacuna.⁷

La vacunación del paciente inmunocomprometido es un tópico que debe manejar el clínico debido al incremento progresivo en la atención de este grupo de pacientes. Es necesario individualizar en cada caso, según la patología de base y el estado inmunológico, el momento idóneo y la vacuna a aplicar en cada paciente. Esto sin duda es un nuevo reto que debemos abordar con profesionalidad y

eficacia, buscando como siempre lo mejor para la salud presente y futura de nuestros niños.

REFERENCIAS

1. Weber DJ, Rutala WA. Immunization of immunocompromised persons. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2003; 23 (4): 605-634.
2. Geretti AM, Doyle T. Immunization for HIV-positive individuals. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23 (1): 32-38.
3. Mellado PM, Ruiz CJ, Moreno PD, Navarro GM, Grupo de Consenso SEIP-CAV-AEP de Vacunas en Inmunodeprimidos. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75 (6): 413.e1-413.e22.
4. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK. General recommendations on immunization recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006; 55 (RR15): 1-48.
5. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15 (10): 1143-1238.
6. Moore DL. Immunization of the immunocompromised child: key principles. *Paediatrics & Child Health*. 2018; 23 (3): 203-205. doi: 10.1093/pch/pxx180
7. Pinto MV, Bihari S, Snape MD. Immunization of the immunocompromised child. *J Infect*. 2016; 72 Suppl: S13-22. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.017.

Correspondencia:

Francisco Javier Otero Mendoza

E-mail: droterom@yahoo.com.mx

Extracto del documento: «Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños»

María José Mellado Peña,****+ Begoña Santiago García,****+ Fernando Baquero-Artigao,****+
David Moreno Pérez,****+ Roi Piñeiro Pérez,****+ Ana Méndez Echevarría,****+
José Tomás Ramos Amador,****+ David Gómez-Pastrana Durán,*++ Antoni Noguera Julián****+
Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad
Española de Infectología Pediátrica

* Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred), España.

** Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), España.

*** Red Española de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica (RITIP), España.

* European Network of Excellence for Paediatric Clinical Research (TEDDY), España.

++ Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP), España.

EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL

La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa más frecuente, aunque su incidencia y mortalidad se encuentran en retroceso gracias a las estrategias internacionales («end tuberculosis», OMS, 2014¹). De todos los casos, 10% tienen lugar en niños, pero durante décadas no se le ha prestado atención a la TB pediátrica, ya que es menos frecuente que la TB del adulto, presenta escasa capacidad infectiva, limitaciones al diagnóstico y a su vinculación con la pobreza. Recientemente se han hecho grandes avances en la inclusión de los niños en estos programas.² En Europa la prevalencia de TB pediátrica disminuye cada año, aunque continúa siendo un problema de salud pública con más de 40,000 casos en la última década. Existe gran preocupación por la alta incidencia de TB MDR en países de Europa del Este, donde supone 16% de los nuevos diagnósticos.³ España es el país de Europa Occidental con más casos pediátricos, con una incidencia de 4.3/100,000 en 2014.³ El principal factor de riesgo es la inmigración,⁴ asociándose a otras circunstancias como las inmunodeficiencias primarias o adquiridas.⁵ En España la mortalidad asociada a la TB pediátrica

es excepcional, pero las formas extrapulmonares ocasionan importantes complicaciones y secuelas.⁶ Se desconoce la tasa de TB resistente en niños, aunque se estima una prevalencia > 4%, superando la notificada en adultos.⁷

EXPOSICIÓN A TUBERCULOSIS

Las nuevas indicaciones de profilaxis se basan en recomendaciones internacionales.^{8,9} Se considera exposición a TB si existe: a) contacto en los últimos tres meses, estrecho (> 4 h/día mismo habitáculo), con enfermo con TB bacilífera; b) prueba de tuberculina (PT) < 5 mm y/o *Interferon-Gamma-Release-Assay* (IGRA) negativo; c) ausencia de clínica compatible; d) radiografía torácica normal (realizar siempre en inmunodeprimidos y niños pequeños).

Se recomienda profilaxis con isoniazida (H) en niños < 5 años y en inmunodeprimidos (corticoides, anti-TNFalfa, quimioterapia, VIH, insuficiencia renal crónica, tumores, inmunodeficiencias primarias).⁸⁻¹⁰ En todos los casos se realizará una segunda PT (y/o IGRA) transcurridas entre ocho y 10 semanas del contacto.⁸ Si la segunda PT es < 5 mm (o IGRA negativo), se suspenderá la profilaxis si ésta se hubiera iniciado. Si la segunda PT es \geq 5 mm (o IGRA positivo), se considerará infección tuberculosa latente (ITBL). En inmunodeprimidos o < tres meses con contacto de riesgo (caso índice no adherente, retratamiento, etc.), se recomienda completar pauta

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rliip>

de tratamiento de ITBL independientemente de la segunda PT.

En recién nacidos de madre bacilífera, iniciar H tras descartar infección y enfermedad TB, repitiendo PT entre las 10 y 12 semanas, ya que el periodo ventana puede ser mayor. Si la segunda PT es negativa, considerar la administración de BCG. Se puede dar lactancia materna, salvo en mastitis tuberculosa. Se recomienda administrar la leche materna en biberón si la madre ha recibido más de dos semanas de terapia, si sigue siendo bacilífera o si tiene TB resistente.¹¹

INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Se considera ITBL: a) evidencia inmunológica de infección (PT y/o IGRA positivo, b) ausencia de clínica, c) radiografía de tórax normal, d) contacto bacilífero. En niños sin contacto que cumplan el resto de criterios debe considerarse ITBL, sobre todo en menores de cinco años o inmunodeprimidos. En niños vacunados con BCG, PT positiva e IGRA negativo, habitualmente se interpreta como efecto de la BCG y no se considera ITBL.

Se admiten varias pautas de tratamiento de la ITBL:^{9,10,12} 6H (isoniazida seis meses); 9H (isoniazida nueve meses, especialmente en inmunodeprimidos o enfermos crónicos); 3HR (isoniazida y rifampicina tres meses, especialmente en adolescentes o mala adherencia); H y rifapentina una dosis semanal durante 12 semanas (en > 12 años); 4R (rifampicina cuatro meses, si hay toxicidad o resistencia a isoniazida). En niños coinfectados con VIH no se recomienda usar R.

ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Tuberculosis pulmonar. *Fase inicial:* HRZE dos meses si se desconoce la sensibilidad, ya que la resistencia a H en España es > 4%.^{8-10,13} Suspender E a los dos meses o antes si se conoce sensibilidad. *Mantenimiento:* HR cuatro meses. Los fármacos deben tomarse juntos y en ayunas. Existen publicaciones recientes sobre las dosis de fármacos antituberculosos y recomendaciones para la elaboración de formulaciones magistrales.¹⁴ *Seguimiento:* se propone un calendario de seguimiento; se recomienda analítica pretratamiento, y posteriormente si hay clínica de toxicidad;⁹ se valorará radiografía de control al finalizar las fases de inducción y de mantenimiento o si hay empeoramiento. *Reacción paradójica:* empeoramiento clínico-radiológico en los primeros dos meses. *Tratamiento:* prednisona 2

mg/kg/día vía oral tres a cuatro semanas con pauta descendente.^{13,15}

Tuberculosis extrapulmonar. Se proponen las pautas de tratamiento de las formas de TB extrapulmonar y las indicaciones de corticoides y tratamiento quirúrgico.

TUBERCULOSIS RESISTENTE (TB-R)

Terminología reciente y nueva guía OMS. En los últimos años se ha consensuado una terminología más rigurosa relativa a la TB-R en niños:¹⁶ TB monorresistente, TB polirresistente, TB multirresistente (TB-MDR), TB extremadamente resistente (TB-XDR) y TB-Pre-XDR. Las últimas recomendaciones de la OMS¹⁷ consideran TB-R a rifampicina (TB-RR) a todas las que presentan algún tipo de resistencia a R. Se detallan las modificaciones de la clasificación de fármacos de segunda línea de la OMS.

TB mono-R. Profilaxis postexposición. Indicada en menores de cinco años o inmunodeprimidos. Isoniazida-R: rifampicina de ocho a 12 semanas. Rifampicina-R: isoniazida de ocho a 12 semanas. Niños mayores de cinco años inmunocompetentes: no se recomienda profilaxis. Todos los casos: es obligatorio repetir PT/IGRA entre las ocho y 12 semanas. ITBL. ITBL isoniazida R: rifampicina cuatro meses. ITBL sensible a isoniazida, resistente a otros fármacos: isoniazida de seis a nueve meses. *Enfermedad TB.* TB isoniazida-R: RZE+FQ de seis a nueve meses o RZ+FQ de nueve a 12 meses o 2RZE+7-10RE. TB rifampicina-R: según la OMS, estos niños deben considerarse TB-MDR hasta conocer la sensibilidad a H; si no es posible, considerar MDR.¹⁷

TB-MDR. *Profilaxis postexposición.* Existen dos alternativas: a) observación estrecha sin profilaxis;^{9,17} b) profilaxis con fármacos de sensibilidad conocida,^{18,19} en monoterapia (levofloxacino o moxifloxacino), biterapia (añadiendo etambutol o etionamida) o triple terapia (añadiendo H altas dosis)²⁰ hasta repetir PT. Algunas guías recomiendan tratar a los menores de cinco años e inmunodeprimidos²¹ e individualizar en el resto considerando riesgo de progresión, resistencias y reacciones adversas. Seguimiento al menos dos años. *ITBL MDR:* quinolona de seis a nueve meses (levofloxacino o moxifloxacino), en combinación con otro fármaco (etambutol o etionamida), valorando asociar H altas dosis. *Régimen convencional TB-MDR.* Duración: de 18 a 24 meses. Fase inicial, de seis a ocho meses, al menos cinco fármacos útiles. Mantenimiento de 12 a 18 meses, al menos tres fármacos útiles. Se explica el diseño del

tratamiento que debe ser dirigido por un especialista. *Nuevo régimen corto OMS*. Duración de nueve a 12 meses. Se explican las indicaciones y los fármacos de la fase intensiva (siete fármacos, de cuatro a seis meses) y mantenimiento (cuatro fármacos, de cinco a seis meses).

TB-XDR o Pre-XDR resistente a quinolonas. Profilaxis postexposición: observación estrecha sin tratamiento, al menos dos años. ITBL: observación estrecha sin tratamiento. En menores de cinco años o inmunodeprimidos pueden plantearse dos fármacos de sensibilidad conocida entre nueve y 12 meses. Tratamiento: como TB MDR.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva, Switzerland; 2015.
- World Health Organization, Centre for Disease Control and Prevention, UNICEF et al. Roadmap for childhood tuberculosis. Towards Zero Deat. Geneva; 2013: WHO/HTM/TB/2013.12. [Access in March 2017]. Available in: www.who.org.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm; 2016. [Access in March 2017] Available in: www.ecdc.org.
- Del Rosal T, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Méndez-Echevarría A, López G, Aracil FJ et al. Impact of immigration on pulmonary tuberculosis in Spanish children: a three-decade review. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29 (7): 648-651.
- Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, Iglesias-Jiménez E, Ricart-Campos S, Martín de Carpi J et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF α drugs: a cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015; 13: 54.
- Santiago-García B, Blázquez-Gamero D, Baquero-Artigao F, Ruíz-Contreras J, Bellón JM, Muñoz-Fernández MA et al. Pediatric extrapulmonary tuberculosis: clinical spectrum, risk factors and diagnostic challenges in a low prevalence region. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35 (11): 1175-1181.
- Santiago B, Baquero-Artigao F, Mejías A, Blázquez D, Jiménez MS, Mellado-Peña MJ; EREMITA Study Group. Pediatric drug-resistant tuberculosis in Madrid: family matters. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33 (4): 345-350.
- American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL, 2015.
- National Institute for Health and Clinical Excellence N. Tuberculosis. London, UK; 2016. [Acces in February 2017] Available in: www.nice.org.uk.
- World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. Geneva; 2014: WHO/HTM/TB/2014.03.
- Baquero-Artigao F, Mellado Peña MJ, del Rosal RT, Noguera JA, Goncé MA, de la Calle Fernández MM y cols. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): Epidemiología y Diagnóstico. *An Pediatr*. 2015; 83: e1-285.
- World Health Organization, The End TB Strategy. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva; 2015:WHO/HTYM/TB/2015.01.
- Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016; 63 (7): e147-e195.
- Piñeiro PR, Santiago GB, Rodríguez MB, Baquero AF, Fernández LC, Goretti LM y cols. Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred). *An Pediatr (Barc)*. 2016; 85: e1-e11.
- Carazo GB, Moreno PD, Nuñez CE, Mesa FA, Martín CM, Obando PP et al. Paradoxical reaction in immunocompetent children with tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2016; 51: 15-18.
- Seddon JA, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M et al. Consensus statement on research definitions for drug-resistant tuberculosis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013; 2 (2): 1-10.
- World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. Geneva, Switzerland; 2016.
- Villarino ME, Dooley SW, Geiter LJ, Castro KG, Snider DE Jr. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1992; 41: 61-71.
- Seddon J, Fred D, Amanullah F, Burzynski J, Keshavjee S, Starke JR. Post-Exposure Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis Contacts: evidence based recommendations. Policy Brief No.1. Dubai, United Arab Emirates; 2015.
- Seddon JA, Hesselting AC, Finlayson H, Fielding K, Cox H, Hughes J et al. Preventive therapy for child contacts of MDR TB: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013; 57 (12): 1676-1684.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm; 2012.

Correspondencia:

María José Mellado Peña

E-mail: mariajose.mellado@salud.madrid.org

Impacto de las enfermedades diarreicas agudas en América Latina. Justificación del establecimiento de un Comité de Enfermedades Diarreicas en SLIPE

Ismael Francisco Herrera-Benavente,* Andreu Comas-García,* Abiel Homero Mascareñas-de los Santos**

* Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

** Infectología Pediátrica del Hospital Universitario «José Eleuterio González» de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

RESUMEN

Las enfermedades diarreicas agudas (EDA) son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, particularmente en el grupo de niños menores de cinco años. A pesar de que los programas de control de las EDA han logrado disminuir el impacto de estas infecciones en las últimas tres décadas, dicha reducción no ha sido homogénea en los países que conforman Latinoamérica. La heterogeneidad en los resultados se debe a la amplia diversidad política, económica, social, cultural y de salud. Por lo tanto, en la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) consideramos que es necesario contar con un Comité de Enfermedades Diarreicas (CED), que deberá ser un eje fundamental en el desarrollo de acciones de promoción y prevención de las EDA. El CED deberá desarrollar documentos y consensos que señalen las estrategias y líneas de acción claras que coadyuven al fortalecimiento en el manejo y prevención de las EDA.

Palabras clave: Enfermedades diarreicas agudas, Comité de Enfermedades Diarreicas, prevención.

*Impact of acute diarrheal diseases in Latin America.
Justification for the establishment of a Committee
on Diarrheal Diseases in SLIPE*

ABSTRACT

Acute diarrheal diseases (ADD) are one of the main causes of morbidity and mortality worldwide, particularly in children under five years of age. Although ADD control programs have been able to reduce the impact of these infections in the last three decades, this reduction has not been homogeneous in the countries that make up Latin America. The heterogeneity in the results owes to its wide political, economic, social, cultural and health diversity. Therefore, in the Latin American Society of Pediatric Infectious Diseases (SLIPE) we consider that it is necessary to have a Committee on Diarrheal Diseases (CDD), which must be a fundamental axis in the development of actions for the promotion and prevention of ADD. The CDD must develop documents and consensus that indicate clear strategies and lines of action that contribute to strengthening the management and prevention of ADD.

Key words: Acute diarrheal diseases, Committee on Diarrheal Diseases, prevention.

INTRODUCCIÓN

En América Latina (AL) existen grandes contrastes que están dados por las diferencias en las densidades poblacionales, la heterogénea composición étnica y la amplia diversidad de escenarios económicos, educativos, políticos, sociales y de sistemas de salud, así como la gran variedad de climas, situacio-

nes geográficas y creencias, entre otras. Principalmente por las variables en las condiciones sanitarias y sociales de las poblaciones, se presentan muchas disparidades que favorecen de manera indiscutible la presencia de patologías específicas, entre ellas, las EDA. Por lo tanto, la enfermedad diarreica infantil debe ser tratada desde una perspectiva sindémica.

EPIDEMIOLOGÍA

Las EDA son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños a nivel mundial. En 2015, se estima que causaron más de 1.3 millones de muertes

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

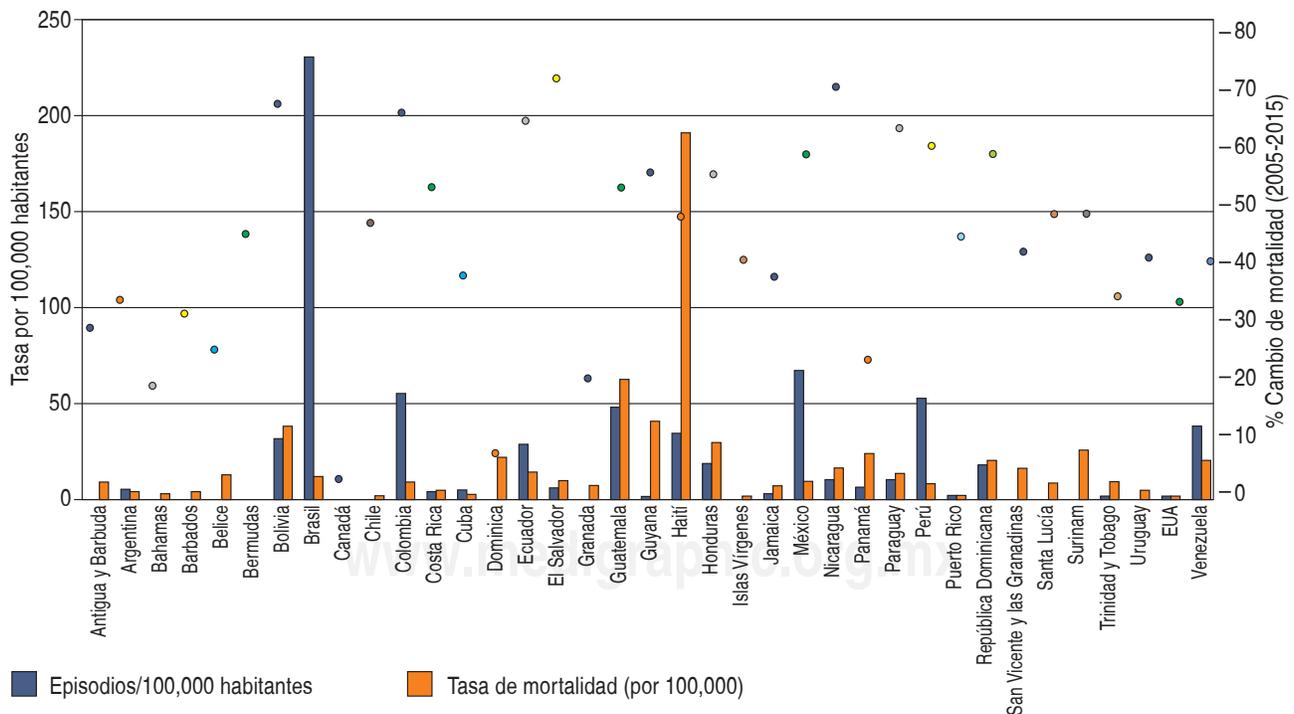
en todo el mundo, lo cual las colocó como la cuarta causa de muerte en niños menores de cinco años.¹ Es importante recalcar que la mayoría de las muertes infantiles por EDA se registraron en países de bajos y medianos ingresos.² De igual forma, las mayores tasas de incidencia de EDA se concentraron en las comunidades marginadas de los países con recursos limitados (por ejemplo, escasez de agua potable, saneamiento deficiente y mala calidad de atención médica).³ Así mismo, es importante considerar que, como usualmente las mayores tasas de crecimiento poblacional se concentran en países pobres, siempre la morbilidad y mortalidad serán mayores en estas áreas. En países de altos ingresos, las enfermedades diarreicas rara vez son fatales, pero sí son causa de un gran número de consultas de urgencia y/o hospitalizaciones que generan costos sustanciales de atención médica.⁴

La mortalidad por infecciones respiratorias agudas (IRA) y EDA es uno de los principales parámetros utilizados para estimar el grado de salud en la población pediátrica. Por lo tanto, las tasas de mortalidad infantil son uno de los mayores insumos dentro de los debates sobre políticas públicas, planificación de intervenciones y priorización de la investigación de nuevas tecnologías

en salud; además, nos proporcionan un panorama sobre si una sociedad está progresando o no en la reducción de la carga de la mortalidad prematura, especialmente evitable y, por lo tanto, si es necesario renovar o reforzar esfuerzos específicos. Es necesario que cada país cuente con un sistema de salud eficaz que proporcione información oportuna y precisa sobre las IRA y EDA, para valorar si se requieren reformas importantes que mejoren la salud de los niños. Los sistemas de salud en muchos países son deficientes en la vigilancia epidemiológica de IRA y EDA.

En Latinoamérica, de acuerdo con los datos recién publicados por *Global Burden Diseases (Diarrhoeal Diseases)*,¹ las EDA continúan siendo un problema de salud pública.¹ La incidencia se ha mantenido relativamente constante en las tres últimas décadas, pero varios países han disminuido la mortalidad durante este mismo periodo⁵⁻¹⁴ gracias a los programas de control de las EDA que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido y que la Organización Panamericana de la Salud, como oficina regional, ha difundido en Latinoamérica.¹⁵⁻¹⁸

En la *figura 1* podemos observar la comparación entre las tasas de incidencia y mortalidad



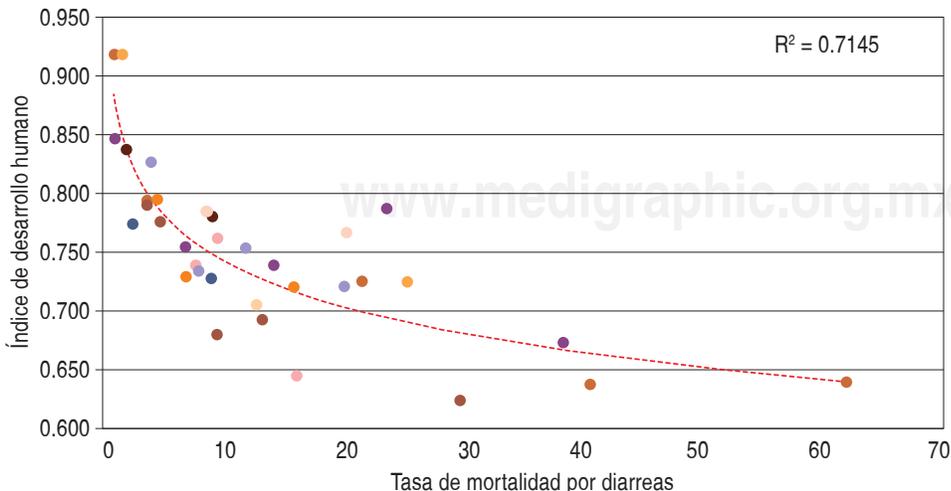
Datos adaptados de: Global Burden of Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (9): 909-948.

Figura 1. Comparación de la tasa de incidencia (columnas azules) y mortalidad por diarreas (columnas naranjas) en el continente americano entre 2005 y 2015 y la reducción en mortalidad (círculos de colores).

por diarreas que se registraron en el continente americano entre 2005 y 2015. En dicha *figura 1* se pueden ver tres patrones de países: en el primero, ambas tasas de incidencia son similares (Argentina, Bolivia, Costa Rica, El Salvador, Nicaragua, Paraguay y República Dominicana); en el segundo, la tasa de incidencia es mayor a la de la mortalidad (Brasil, Colombia, Ecuador, México, Perú y Venezuela); en el tercero, la de mortalidad es mayor a la de incidencia (Antigua y Barbuda, Bahamas, Barbados, Belice, Dominica, Guatemala, Guyana, Haití, Honduras, Panamá, Santa Lucía, Surinam, Trinidad y Tobago, y Uruguay). Con claridad se visualizan tres panoramas epidemiológicos y de salud pública diferentes; probablemente, en los países donde la mortalidad es mayor que la morbilidad, estén jugando varios factores: 1) subregistro de casos leves, 2) falla en la prevención de las enfermedades diarreicas, 3) mala clasificación o terapéutica de casos de EDA moderadas o severas, y 4) débil infraestructura del sistema de salud. En general, estos son los países que menor reducción en la mortalidad han tenido. En el otro extremo de este contexto estarían los países donde la morbilidad es mayor a la mortalidad. En su mayoría, en estos países es donde se ha observado la mayor disminución en la mortalidad durante los últimos 10 años, situación que refleja las mejoras en el registro, detección oportuna y manejo de la enfermedad diarreica. Finalmente, tenemos los países en donde ambas tasas son similares, los cuales, por cierto, son los que tienen las tasas más pequeñas, situación que nos estaría hablando de un mejor control de las EDA.

El índice de desarrollo humano (IDH) es un indicador que elabora el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo. Mediante el IDH se busca estimar cuantitativamente la calidad de vida de un país. Esto se efectúa a través de un cálculo combinado que toma en cuenta el promedio de la expectativa de vida y libre de enfermedad, la capacidad de adquirir conocimientos (promedio de escolaridad en adultos > 25 años) y el nivel del PIB *per capita* (el cual debe proporcionar un nivel de vida digno); en resumen, el IDH evalúa salud, educación y riqueza. En la *figura 2* se observa que existe una correlación del 71% entre el IDH y la tasa de mortalidad, donde a mayor tasa de mortalidad por diarreas, menor será el IDH. Por lo tanto, los países con mejor educación, economía y salud tienen menor mortalidad. Esta correlación se pudiera explicar por los siguientes factores: 1) la calidad de los sistemas de salud, 2) la capacidad de acceso a los sistemas de salud, 3) el nivel de educación para la salud, y 4) la cantidad de estrategias implementadas para mitigar la incidencia de las EDA (vacunación, agua potable, drenaje, educación, etcétera). Esta correlación entre el IDH y la mortalidad por diarreas claramente impacta o está relacionada con la expectativa de vida. Si un país tiene altas tasas de mortalidad por diarreas, la esperanza de vida en esa población disminuye y el parámetro de salud dentro del cálculo de IDH también.

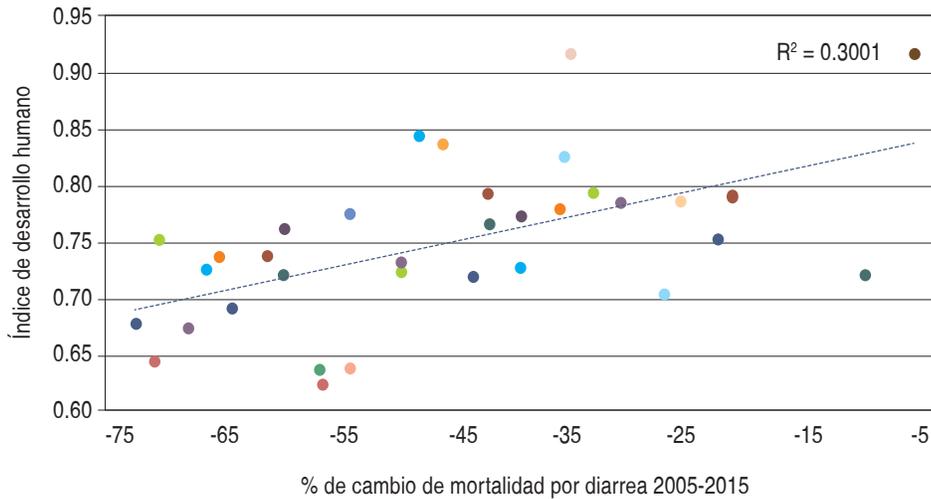
En la *figura 3* se puede observar, de manera opuesta a la *figura 2*, que a menor IDH, mayor ha sido la reducción porcentual en la tasa de mortalidad por diarreas. Aunque esto pudiera parecer una paradoja, no lo es, ya que los países con menor IDH son los que tienen la mayor mortalidad por diarreas. Usualmente,



Datos adaptados de: Global Burden of Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (9): 909-948.

Figura 2.

Análisis de la correlación entre el índice de desarrollo humano en países del continente americano y la tasa de mortalidad por diarreas entre 2005 y 2015.



Datos adaptados de: Global Burden of Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (9): 909-948.

Figura 3.

Correlación entre el índice de desarrollo humano en países del continente americano y el porcentaje de cambio de mortalidad por diarreas entre 2005 y 2015.

en salud pública, entre mayor sea la magnitud de la mortalidad, mayor nivel de reducción (si se hacen las intervenciones adecuadas) se podrá alcanzar. Países como Canadá, Chile o EUA, que tienen una mortalidad por diarreas muy baja, requerirán de un número más grande de intervenciones y mayor gasto para reducir aún más sus niveles. En cambio, países como El Salvador, Nicaragua, Bolivia y Brasil, donde la mortalidad es más alta que en otros países, aunque tengan un IDH bajo, podrán lograr mayores reducciones relativas.

Los factores de riesgo para el desarrollo de EDA en los niños son complejos y la contribución relativa de cada factor varía en función de la interacción entre las variables socioeconómicas, ambientales y de comportamiento. Los factores de riesgo documentados incluyen edad temprana, desnutrición, destete temprano, patrones estacionales, baja educación materna, falta de suministro de agua por tubería, malas prácticas de almacenamiento de agua, no tratamiento del agua en el hogar, inadecuado lavado de manos y saneamiento deficiente. Se ha demostrado que la incidencia de diarrea infantil está inversamente relacionada con el nivel socioeconómico. Los niños en situación de pobreza son mucho más vulnerables a episodios de diarrea aguda, de mayor duración y gravedad.¹⁹ Debido al cambio en el paradigma del estado nutricional en Latinoamérica, donde antes la incidencia de desnutrición era alta y ahora se ha incrementado la población con sobrepeso y obesidad (es decir, con una nutrición inadecuada), es necesario determinar la magnitud del sobrepeso-obesidad como factor de riesgo para el desarrollo de EDA.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Uno de los principales desafíos en el diagnóstico etiológico específico es que existen más de 40 patógenos causantes de EDA, entre los que se incluyen bacterias, virus, parásitos e incluso hongos. Los avances en el diagnóstico molecular han llevado a la identificación de nuevos agentes causales y han mejorado nuestra comprensión del papel etiológico de los patógenos previamente reconocidos. Utilizando métodos convencionales y moleculares, se ha demostrado que los principales patógenos causantes de diarrea en niños son *Shigella* sp., rotavirus, adenovirus 40/41, *Escherichia coli* enterotoxigénica (toxina termoestable positiva), *Cryptosporidium* sp. y *Campylobacter* sp.^{20,21} Otro estudio²² mostró que los agentes más frecuentes en niños de cero a 11 meses fueron norovirus GII, rotavirus, *Campylobacter*, astrovirus y *Cryptosporidium*, y en niños de 12 a 24 meses, *Campylobacter*, norovirus GII, rotavirus, astrovirus y *Shigella*. Las técnicas convencionales de detección microbiológica utilizan múltiples modalidades (por ejemplo, cultivo bacteriano, detección de antígeno y tinción específica seguida de microscopía), lo que requiere mayor tiempo para lograr el diagnóstico, la presencia de un personal de laboratorio capacitado en múltiples técnicas diagnósticas y mayor complejidad en los programas de control de calidad. Todo lo anterior ha significado que, en entornos con recursos económicos y humanos limitados, muchos patógenos —incluso los que son comunes— sólo sean identificados en laboratorios nacionales de referencia y, por lo tanto, el porcentaje de casos sin diagnóstico etiológico sea mayoritario.²³

Desde hace poco se están utilizando técnicas de detección rápida de antígenos, así como diversos métodos de amplificación de ácidos nucleicos; estos han comenzado a reemplazar y/o complementar las pruebas microbiológicas tradicionales debido a su mejor sensibilidad, especificidad, reproducibilidad y practicidad.^{24,25} Se han desarrollado varios ensayos moleculares múltiple comercial para la detección de patógenos gastrointestinales directamente a partir de muestras de heces clínicas, incluidas aquellas que permiten la identificación de más de 20 patógenos en tan sólo una hora.²⁶ El advenimiento de estas pruebas, basadas en la amplificación del ácido nucleico, tiene el potencial de revolucionar el panorama del diagnóstico de las EDA.²⁷ La identificación precisa de los patógenos es crucial para fines de vigilancia epidemiológica, pues permite comprender qué organismos son más prevalentes en ciertas áreas y diseñar medidas de prevención específicas, estrategias de vacunación, regímenes de tratamiento empíricos, así como la valoración del impacto de intervenciones profilácticas o terapéuticas.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO (PATRONES CLÍNICOS)

Las principales manifestaciones clínicas de EDA son diarrea, fiebre, malestar general, hiporexia y vómito; en los casos de diarrea con sangre (disentería) es posible encontrar, además, pujo, tenesmo y dolor abdominal tipo cólico con evacuaciones con alto contenido de moco y sangre. Tomando en cuenta las características epidemiológicas, etiopatogénicas y clínicas, es posible distinguir cuatro patrones de diarrea, con tratamiento y consecuencias diferentes:²⁸

1. Enfermedad diarreica aguda líquida o acuosa (duración: de tres a seis días). Se presenta en el 90% de los casos. En este tipo de patrón hay evidente predominio de líquido en las evacuaciones, así como un aumento en el número de las mismas. Su etiología principalmente es por virus y bacterias toxigénicas. La mayoría de estos casos tiene pocos datos de síndrome infeccioso. Su característica principal es la pérdida de líquido, que lleva a deshidratación (leve, moderada, severa), choque hipovolémico y muerte. El inicio temprano de la terapia de hidratación oral (THO) previene la deshidratación o su progresión; así mismo, reduce la duración de la enfermedad y la pérdida de nutrientes. Es necesaria una adecuada alimentación. La administración de zinc está indicada en aquellos países que la recomienden dentro de su esquema de manejo de EDA. No se recomienda el uso de antibióticos en este grupo de pacientes, sólo en aquellos en quienes se sospecha o presenta diarrea por *Vibrio cholerae*.
2. Enfermedad diarreica aguda con sangre (duración: de tres a seis días). Se presenta en el 10% de los pacientes. Algunos patógenos causan un proceso inflamatorio a nivel de la pared intestinal con infiltración de leucocitos (principalmente polimorfonucleares), que da como resultado úlceras en la mucosa, sangrado, exudados leucocitarios y producción de citocinas peptídicas que median cambios en el apetito y metabolismo, además de pérdidas de nutrientes (proteínas). De acuerdo a la etiopatogenia, este grupo puede subdividirse, a su vez, en:
 - a. Síndrome disentérico, que se caracteriza por evacuaciones numerosas, de escaso volumen, compuestas fundamentalmente de moco y sangre, con poca materia fecal, casi siempre acompañadas de cólico, pujo, tenesmo y fiebre; por lo general hay un estado de toxiinfección. La etiología principal es *Shigella*. Se ha demostrado que un tratamiento antibiótico temprano y efectivo disminuye la severidad de la enfermedad, acorta su curso clínico, reduce el periodo de excreción del agente etiológico, limita las complicaciones agudas y reduce los impactos a largo plazo.
 - b. Diarrea con sangre o diarrea sanguinolenta. Patrón clínico de evacuaciones compuestas de materia fecal líquida, en la que se observan estrías sanguinolentas y moco; el estado general del paciente se encuentra menos afectado que en aquellos que presentan disentería. No se recomienda iniciar con antibiótico. Se deberá vigilar por 48 horas, ya que, por lo regular, se autolimita. Si la sangre persiste por más de 48 horas, se deberá seguir el tratamiento de los pacientes con síndrome disentérico.
3. Enfermedad diarreica prolongada. Los cuadros de diarrea que duran de siete a 13 días, denominados prolongados, afectan el crecimiento y aumentan el riesgo de progresión a diarrea persistente; representan el 11.7% de los episodios.
4. Enfermedad diarreica persistente (> 14 días). Constituye el 4.7% de los episodios. Los patógenos que se han asociado particularmente a la

persistencia son *Escherichia coli* enteroagregativa, *Cryptosporidium parvum*, *Shigella flexneri*, *Shigella dysenteriae* tipo 1 y *Giardia intestinalis*. A medida que la duración de la enfermedad se extiende, la desnutrición se vuelve cada vez más prominente debido a la lesión de la mucosa intestinal, anorexia, malabsorción y pérdidas de nutrientes. La infección por *Shigella*, caracterizada por un intenso catabolismo tisular y pérdida de nutrientes, casi duplica el riesgo de diarrea persistente.

De las muertes por diarrea, entre 40 y 60% están asociadas a diarrea persistente, y de los pacientes con diarrea persistente, 70% tienen el antecedente de diarrea con sangre.

TRATAMIENTO

En más de medio siglo se ha demostrado que la THO es la intervención que ha salvado millones de vidas.²⁹ La piedra angular en la prevención y tratamiento de la deshidratación por EDA ha sido la THO. El apoyo nutricional es un aspecto importante en el manejo de las EDA en entornos de recursos limitados, donde la desnutrición y la enteropatía ambiental son frecuentes.³⁰ El zinc oral como terapia para la enfermedad diarreica aguda ha sido eficaz en acortar la duración de los síntomas diarreicos en los niños, con mayor evidencia del efecto en aquellos mayores de seis meses de edad;³¹ desde 2004, la OMS y la UNICEF lo han recomendado.³² Otros aspectos importantes del tratamiento de apoyo en determinadas circunstancias incluyen el uso de rehidratación intravenosa, la corrección de alteraciones electrolíticas y la prevención de la hipoglucemia.³³

Según las recomendaciones de la OMS, el uso de antimicrobianos en el tratamiento de las EDA está indicado en aquellos casos de diarrea con sangre.³³ La presencia de sangre en heces es un marcador sensible o específico para la presencia de *Shigella* y es un factor pronóstico de que el episodio diarreico que inició en forma aguda pudiera convertirse en persistente.

La utilización de probióticos en las EDA se basa fundamentalmente en su función de barrera epitelial, su impacto en la microbiota intestinal, la modulación de la respuesta inmune o la competencia directa con patógenos entéricos.³⁴ En países desarrollados, la utilización de probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda ha mostrado una reducción de la duración de la diarrea en un 14%.³⁴ La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica Hepatoló-

gica y Nutrición (ESPGHAN) ha recomendado el uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG o *Saccharomyces boulardii* como tratamiento de rutina para niños con diarrea aguda.³⁵ En países pobres es necesario conocer la verdadera eficacia clínica para recomendar su uso rutinario,³⁶ ya que han mostrado resultados contradictorios,³⁷⁻⁴⁴ inclusive en Latinoamérica.^{45,46} La variabilidad en los estudios es probablemente debida a la heterogeneidad sustancial observada en los ensayos en relación con la ubicación geográfica (país, región y localidad), formulación probiótica (género, especie, dosis y duración), población de estudio (edad, gravedad de la enfermedad, presencia de desnutrición y condiciones comórbidas) y la etiología de la diarrea (viral, bacteriana, mixta e indefinida). Por lo tanto, es necesario efectuar ensayos aleatorizados controlados (ECA) de alta calidad de probióticos específicos, en grupos definidos de niños con diarrea aguda, en entornos donde la carga de la enfermedad es más alta. Los simbióticos, una combinación de probióticos con prebióticos, también se han estudiado como posibles intervenciones terapéuticas en diversos contextos. El prebiótico es un aditivo nutricional que se utiliza para ayudar a garantizar que la(s) cepa(s) probiótica(s) establezca(n) colonización. Los simbióticos han mostrado ser de ayuda.⁴⁷

Los antieméticos se han utilizado durante mucho tiempo para el tratamiento de las EDA asociadas a vómitos, pero su uso generalizado fue en su mayoría limitado debido a los efectos secundarios significativos asociados con los agentes de primera generación. En fechas más recientes, el uso del ondansetrón en niños de países de altos ingresos se vinculó con un menor riesgo de ingreso hospitalario y tasas más bajas de hidratación intravenosa;⁴⁸ sin embargo, esencialmente, todavía no hay datos sobre su efectividad en países de medianos y bajos ingresos.

El agente antimotilidad loperamida ha demostrado ser un reductor de la duración de la diarrea del viajero,⁴⁹ pero el uso en niños se ha asociado con eventos adversos serios.⁵⁰

Se ha promovido el agente antisecretor racecadotril como complemento a la THO, particularmente en diarrea acuosa, pero ensayos recientes controlados con placebo mostraron ningún o poco beneficio significativo.⁵¹⁻⁵³ La diosmectita (esmectita), un anti-diarreico a base de magnesio y aluminio, aunada a la terapia de hidratación oral, puede ser de ayuda en la reducción de la duración de la diarrea en niños, pero sin efecto sobre las tasas de hospitalización o necesidad de terapia intravenosa.⁵⁴

Una revisión sistemática reciente analizó la evidencia sobre la eficacia comparativa de los coadyuvantes para el tratamiento de la diarrea aguda (racecadotril, diosmectita, *Lactobacillus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardii* y zinc) y presentó las comparaciones a través de un metaanálisis de tratamientos múltiples, permitiendo establecer la superioridad terapéutica del racecadotril en el manejo integral de la diarrea aguda en menores de cinco años.⁵⁵

SECUELAS

A través de los años se ha demostrado que las EDA conducen a secuelas a largo plazo, entre las que se incluyen la desnutrición,⁵⁶ disminución del crecimiento⁵⁷ y deterioro en el desarrollo cognitivo;⁵⁸ así mismo, en los últimos años ha habido una mejor comprensión en el impacto a largo plazo de dichas secuelas.⁵⁹ Los episodios recurrentes de diarrea o infecciones asintomáticas (subclínicas) favorecen al desarrollo de un proceso inflamatorio intestinal crónico conocido como enteropatía ambiental, que plantea nuevos y futuros desafíos.

PREVENCIÓN

Los agentes productores de EDA se transmiten principalmente por la vía fecal-oral, ya sea a través del contacto directo de persona a persona o a través de alimentos o agua contaminados; por lo tanto, el saneamiento, el adecuado lavado de manos y las medidas higiénicas evitan la propagación. Entre las estrategias de prevención se incluyen políticas para abordar nutrición, saneamiento y acceso de agua potable,⁶⁰ según lo estipulado por la UNICEF y la OMS,⁵⁸ además de la vacunación (rotavirus, cólera, nuevas vacunas).⁶¹ La prevención de la diarrea es un reto debido a las barreras infraestructurales, políticas y socioeconómicas generalizadas. Se ha estimado que estas intervenciones pueden ser capaces de reducir las muertes debidas a enfermedades diarreicas hasta en dos terceras partes.⁶²

JUSTIFICACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO DE UN COMITÉ DE ENFERMEDADES DIARREICAS (CED) EN LA SLIPE

En América Latina, las EDA continúan siendo un problema de salud pública. La SLIPE tiene como objetivos fomentar y facilitar la comunicación de los avances en la infectología pediátrica entre los países latinoamericanos para mejorar la salud de los

niños. Además, la SLIPE estimula la comunicación, intercambio y colaboración entre sus miembros, promueve la producción científica sobre temas de infectología pediátrica e impulsa el desarrollo de la especialidad en Latinoamérica.

¿Es necesario que la SLIPE cuente con un CED? Sí, deberá ser un eje fundamental en el desarrollo de acciones de promoción y prevención de las EDA que influyan en las políticas de salud en los países de América Latina y repercutan en la salud del niño latinoamericano. Ante este escenario, se requiere de la participación decidida y coordinada de todos los actores de los países que forman la SLIPE. En forma conjunta, deberán actuar y buscar los caminos necesarios para llegar a los organismos de salud pertinentes y que las acciones desarrolladas sean tomadas en cuenta. El CED participará en foros médicos para difundir las iniciativas desarrolladas para tal fin. Además, buscará los caminos para influir en la iniciativa privada y la sociedad civil de los países, así como divulgar los conocimientos desarrollados en la prevención de las EDA. Las herramientas para lograrlo serán la coordinación, evaluación y seguimiento de las estrategias desarrolladas y planteadas, así como las líneas de acción e indicadores que permitan medir el efecto esperado.

El CED deberá desarrollar documentos y consensos que señalen las estrategias y líneas de acción que coadyuven al fortalecimiento en el manejo y prevención de las EDA en los países latinoamericanos; también, será la junta responsable y portavoz oficial del conocimiento actual, prevención, investigación y posturas oficiales de la sociedad en todo lo relacionado con las EDA que afectan al niño latinoamericano. Estará formado por socios pediatras, infectólogos pediatras e investigadores latinoamericanos de reconocido prestigio.

REFERENCIAS

1. Global Burden of Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (9): 909-948.
2. Fischer WC, Aryee MJ, Boschi PC, Black RE. Estimating diarrhea mortality among young children in low and middle income countries. *PLoS ONE.* 2012; 7 (1): e29151.
3. Fischer WC, Perin J, Aryee MJ, Boschi-Pinto C, Black RE. Diarrhea incidence in low- and middle-income countries in 1990 and 2010: a systematic review. *BMC Public Health.* 2012; 12: 220.
4. Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, Holman RC, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA.* 1998; 279 (17): 1371-1376.

5. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. *Bull World Health Organ.* 1982; 60 (4): 605-613.
6. Bern C, Martinez J, de Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull World Health Organ.* 1992; 70 (6): 705-714.
7. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ.* 2003; 81 (3): 197-204.
8. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet.* 2005; 365 (9465): 1147-1152.
9. Boschi-Pinto C, Velebit L, Shibuya K. Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries. *Bull World Health Organ.* 2008; 86 (9): 710-717.
10. You D, Wardlaw T, Salama P, Jones G. Levels and trends in under-5 mortality, 1990-2008. *Lancet.* 2010; 375 (9709): 100-103.
11. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010; 375 (9730): 1969-1987.
12. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012; 379 (9832): 2151-2161.
13. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380 (9859): 2095-2128.
14. Walker CL, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet.* 2013; 381 (9875): 1405-1416.
15. World Health Organization. The treatment and prevention of acute diarrhoea. Practical guidelines. First ed. Geneva: WHO; 1985.
16. World Health Organization. The treatment and prevention of acute diarrhoea. Practical guidelines. Second ed. Geneva: WHO; 1989.
17. World Health Organization. The treatment and prevention of acute diarrhoea. Practical guidelines. Third ed. Geneva: WHO; 1993.
18. World Health Organization – Department of Child and Adolescent Health and Development. The Treatment of Diarrhoea. A Manual for physicians and other senior health workers, Fourth ed. Geneva: WHO; 2005.
19. Ganguly E, Sharma PK, Bunker CH. Prevalence and risk factors of diarrhea morbidity among under five children in India: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Child Health (Bhopal).* 2015; 2 (4): 152-160.
20. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet.* 2013; 382 (9888): 209-222.
21. Liu J, Platts-Mills JA, Juma J, Kabir F, Nkeze J, Okoi C et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study. *Lancet.* 2016; 388 (10051): 1291-1301.
22. Platts-Mills JA, Babji S, Bodhidatta L, Gratz J, Haque R, Havi A et al. Pathogen-specific burdens of community diarrhoea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED). *Lancet Glob Health.* 2015; 3 (9): e564-575.
23. Liu J, Kabir F, Manneh J, Lertsethtakarn P, Begum S, Gratz J et al. Development and assessment of molecular diagnostic tests for 15 enteropathogens causing childhood diarrhoea: a multicentre study. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14 (8): 716-724.
24. Platts-Mills JA, Liu J, Hout R. New concepts in diagnostics for infectious diarrhea. *Mucosal Immunol.* 2013; 6 (5): 876-885.
25. Smieja M, Goldfarb DM. Molecular detection of diarrheal pathogens. *Clin Microbiol Newslett.* 2016; 38 (17): 137-145.
26. Binnicker MJ. Multiplex molecular panels for the diagnosis of gastrointestinal infection: performance, result interpretation and cost effectiveness. *J Clin Microbiol.* 2015; 53 (12): 3723-3728.
27. Levine MM, Kotloff KL, Nataro JP, Muhsen K. The Global Enteric Multicenter Study (GEMS): impetus, rationale, and genesis. *Clin Infect Dis.* 2012; 55 (Suppl. 4): S215-S224.
28. Keusch GT, Walker CF, Das JK, Horton S, Habte D. Chapter 9. In: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, editors. *Disease Control Priorities (third edition). Volume 2.* Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2016.
29. Ruxin JN. Magic bullet: the history of oral rehydration therapy. *Med Hist.* 1994; 38 (4): 363-397.
30. Tickell KD, Walson JL. Nutritional enteric failure: neglected tropical diseases and childhood stunting. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016; 10 (4): e0004523.
31. Lazzarini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 12: CD005436.
32. World Health Organization/UNICEF. Joint statement: clinical management acute diarrhoea (WHO/FCH/CAH/04.07). Geneva and New York: World Health Organization, Department of Child and Adolescent Health and Development, and United Nations Children's Fund, Programme Division, 2004.
33. WHO. The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva: World Health Organization, 2005.
34. Applegate JA, Fisher WC, Ambikapathi R, Black RE. Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children. *BMC Public Health.* 2013; 13 (Suppl. 3): S16.
35. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59 (1): 132-152.
36. Pop M, Walker AW, Paulson J, Lindsay B, Antonio M, Hossain MA et al. Diarrhea in young children from low-income countries leads to large-scale alterations in intestinal microbiota composition. *Genome Biol.* 2014; 15 (6): R76.
37. Basu S, Paul DK, Ganguly S, Chatterjee M, Chandra PK. Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in controlling acute watery diarrhoea of Indian children: a randomised controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43 (3): 208-213.
38. Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, Chandra PK. Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in acute watery diarrhoea of Indian children: a randomized controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 2007; 43 (12): 837-842.

39. Aggarwal S, Upadhyay A, Shah D, Teotia N, Agarwal A, Jaiswal V. *Lactobacillus* GG for treatment of acute childhood diarrhoea: open labelled, randomized controlled trial. *Indian J Med Res.* 2014; 139 (3): 379-385.
40. Misra S, Sabui TK, Pal NK. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of *Lactobacillus* GG in infantile diarrhoea. *J Pediatr.* 2009; 155 (1): 129-132.
41. Dutta P, Mitra U, Dutta S, Rajendran K, Saha TK, Chatterjee MK. Randomised controlled clinical trial of *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*), used as probiotic in clinical practice, on acute watery diarrhoea in children. *Trop Med Int Health.* 2011; 16 (5): 555-561.
42. Khanna V, Alam S, Malik A, Malik A. Efficacy of tyndalized *Lactobacillus acidophilus* in acute diarrhea. *Indian J Pediatr.* 2005; 72 (11): 935-938.
43. Hegar B, Waspada IM, Gunardi H, Vandenplas Y. Double blind randomized trial showing probiotics to be ineffective in acute diarrhea in Indonesian children. *Indian J Pediatr.* 2015; 82 (5): 410-414.
44. Riaz M, Alam S, Malik A, Ali SM. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhea: a double blind randomised controlled trial. *Indian J Pediatr.* 2012; 79 (4): 478-482.
45. Corrêa NB, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR, Filho LA. Treatment of acute diarrhea with *Saccharomyces boulardii* in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53 (5): 497-501.
46. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 253.
47. Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, Satpathy R, Pradhan L, Chandel DS et al. A randomized symbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature.* 2017; 548 (7668): 407-412.
48. Freedman SB, Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L. Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evid Based Child Health.* 2013; 8 (4): 1123-1137.
49. Dupont HL, Jiang ZD, Belkind-Gerson J, Okhuysen PC, Ericsson CD, Ke S et al. Treatment of travelers' diarrhea: randomized trial comparing rifaximin, rifaximina plus loperamide, and loperamide alone. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5 (4): 451-456.
50. Li ST, Grossman DC, Cummings P. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2007; 4 (3): e98.
51. Gharial J, Laving A, Were F. Racecadotril for the treatment of severe acute watery diarrhoea in children admitted to a tertiary hospital in Kenya. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017; 4 (1): e000124.
52. Kang G, Thuppal SV, Srinivasan R, Sarkar R, Subashini B, Venugopal S et al. Racecadotril in the management of rotavirus and non-rotavirus diarrhea in under-five children: two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr.* 2016; 53 (7): 595-600.
53. Gordon M, Akobeng A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses. *Arch Dis Child.* 2016; 101 (3): 234-240.
54. Pérez-Gaxiola G, Cuello-García CA, Florez ID, Pérez-Pico VM. Smectite for acute infectious diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4: CD011526.
55. Gutiérrez-Castrellón P, Ortiz-Hernández AA, Llamas-Gallardo B, Acosta-Bastidas MA, Jiménez-Gutiérrez C, Díaz-García L et al. Efficacy of racecadotril vs. smectite, probiotics or zinc as an integral part of treatment of acute diarrhea in children under five years: A meta-analysis of multiple treatments. *Gac Med Mex.* 2015; 151 (3): 329-337.
56. Black R. Would control of childhood infectious diseases reduce malnutrition? *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1991; 374: 133-140.
57. Checkley W, Epstein LD, Gilman R, Cabrera L, Black RE. Effects of acute diarrhea on linear growth in Peruvian children. *Am J Epidemiol.* 2003; 157 (2): 166-175.
58. Niehaus M, Moore S, Patrick P, Derr LL, Lortz B, Lima AA et al. Early childhood diarrhea is associated with diminished cognitive function 4 to 7 years later in children in a northeast Brazilian shantytown. *Am J Trop Med Hyg.* 2002; 66 (5): 590-593.
59. Scharf RJ, Deboer MD, Guerrant RL. Recent advances in understanding the long-term sequelae of childhood infectious diarrhea. *Curr Infect Dis Rep.* 2014; 16 (6): 408.
60. Thapar N, Sanderson IR. Diarrhea in children: an interface between developing and developed countries. *Lancet.* 2004; 363 (9409): 641-653.
61. Fischer WC, Friberg IK, Binkin N, Young M, Walker N, Fontaine O et al. Scaling up diarrhea prevention and treatment interventions: a Lives Saved Tool analysis. *PLoS Med.* 2011; 8 (3): e1000428.
62. Petri WA, Miller M Jr, Binder HJ, Levine MM, Dillingham R, Guerrant RL. Enteric infections, diarrhea, and their impact on function and development. *J Clin Invest.* 2008; 118 (4): 1277-1290.

Correspondencia:

Dr. Abiel Homero Mascareñas-de los Santos

E-mail: a_mascarenas@hotmail.com

Grupos antivacunas: el regreso global de las enfermedades prevenibles

Iván Renato Zúñiga Carrasco,* Janett Caro Lozano**

* Jefe del Departamento de Epidemiología. UMF 223 IMSS, Lerma, México.

** Jefa del Departamento de Epidemiología. HGZ C/MF, 1 IMSS, Chetumal, Quintana Roo.

RESUMEN

En 2017 Europa cerró con 14,451 casos de sarampión, la situación preocupa seriamente al continente europeo: Italia está viviendo una epidemia de sarampión que no sólo multiplicó los casos, sino que está hospitalizando a cuatro de cada 10 niños afectados. El problema tiene un responsable: los movimientos antivacunas. Estos movimientos empezaron a tener gran fuerza a partir de 1998, cuando se publicó en la revista *The Lancet* un estudio en el que se vinculaba a la vacuna triple viral con el autismo. La vacunación en menores de cinco años es una de las intervenciones más eficaces y costo-efectivas que existen para reducir la mortalidad infantil en el mundo. Se estima que se evitan aproximadamente 2.5 millones de muertes cada año gracias al cumplimiento de un esquema básico de vacunación en niños y niñas. Hace 30 años que se trabaja un esquema de vacunación en el que se previene, protege y erradican enfermedades.

Palabras clave: Antivacunas, sarampión, vacunación, diálogo.

Anti-vaccine groups: the global return of preventable diseases

ABSTRACT

In 2017 Europe closed with 14,451 cases, the situation is seriously worrying Europe: Italy is living a measles epidemic that not only multiplied the cases but is hospitalizing four out of every ten affected children. The problem has a responsible: anti vaccines movements. These movements against vaccines began to have great strength from 1998, when a study was published in The Lancet magazine in which the tripe virus vaccine was linked to autism. Vaccination in children under five is one of the most effective and cost-effective interventions to reduce infant mortality in the world. It is estimated that approximately 2.5 million deaths are avoided each year thanks to compliance with a basic vaccination scheme in boys and girls. A vaccination scheme has been working for 30 years to prevent, protect and eradicate diseases.

Key words: Vaccine deniers, measles, vaccination, dialogue.

Con gran temor el personal comprometido con la salud pública en países desarrollados como Italia, Alemania e Inglaterra, entre otros, advierte que están teniendo brotes de enfermedades prevenibles por vacunación como el sarampión y la rubéola. El problema tiene un responsable: los movimientos antivacunas. De todos los casos 89% no estaba vacunado y 6% más sólo había recibido la primera dosis de la vacuna.

El movimiento «antivacunas» tomó fuerza en Estados Unidos y se ha propagado lentamente a México; entre los años 1994 y 1996 en las escuelas de homeopatía del país, académicos a favor de la no

vacunación en sus clases exaltaban e incitaban a los alumnos a demeritar la vacunación en todo momento de su vida no sólo como estudiantes y profesionistas, sino también en campañas de vacunación. Cuando en importantes jornadas de salud se les pedía apoyo a las escuelas de medicina, en vez de vacunar iban de casa en casa tratando de convencer a los padres de familia de no vacunar a sus hijos con argumentos irrazonables y absurdos, esto se replicó en varias unidades y hospitales de salud, por lo que durante un tiempo se vetó a los egresados de dichas escuelas para laborar y hacer residencias médicas, pues estas ideas con las que comulgaban los egresados de escuelas homeópatas no eran compatibles con la salud pública ni con la terapéutica tradicional alópata.

Los movimientos antivacunas cobraron más fuerza a partir de 1998, cuando se publicó en la revista *The Lancet* un estudio del médico británico Andrew

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

Wakefield en el que se vinculaba a la vacuna triple viral con el autismo, la cual, como sabemos, se administra para la inmunización contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.¹

Más tarde se demostró que existía fraude en ese estudio y la revista retiró el artículo en 2004, pero para entonces el daño ya estaba hecho. En Estados Unidos empezaron a aparecer páginas web que defendían estas tesis basadas en ideas filosóficas o religiosas, sin tener en cuenta el empirismo científico.^{2,3}

MOTIVOS DE LOS GRUPOS ANTIVACUNAS PARA DEMERITAR LAS INMUNIZACIONES

1. Filosófico-religiosos. Algunos grupos cristianos demeritan las vacunas, pues suponen una ruptura del equilibrio de la naturaleza de las cosas, son algo externo e innecesario, como lo dice Colosenses 2:8: *8 Mirad que ninguno os engañe por filosofías y vanas sutilezas, según las tradiciones de los hombres, conforme a los elementos del mundo, y no según Cristo.*⁴
2. Falta de eficacia. Algunos grupos sostienen que la disminución de la incidencia de enfermedades vacunables ha disminuido debido a los avances socioeconómicos y al contacto con los gérmenes salvajes para inmunizarse y por tanto, cuestionan tanto la necesidad de las vacunas como la eficacia/efectividad de las mismas.
3. Riesgos y consecuencias de la vacunación. Es un punto crítico para el rechazo a las vacunas, ya que hace referencia a los efectos secundarios, vínculo más o menos causal en relación con la aparición de determinadas enfermedades. Además, argumentan que no se informa con claridad sobre la seguridad y los efectos adversos graves que producen. Otros argumentos como hacer referencia a las molestias de los pinchazos, consecuencias de una mala técnica, como la afectación del nervio ciático y abscesos en el lugar de inoculación.
4. La corriente ortodoxa en la medicina homeópata asegura que las vacunas alteran los «miasmas» (en homeopatía se refiere a la predisposición genética que cada persona tiene a desarrollar y padecer cierto tipo de enfermedades y síntomas) del ser humano por las sustancias que contienen como compuestos antigénicos (virus atenuados o muertos, proteínas virales purificadas, toxinas bacterianas inactivadas,

polisacáridos bacterianos, etc.), sustancias tales como conservantes, adyuvantes y aditivos, así como cantidades residuales de otros productos utilizados en su fabricación como formaldehído, antibióticos, proteínas de huevo y de levadura.⁵

SITUACIÓN ACTUAL DEL SARAMPIÓN EN EUROPA

En 2017 Europa cerró con 14,451 casos de sarampión, la situación preocupa seriamente al continente europeo: Italia está viviendo una epidemia de sarampión que no sólo multiplicó los casos, sino que está hospitalizando a cuatro de cada 10 niños afectados.⁶

El sarampión se diseminó en Europa con una velocidad que preocupa a las autoridades de varios países y de los organismos internacionales. Esta enfermedad infecciosa, que afecta especialmente a los niños y que puede prevenirse gracias a una vacuna, ha vuelto a irrumpir con fuerza en el último año llevando a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a dar la voz de alarma con un énfasis sin precedente. Ante la magnitud del brote el gobierno italiano no tuvo más remedio que legislar el 19 de mayo de 2017 para hacer obligatorias una docena de vacunas en todas las escuelas del país. Otros países como Alemania obligan a las guarderías a informar sobre los padres que no vacunan a sus hijos. La obligatoriedad de las vacunas sigue siendo un tema muy polémico, sobre todo por los problemas éticos y sociales que implica.

Durante el periodo comprendido entre el 01 de enero y el 31 de diciembre de 2017 se notificaron la mayoría de los casos informados por países de Europa: Rumania (5,560), Italia (5,004), Grecia (967) y Alemania (929); 38, 35, 7 y 6%, respectivamente. Si tenemos en cuenta que en 2016 sólo se contabilizó un total 3,767 casos, el aumento que se ha producido en el último año se eleva hasta 400%.⁷

El diagnóstico de sarampión se confirmó mediante resultados de laboratorio positivos (serología, detección de virus o aislamiento) en 61% de todos los casos notificados. En total, 15 de los 53 países que componen la región europea de la OMS sufrieron un «gran brote» de sarampión (más de 100 casos) en el último año. Cada nueva persona afectada por sarampión en Europa nos recuerda que niños y adultos sin vacunar, independientemente del país en que vivan, están en riesgo de contraer

la enfermedad y transmitirla a otros que podrían no estar vacunados.⁶

De los 14,451 casos, 5,299 (37%) eran niños menores de cinco años, mientras que 6,440 (45%) tenían 15 años o más. La incidencia más alta se registró en niños menores de un año (367.2 casos por millón) y niños de uno a cuatro años (161.7 casos por millón). De 13,610 casos 87% no estaban vacunados, 8% se vacunaron con una dosis, 3% se vacunaron con dos o más dosis y 2% se vacunaron con un número desconocido de dosis. De todos los casos, 6% tenía un estado de vacunación desconocido. La proporción de casos con estado de vacunación desconocido fue mayor en adultos de 25-29 años (13%). La proporción de casos no vacunados fue más alta entre los niños menores de un año (96%), que eran demasiado pequeños para haber recibido la primera dosis de la vacuna contra el sarampión. Los bebés menores de un año son particularmente vulnerables a las complicaciones del sarampión y están mejor protegidos por la inmunidad grupal que se logra cuando la cobertura de la segunda dosis de una vacuna que contiene sarampión es al menos de 95%.⁶

MÉXICO Y EL ÉXITO EN LA VACUNACIÓN

La vacunación en menores de cinco años es una de las intervenciones más eficaces y costo-efectivas que existen para reducir la mortalidad infantil en el mundo. Se estima que se evitan aproximadamente 2.5 millones de muertes cada año gracias al cumplimiento de un esquema básico de vacunación en niños y niñas.⁸

México es reconocido por su Programa de Vacunación Universal, el cual es público y gratuito. A nivel mundial es uno de los más completos, lo que ha permitido hacer frente a amenazas de enfermedades prevenibles por vacunación. Al ser un país extremadamente complejo por su amplia población, el esquema de vacunación es diferente para cada enfermedad y existe el riesgo de pérdida de biológicos.

El programa de vacunación tiene una característica que sobresale en la región de las Américas y es considerar a la población como una sola: niños, adolescentes y población vulnerable se protegen de enfermedades prevenibles por vacunación alcanzando altos índices de cobertura.⁹

Hace más de 30 años que se trabaja un esquema de vacunación que promueve las acciones de prevención, protección y erradicación de enferme-

dades. Algunas ya han sido erradicadas, como la viruela, y otras representan todavía un reto, como el sarampión.¹⁰

Lo que hace que este programa sea verdaderamente universal, es la coordinación de acciones entre las diferentes dependencias de la organización pública en México. Las Semanas Nacionales de Salud (SNS) han aumentado sus objetivos con el tiempo, primero mediante la ruptura en corto tiempo de la cadena de transmisión de algunos padecimientos, después eliminando la transmisión autóctona de los mismos y llevando a cabo acciones simultáneas e integrales para la prevención de enfermedades evitables por vacunación, enfermedades diarreicas e infecciones respiratorias. Los datos sobre la cobertura de vacunación en nuestro país son dignos de competir con países como Finlandia o Noruega.¹¹

En junio de 2017, el Diario Oficial de la Federación dio a conocer las modificaciones y nuevas disposiciones jurídicas vigentes en la Ley de vacunación y la sistematización y difusión de la normatividad científica y técnica que rodean a todas estas vacunas que se están utilizando. A grandes rasgos, lo que implican estas modificaciones es el derecho a la vacunación y corresponsabilidad de la misma; vacunación para grupos cautivos y coordinación de las campañas de comunicación.¹²

¿CÓMO COMUNICARNOS CON PADRES RETICENTES A LA VACUNACIÓN DE SUS HIJOS?

Hay diversas tipologías de padres que rechazan las vacunas. Un grupo de padres suele ser permeable a la información proporcionada por los profesionales que demandan para contrarrestar los mensajes antivacunas o bien, no están completamente al tanto de los beneficios de las vacunas. Otro grupo dispone de información de mensajes provacunas y antivacunas y antes de decidir desean contrastarla, pero su relación de confianza con su médico inclina la balanza a favor de la vacunación. Otros rechazan las vacunas, si bien quieren demostrar su predisposición a escuchar los argumentos de la otra parte. Y finalmente, está el grupo de padres militantes que quiere convencer al sanitario de sus argumentos contra las vacunas.¹³

En un diálogo con padres o personas antivacunas es importante tomar en cuenta lo siguiente para poder convencerlos de la importancia de la vacunación:

- Evaluar motivos del rechazo de los padres.
- Dedicar espacio de tiempo específico.

- La investigación científica reciente sobre la comunicación muestra que la evidencia en la que se basa un argumento es más importante que las impresiones de la credibilidad de la fuente para persuadir a un individuo. La calidad de la evidencia que se proporciona no sólo influye en la actitud de la persona que nos está escuchando hacia un tratamiento de salud, sino que también aumenta su credibilidad. Además, transmitir mensajes que contienen evidencia científica influye en la actitud de la gente de manera más persistente y hace que los individuos sean más reticentes a otros argumentos que las asociaciones afectivas o las simples afirmaciones utilizadas por los detractores. Esto implica que se le perciba como una persona creíble y capaz de influir de manera óptima en la actitud del público hacia las vacunas, por lo que debe centrarse en la evidencia.
- 1. Metáforas y analogías, 2. Historias y anécdotas, 3. Contrastes, 4. Preguntas retóricas, 5. Expresiones de convicción moral, 6. Reflexiones de los sentimientos de la o las personas, 7. Establecimiento de metas, 8. Transmitir la confianza de que otros pueden lograr metas, 9. Voz animada, 10. Expresiones faciales, 11. Gestos.
- No es recomendable utilizar términos técnicos o acrónimos, más bien hay que evitarlos. De acuerdo con la investigación sobre el razonamiento, los términos técnicos no aumentan la credibilidad del hablante, pero pone en riesgo la comprensión de una comunidad no científica, la investigación en psicología cognitiva muestra que las palabras desconocidas tienen menos probabilidades de ser recordadas o memorizadas, por lo tanto deben evitarse.
- Si repite la información, es más probable que el público la recuerde. También le permite enfocarse en el mensaje clave en una discusión acalorada. Sin embargo, si se usa de manera excesiva, repetir los mensajes también puede percibirse como una persona ignorante. Encuentre un equilibrio entre escuchar y responder al tema en cuestión y volver a los mensajes clave.
- Si repite la información antivacunación, puede inadvertidamente reforzar la información errónea que se busca corregir, porque se repite una y otra vez y será más fácil de recordar.
- La investigación confirma que el encuadre diferente del mismo hecho puede conducir a diferentes percepciones de riesgo y comportamiento. Hacer hincapié en los aspectos positivos más que en los negativos de la vacunación aumentará las preferencias y el apoyo. Esto no significa que deba evitar hablar sobre los riesgos de las vacunas, pero si desea transmitir un mensaje clave, este mensaje debe resaltar la alta seguridad de las vacunas en lugar del bajo riesgo.
- El humor es una experiencia cognitiva bastante compleja, muy específica del lenguaje, la cultura y el contexto. Es fácilmente malinterpretado o incluso puede resultar ofensivo. Aun si se entiende, el humor puede dañar la credibilidad y socavar la competencia percibida de un hablante cuando se usa en un contexto inapropiado. Puede considerarse como una «broma» sobre algo que es serio e incluso puede interpretarse como un insulto.
- Las vacunas tienen beneficios individuales y sociales. Si se vacunan suficientes personas, la llamada «protección comunitaria o en rebaño» protege a quienes no pueden vacunarse debido a su sistema inmunológico débil o a posibles reacciones alérgicas a la vacuna. La investigación psicológica muestra que enfatizar el beneficio social de las vacunas aumenta las intenciones de un individuo de aceptarlas.¹⁴

REFERENCIAS

1. Guadarrama J, Vargas G, Viesca C. Decisiones de los padres que no arriesgan la vida de sus hijos, pero que los exponen a daños serios: no a las vacunas. *Bol Med Hosp Infantil Mex.* 2015; 72 (5): 353-357.
2. Segura BA. La supuesta asociación entre la vacuna triple vírica y el autismo y el rechazo a la vacunación. *Gac Sanit.* 2012; 26 (4): 366-371.
3. Martín LM, Álvarez DC. La retirada de una campaña publicitaria para promoción de la vacuna tetravalente del virus del papiloma humano en España. *Gac Sanit.* 2010; 24 (1): 75-77.
4. Traducción del Nuevo Mundo de las Santas Escrituras. Watch Tower Bible and Tract Society of New York, EUA. 1987.
5. Gómez J, Zamanillo I. Grupos antivacunas. Análisis de sus causas y consecuencias. Situación en España y resto de países. *Revista Clínica Electrónica en Atención Primaria*, 2003. [Consultado el 14 de marzo de 2018] Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/13322523.pdf>.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Monthly measles and rubella monitoring report, February 2018. Stockholm: ECDC; 2018.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles and rubella monitoring, January 2017-Disease surveillance data: 1 January 2016-31 December 2016. Stockholm: ECDC; 2017.

8. Organización Mundial de la Salud (OMS), Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), Banco Mundial. Vacunas e inmunización: situación mundial. Ginebra: OMS; 2010.
9. Organización Panamericana de la Salud. Vacunas e inmunización: Datos, mapas y estadísticas. México. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=7342&Itemid=40929&lang=es
10. Secretaría de Salud. Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA). Publicado el 28 de septiembre de 2015. [Accesado el 21 de diciembre de 2017]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/consejo-nacional-de-vacunacion-conava>
11. Secretaría de Salud. Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. [Junio de 2014]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/17248/ESAVI_2014.pdf
12. Secretaría de Gobernación. DECRETO por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley General de Salud, en materia de vacunación. Publicado el 16 de junio de 2017. [Consultado el 20 de diciembre de 2017]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5487336&fecha=19/06/2017
13. Riaño I, Martínez C, Sánchez M. Recomendaciones para la toma de decisiones ante la negativa de los padres a la vacunación de sus hijos: análisis ético. *An Pediatr*. 2013; 79 (1); 50.e1-50.e5.
14. How to respond to vocal vaccine deniers in public. World Health Organization. 2016.

Correspondencia:

Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco

E-mail: ivan_abdel_raman@yahoo.com.mx;

ivan.zuniga@imss.gob.mx

Infecciones en paciente sometido a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Francisco Javier Otero Mendoza, Javier Ordoñez Ortega, Eduardo Arias De la Garza

Adscrito al Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una terapia útil en el tratamiento de cáncer, inmunodeficiencias primarias, anemia aplásica, hemoglobinopatías, enfermedades genéticas y errores innatos del metabolismo. En los últimos años se ha presentado una respuesta de la enfermedad al trasplante de 50 a 90% de los casos según la patología; sin embargo, este grupo de pacientes presentan complicaciones que pueden poner en peligro su vida o deteriorar su calidad de vida. En particular, los receptores de TCPH presentan una gran susceptibilidad a las infecciones, las cuales representan una causa significativa de morbilidad y mortalidad. El grado de susceptibilidad a las infecciones varía según el tipo de TCPH (autólogo versus alogénico, relacionado versus no relacionado) y según en qué momento se encuentre el paciente posterior al TCPH. Los periodos de mayor inmunosupresión post TCH son dos: durante el periodo de neutropenia, y en caso de enfermedad injerto contra huésped. Por lo tanto la implementación de diferentes estrategias para la prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento apropiado han demostrado impacto en el pronóstico de los pacientes. En esta publicación se detallan los agentes infecciosos (bacterianos, virales, micóticos y parasitarios), síndromes clínicos infecciosos, su tratamiento y medidas de prevención.

Palabras clave: Células progenitoras hematopoyéticas.

Infections in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation

ABSTRACT

Hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) is a useful therapy in the treatment of cancer, primary immunodeficiencies, aplastic anemia, hemoglobinopathies, genetic diseases and innate errors of metabolism. In the last few years, a disease response to transplantation of 50-90% of the cases according to pathology has occurred; however, this group of patients presents complications that can be life-threatening or deteriorate their quality of life. In particular, HPCT receptors are highly susceptible to infections, which represent a significant cause of morbidity and mortality. The degree of susceptibility to infection varies depending on the type of HPCT (autologous versus allogeneic, related versus unrelated) and when the patient is post HPCT. The periods of greatest post HPCT immunosuppression are two: during the neutropenia period, and in case of graft-versus-host disease. Therefore, the implementation of different strategies for prevention, early diagnosis and appropriate treatment has demonstrated impact on the prognosis of patients. This publication details the infectious agents (bacterial, viral, fungal and parasitic), clinical infectious syndromes, their treatment and prevention measures.

Key words: Hematopoietic progenitor cells.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) tiene diversas indicaciones en pediatría que incluyen pacientes con cáncer, inmunodeficiencias primarias, anemia aplásica, hemoglobinopatías, enfermedades genéticas y errores innatos del metabolismo. Después del trasplante los pacientes tienen riesgo de padecer complicaciones infecciosas que

son predecibles, considerando el tipo de trasplante y sus etapas.¹

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En 1968 se reportaron los primeros casos exitosos de TCPH, desde entonces el número de trasplantes realizados cada año ha incrementado exponencialmente, en 2015 se estima que se efectuaron cerca de 100,000 TCPH alrededor del mundo. La supervivencia de estos pacientes a largo plazo ha mejorado significativamente desde los años 70, esto es debido a la mejora de los métodos de soporte de vida y a la detección temprana de las

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

complicaciones que presentan estos pacientes. Se espera que para 2020 se encuentren con vida alrededor de un millón de receptores de TCPH. Una de las principales complicaciones de estos pacientes son las infecciosas, por lo que su diagnóstico y tratamiento oportunos pueden ayudar a mejorar su supervivencia.¹

Casi todos los agentes infecciosos en los pacientes con TCPH pertenecen a la flora normal bacteriana del mismo paciente o a microorganismos que quedaron latentes de una infección previa. Hay diversos factores de riesgo que incrementan las complicaciones infecciosas en el paciente con trasplante.¹ El grado de inmunosupresión del paciente se relaciona de manera directa con la enfermedad subyacente, el esquema de acondicionamiento y el tipo de trasplante (autólogo o alogénico). Los receptores de TCPH alogénico (obtenido de sangre de cordón o de cualquier otro donador) tienen mayor riesgo de presentar enfermedad injerto contra hospedero (EICH), en el que aumenta de modo significativo el riesgo de infección debido a la alteración en la integridad de las mucosas y al retraso en la recuperación de la función del sistema inmunitario. Por otro lado, para prevenir la aparición de EICH, se utiliza como parte del tratamiento ciclosporina y metotrexato.² Ambos agentes incrementan el riesgo de infección por la supresión de la respuesta inmunitaria celular y en el caso específico del metotrexato la alteración en las mucosas³ (Cuadro I).

También debe considerarse el esquema de acondicionamiento administrado con o sin radioterapia, ya que altera el sistema inmunitario y además daña las barreras mucosas incrementando el riesgo de infección.⁴

Todos los receptores de TCPH tienen un catéter venoso central (CVC), el cual se coloca antes del ingreso a la unidad de trasplantes, siendo una vía directa de entrada al torrente sanguíneo para diversos microorganismos.⁵

Cuadro I. Factores de riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas.

- Enfermedad subyacente
- Tipo de trasplante
- Régimen de acondicionamiento
- Antecedentes de enfermedades infecciosas
- Medidas cruentas en el paciente
- Presencia y gravedad de enfermedad injerto contra hospedero
- Tratamiento inmunosupresor

Los pacientes con antecedente de procesos infecciosos específicos como enfermedad invasiva por *Aspergillus sp.* o *Pneumocystis jirovecii* deben recibir profilaxis y tratamiento específico para prevenir una recaída de la enfermedad.⁶

El conocimiento de la epidemiología de los patógenos encontrados en el área hospitalaria y en la unidad de trasplantes puede ser de gran utilidad para conocer el riesgo de microorganismos existentes, así como su tipo de resistencia.⁷

AGENTES CAUSALES

La epidemiología de las infecciones bacterianas en los pacientes sometidos a TCPH es muy variable. En la mayoría de los centros hospitalarios alrededor del mundo han visto un cambio epidemiológico hacia un predominio de bacterias Gram negativas, un aumento en la resistencia a los betalactámicos, en particular aquéllas con presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y resistencia a las fluoroquinolonas.

Más preocupantes son los reportes que han surgido sobre las bacterias Gram negativas resistentes a los carbapenémicos e incluso a la colistina. Las opciones terapéuticas efectivas en estos pacientes son limitadas y por lo tanto su pronóstico clínico es malo.

En algunos otros centros las bacterias Gram positivas resistentes son predominantes como el *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR) y los enterococos resistentes a glucopéptidos, las infecciones por estos agentes tienen también un pronóstico malo.⁷

Los pacientes sometidos a TCPH padecen deficiencias inmunitarias humorales, celulares y fagocitosis. Estos defectos inmunitarios causan enfermedad en tres periodos. El acceso del paciente con trasplante está determinado por el conocimiento de las alteraciones inmunitarias y el tipo de microorganismo que puede presentarse en cada una de las fases del trasplante. El primer periodo se denomina de preinjerto (menos de 30 días), el segundo injerto temprano (hasta el día 100) y el tercer periodo tardío (después del día 100).^{1,2}

El periodo de preinjerto se observa después del régimen de acondicionamiento. Inicia con la presencia de neutropenia con una duración de tres a cuatro semanas. Durante este periodo casi todas las infecciones son causadas por hongos y bacterias, además de algunas infecciones virales como herpes simple (HSV).

El periodo de injerto temprano se sitúa durante la recuperación de granulocitos y continúa aproxi-

madamente hasta el día 100 posterior al trasplante. Durante este periodo las complicaciones infecciosas están relacionadas con una alteración en la inmunidad humoral y celular. A pesar de que las bacterias y los hongos aún pueden causar infecciones durante este periodo, son menos frecuentes que en el periodo de neutropenia. Los agentes virales son los agentes infecciosos más frecuentes; además puede haber infección por *Pneumocystis jirovecii*.

En el periodo de injerto tardío hay una deficiencia en la respuesta humoral, celular y función reticuloendotelial que comienza después del día 100. Los principales patógenos son los virus y bacterias encapsuladas, en especial *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B.¹

Infecciones bacterianas

Las bacterias grampositivas ocasionan la mitad de las bacteriemias que se presentan en los pacientes sometidos a TCPH. La principal fuente de estos microorganismos es la piel, aunque también pueden tener su origen en nasofaringe y tubo digestivo. Los estafilococos se hallan por lo general en piel y nariz con un incremento en la frecuencia de colonización e infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR). Los microorganismos faríngeos incluyen *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae* y enterococos.⁸⁻¹⁰ La aparición de resistencia a vancomicina (*S. aureus*, enterococos) ha incrementado la mortalidad de los pacientes infectados, el tratamiento de las bacteriemias causadas por estos microorganismos constituye un verdadero reto para el clínico.¹¹

Las bacterias gramnegativas son la segunda causa de bacteriemias; sin embargo, hay informes de un aumento en la proporción de estos microorganismos. Además, es importante hacer mención de la aparición de bacteriemias por microorganismos gramnegativos resistentes a multifármacos (MDR).¹² La incidencia de infecciones por *Pseudomonas sp.* es variable, dependiendo de la institución y de los métodos de profilaxis utilizados, con una mortalidad hasta de 38%.¹³ Las bacteriemias se presentan durante el periodo de neutropenia, el uso de catéteres de larga estancia en pacientes inmunosuprimidos por EICH o su tratamiento y en los pacientes con falla del injerto.¹³

Los pacientes con EICH crónica o con asplenia funcional o anatómica tienen mayor riesgo de bacteriemia por microorganismos encapsulados, por lo que deben recibir profilaxis hasta que la inmunosupresión desaparezca.⁷

Estreptococos del grupo *viridans*

Las bacteriemias por estreptococos del grupo *viridans*, la mayoría secundarias a *S. mitis*, pueden ocasionar la muerte, sobre todo en el periodo postrasplante. El principal factor de riesgo es una deficiente higiene dental. Las úlceras secundarias a la reactivación de VHS son la vía de entrada de la bacteria. Después de la introducción de aciclovir como profilaxis contra VHS, la incidencia de septicemia por los estreptococos del grupo *viridans* ha disminuido de manera considerable.^{1,4,10}

Micobacterias

La infección por micobacterias en el paciente con trasplante es poco frecuente, pero es importante identificarla debido a que los antibióticos que se utilizan para el tratamiento no deben aplicarse de manera empírica. Las micobacterias no tuberculosas pueden ser la causa de infección del sitio de inserción del catéter, tunelitis, bacteriemias o neumonías.¹⁴ Las infecciones por *M. tuberculosis* se presentan de modo esporádico como neumonías debido a la reactivación del microorganismo secundario al estado de inmunosupresión. La prevención de la enfermedad puede lograrse suministrando profilaxis a los pacientes que tengan un PPD reactivo.^{15,16}

Infecciones por hongos

Las infecciones micóticas son causa de alta morbilidad y mortalidad. Casi todas son ocasionadas por especies de *Candida* y *Aspergillus*. Los pacientes sometidos a trasplante alogénico tienen 10 veces más riesgo de presentar enfermedad por hongos que aquéllos con trasplante autólogo.¹⁷

La infección por *P. jirovecii* se manifiesta por lo general como una neumonía con disnea, tos, fiebre e infiltrados bilaterales en la mayoría de los pacientes. Se presenta en individuos sometidos a trasplante autólogo o alogénico. Antes de la profilaxis, los sujetos tenían un riesgo de infección de 7% y una mortalidad de 5%.¹⁸

La candidosis es una infección ocasionada por flora endógena del tubo digestivo del hospedero y se manifiesta como fungemia o candidosis visceral. Los factores de riesgo de candidosis invasora incluyen neutropenia, mucositis y uso de antibióticos de amplio espectro o esteroides. La infección por *C. albicans* se evita con la administración de fluconazol.¹⁹

La aspergilosis se adquiere de manera externa por inhalación de esporas. Los sitios iniciales de infección son pulmones y senos paranasales; sin embargo, la diseminación al sistema nervioso central puede ser por vía hematógena o por contigüidad. Con el uso sistemático de fluconazol como profilaxis, la aspergilosis ha surgido como la principal infección causada por hongos en las necropsias de pacientes que recibieron trasplantes. La incidencia de aspergilosis invasora es de 4 a 15% de los pacientes, con un máximo entre la segunda y tercera semanas del trasplante (durante la neutropenia), y del segundo al tercero o cuarto mes relacionado con EICH.²⁰

Infecciones por virus

Los virus, especialmente los de la familia *herpesviridae*, son la mayor fuente de morbilidad y mortalidad en los pacientes trasplantados. El patrón de la enfermedad causada por los virus suele ser similar entre todos los pacientes; sin embargo, la frecuencia, el modo presentación y relativa severidad pueden ser diferentes de acuerdo con la etapa postrasplante en la que se encuentre el paciente.

Citomegalovirus (CMV) es en la actualidad la principal etiología viral de rechazo al trasplante, pero gracias al uso de profilaxis ha sido posible disminuir la prevalencia de esta complicación.

La infección por adenovirus ocurre aproximadamente en 30% de los receptores de TCPH pediátricos y puede volverse latente en tejido linfoide y riñones. Las manifestaciones clínicas más comunes de infección incluyen diarrea, enfermedad febril, cistitis hemorrágica y neumonía, pero también puede incluir hepatitis y encefalitis.

Las infecciones por el virus Varicella-zoster (VZV) son ocasionadas en 25 a 40% de los pacientes después del TCPH, la reactivación ocurre con mayor frecuencia en asociación con enfermedad de injerto contra huésped, pero también se ha descrito en pacientes después de trasplante autólogo.

Se presenta la sensación de ardor o dolor en el dermatoma involucrado con la aparición de vesículas en la distribución de uno a tres dermatomas sensoriales. Si no se instituye la terapia apropiada con aciclovir la diseminación puede ocurrir en 36% de los pacientes infectados con una tasa de mortalidad de 10%.^{1,2}

Infecciones por parásitos

La enfermedad parasitaria que se observa con mayor frecuencia es la toxoplasmosis y generalmente se

manifiesta por reactivación. Es un padecimiento poco frecuente que se presenta entre 2 y 7% de los pacientes con serología positiva previa al trasplante. También puede adquirirse a través del trasplante y por productos sanguíneos contaminados. El cuadro clínico incluye fiebre encefalitis con datos de focalización, neumonitis o miocarditis. El periodo de mayor riesgo es dos a ocho semanas posteriores al trasplante.²¹

SÍNDROMES CLÍNICOS

Periodo temprano (previo al injerto)

El periodo de preinjerto comienza con el inicio de la terapia de acondicionamiento y continúa aproximadamente hasta el día 30 del trasplante. Las infecciones bacterianas predominan en este periodo de neutropenia y linfopenia profunda, siendo necesario el uso de antibióticos profilácticos y el inicio de terapia empírica general. Los antibióticos profilácticos generales (betalactámicos o ciprofloxacino) deben empezar cuando el recuento de neutrófilos disminuye a menos de 500/mm³ y debe mantenerse hasta la recuperación del recuento de neutrófilos^{1,2} (Figura 1).

El uso de antibióticos profilácticos ocasiona la modificación de la flora intestinal, lo que propicia la multiplicación de microorganismos potencialmente patógenos como *C. difficile* y los agentes causales más frecuentes de bacteriemia son los microorganismos grampositivos, en particular los estafilococos coagulasa negativos y los estreptococos del grupo *viridans*. La alteración en las barreras de defensa secundarias a mucositis y al uso de catéteres venosos centrales predispone a los pacientes a bacteriemias por el paso de bacterias que colonizan piel e intestino a compartimientos estériles. La colonización por bacterias resistentes puede ocasionar después bacteriemias por estos microorganismos. Casi todas las complicaciones se presentan durante este periodo (mucositis, neutropenia grave) y son similares en todos los tipos de trasplante. Quienes no reciben terapia de acondicionamiento con radioterapia y metotrexato y una recuperación rápida en el recuento de neutrófilos tienen menor riesgo de adquirir mucositis e infecciones graves.

Deben realizarse cultivos de rutina en las recolecciones de células progenitoras hematopoyéticas en busca de microorganismos, *Corynebacterium* o estafilococos se aísla con mayor frecuencia. Los pacientes receptores de recolecciones con cultivos

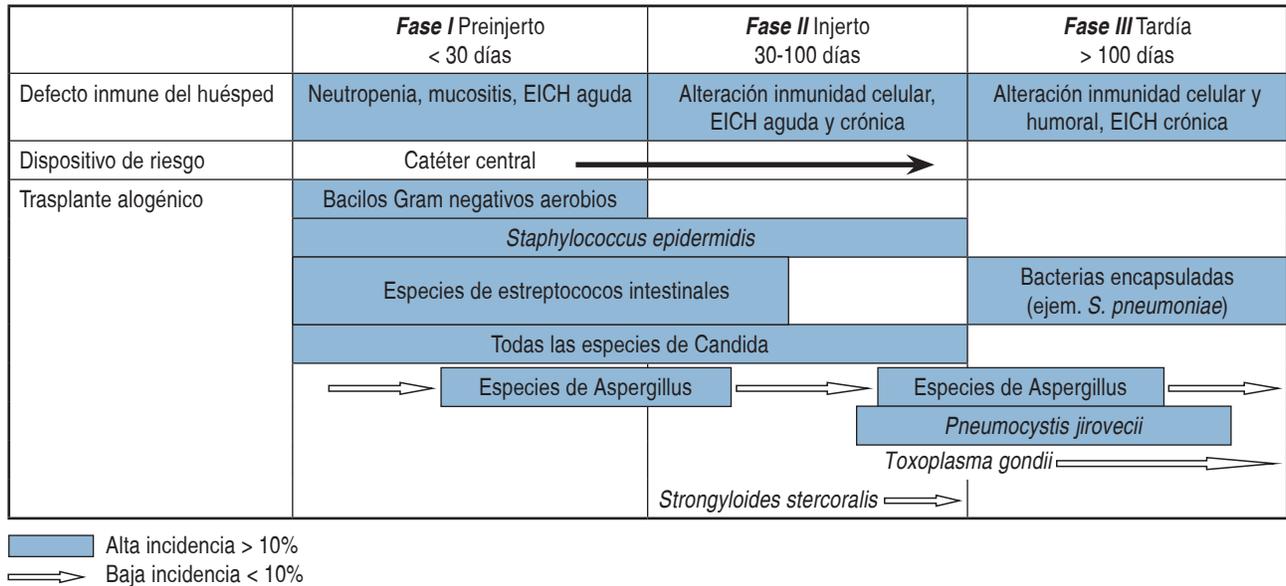


Figura 1. Fases de las infecciones bacterianas, micóticas y parasitarias en los receptores TCPH.

positivos por lo general no muestran datos clínicos de infección; sin embargo, debe considerarse un antibiótico profiláctico específico contra el microorganismo aislado en las células infundidas.²²

Bacteriemias por infección de catéter venoso central

Durante el periodo de neutropenia los receptores TCPH tienen un alto riesgo de infecciones bacterianas, comparable con el riesgo del paciente con cáncer que presenta neutropenia secundaria a la quimioterapia. Las bacteriemias por catéter son comunes por el uso regular del CVC para la administración de medicamentos, alimentación parenteral, hemoderivados y toma de muestras sanguíneas. El agente causal encontrado con mayor frecuencia es *Staphylococcus epidermidis*. Otros cocos grampositivos relacionados con bacteriemias en el receptor TCPH son *Streptococcus viridans* y *Staphylococcus aureus*. Las infecciones por *S. viridans* se presentan en individuos con mucositis secundaria al periodo de acondicionamiento y que tienen higiene bucal deficiente. Casi todas las infecciones de catéteres por grampositivos pueden tratarse de manera exitosa sin que sea necesario el retiro del catéter.^{2,3}

Las infecciones de catéteres por bacilos gramnegativos surgen posterior al daño de la mucosa del tubo digestivo con translocación bacteriana y su paso a la circulación. Los microorganismos detec-

tados con mayor frecuencia incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. y *Pseudomonas aeruginosa*. Es frecuente la resistencia de estos microorganismos a diversos antibióticos. Las infecciones de catéter ocasionadas por Gram negativos, *S. aureus*, *Candida* sp. y *Bacillus cereus* tienen indicación de retiro del catéter.²³

Infecciones por hongos

Los principales agentes micóticos incluyen *Candida* sp., *Aspergillus* sp. y agentes de mucormicosis (*Mucor*, *Absidia* y *Rhizopus* sp.). Otros hongos detectados con menos frecuencia son *Trichosporon* sp., *Fusarium* sp., *Curvularia* sp. y *Alternaria* sp.²⁴ La infección ocasionada por estos microorganismos se presenta en menos de 5% de los pacientes durante la neutropenia. El riesgo aumenta en aquellos sujetos en que tarda en instaurarse el injerto o cuando el sujeto se halla neutropénico previo al trasplante.²⁵ Las infecciones por *Candida albicans* son las más frecuentes, aunque las infecciones por *Candida tropicalis* tienden a ser más graves.²⁰ La profilaxis con fluconazol ha disminuido el riesgo de infecciones por estos dos microorganismos; sin embargo, *Candida krusei*, *Candida glabrata* y *Candida parasilopsis* han surgido como patógenos resistentes al fluconazol.^{26,27}

La vía de entrada para *Aspergillus* y agentes mucorales es el aparato respiratorio, a diferencia de la *Candida* sp. que es del tubo digestivo.²⁸

Aspergillus se vincula con sinusitis y neumonía con diseminación, pero es poco frecuente su aislamiento en hemocultivos. El diagnóstico por lo general se realiza con cultivo de material obtenido por broncoscopia, biopsia pulmonar y resultado histopatológico.²⁸

Infecciones gastrointestinales

La diarrea que se presenta posterior al trasplante suele ser ocasionada por mucositis y EICH. La diarrea de origen infeccioso se observa en menos de 15% de los casos y puede aparecer durante todo el periodo del trasplante. La lista de agentes infecciosos causales de diarrea incluye *Clostridium difficile*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Giardia*, *Cryptosporidium* y virus (enterovirus, adenovirus, rotavirus y herpesvirus tipo 6).^{2,29}

La diarrea por el uso de antibióticos, en especial la causada por *Clostridium difficile*, se manifiesta durante la neutropenia, cuando se administra el tratamiento profiláctico.²⁹

La colitis neutropénica es una infección por anaerobios que se presenta con relativa frecuencia relacionada con diarrea durante el periodo de neutropenia. Está precedida por fiebre, dolor abdominal y datos de irritación peritoneal. Los estudios de imagen como el ultrasonido y la tomografía pueden mostrar inflamación de colon con engrosamiento de la mucosa, debiéndose agregar terapia específica contra anaerobios.¹

Periodo intermedio postrasplante (injerto temprano)

Inicia con la recuperación del recuento de neutrófilos y continúa hasta el día 100, cuando el incremento de la función de linfocitos B y T es evidente. Sin embargo, la reconstitución de los linfocitos T puede verse afectada por EICH o infección por CMV y sus respectivos tratamientos (esteroides, ciclosporina, terapia antilinfocitos T, ganciclovir). Por tanto, las infecciones son más frecuentes en los receptores de trasplante alogénico, quienes son más propensos a tener EICH e infecciones por CMV. Otra complicación por EICH es la lesión de la mucosa intestinal que puede causar bacteriemia o fungemia.¹

Neumonía

La neumonía infecciosa debe diferenciarse de las complicaciones pulmonares no infecciosas posteriores al TCPH, las cuales pueden incluir edema

pulmonar, derrame pleural, hemorragia, neumonitis o fibrosis secundarias a radioterapia, reacciones medicamentosas, bronquiolitis obliterante y EICH crónica. El tratamiento de las neumonías no infecciosas requiere exclusión de procesos infecciosos en vías respiratorias inferiores, al ser su fisiopatología distinta se necesita únicamente como tratamiento esteroideo.³⁰

Los agentes infecciosos varían según la flora endógena del paciente y la hospitalaria. Entre los microorganismos se encuentran enterobacterias, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *L. pneumophila*, *Candida sp.* y *Aspergillus sp.*, entre otros.

Pneumocystis jirovecii es causa también de neumonía posterior al injerto. El cuadro clínico es semejante al de otros pacientes inmunodeficientes. La incidencia de neumonía por *P. jirovecii* ha disminuido de manera importante con la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol, que debe administrarse por 6 a 12 meses o por un periodo mayor en caso de EICH crónica.¹⁹

Encefalopatía

La encefalopatía es una complicación poco estudiada que tiene mal pronóstico en pacientes pediátricos, con un margen de mortalidad de 65%. Se han descrito diversas causas infecciosas y no infecciosas.

Infecciones por hongos

La presentación tardía de aspergilosis puede ocurrir en 10 a 20% de los pacientes en este periodo, sobre todo en aquéllos con EICH crónica, los cuales reciben tratamiento con altas dosis de esteroides y con poca respuesta del injerto.³¹

Cistitis hemorrágica

La cistitis hemorrágica puede presentarse en cualquier fase del trasplante y conlleva causas no infecciosas e infecciosas. Dentro de su origen infeccioso, los agentes más frecuentes son los virus (poliomavirus, citomegalovirus, adenovirus); sin embargo, las bacterias y los hongos también deben considerarse como posible origen.¹

Periodo de injerto tardío

Inicia aproximadamente 100 días después del trasplante y termina cuando la inmunidad del paciente regresa a la normalidad, 18 a 36 meses posteriores

al trasplante. En general, la recuperación inmunitaria se presenta al terminar el primer año después del trasplante. Para los pacientes con EICH crónica este periodo se prolonga durante todo el tratamiento inmunosupresor ocasionando disfunción en los linfocitos, macrófagos y la inmunidad humoral.²

Los síndromes clínicos más frecuentes son sinusitis, bronquiolitis, neumonía, otitis media, secundarios a infecciones virales o bacterianas.

Bacteriemias

Las infecciones bacterianas surgen con menos frecuencia durante este periodo. Sin embargo, la respuesta humoral en los pacientes es deficiente, lo que los hace susceptibles a infecciones por estos microorganismos. La EICH crónica incrementa la inmunosupresión. Las bacterias encapsuladas, en especial *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B, son los agentes causales de las infecciones bacterianas que no se relacionan con bacteriemias de catéter.¹

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Excepto por la microbiología, los exámenes de laboratorio son de poco valor. Los estudios microbiológicos incluyen cultivos de sangre para hongos y bacterias y detección de virus; examen serológico específico y tinciones especiales. El medio de cultivo Bactec Myco/F o los sistemas de centrifugación incrementan la posibilidad de aislamiento de hongos en la sangre.³²

La determinación de reactantes de fase aguda como proteína C reactiva, procalcitonina e interleucina 6 han demostrado utilidad como auxiliares en el diagnóstico de complicaciones infecciosas en los pacientes con trasplantes.^{33,34}

Otros exámenes de laboratorio tienen valor limitado. La biometría hemática completa puede determinar el estado del injerto; un recuento absoluto < 500/mm se relaciona con alta incidencia de infecciones bacterianas. La cuantificación de enzimas hepáticas y pruebas de función renal pueden ser de utilidad para diferenciar un proceso infeccioso de toxicidad por quimioterapia o EICH.

TRATAMIENTO

Para determinar el esquema antibiótico inicial debe considerarse la flora del paciente, la flora nosoco-

mial y el tipo de resistencia de los microorganismos.^{1,11,35}

Deben tomarse en cuenta algunos principios generales para prevenir o tratar un proceso infeccioso. Los esquemas antimicrobianos se indican en cuatro situaciones diferentes:³⁵

- 1) Terapéutico: tratamiento para una infección específica establecida con el propósito de erradicarla y evitar recaídas.
- 2) Profiláctico: inicio de esquema antibiótico para prevenir una infección en todos los pacientes sometidos a procedimiento de trasplante.
- 3) Empírico: inicio de tratamiento con antibióticos ante la presencia de fiebre, hipotensión o datos de sepsis sin un origen infeccioso evidente.
- 4) Preventivo: administración de antibiótico en la población de alto riesgo de desarrollar un proceso infeccioso específico y que con base en marcadores epidemiológicos o de laboratorio tienen alta posibilidad de presentar infección (CMV).

El tratamiento inicial de los pacientes con fiebre y neutropenia durante la fase de preinjerto en TCPH es similar a los pacientes que presentan neutropenia y fiebre secundaria a quimioterapia.³⁵

El uso empírico de anfotericina debe iniciarse si el paciente persiste febril pese a siete días de antibioticoterapia adecuada y no se ha hallado ninguna bacteria causal. El uso de azoles como itraconazol y voriconazol son de utilidad en el tratamiento de aspergilosis invasora en el paciente inmunodeficiente. Las ecocandinas, caspofungina y mocanfungina, solas o en combinación con un triazol o anfotericina, son eficaces para el tratamiento de *Candida sp.* y aspergilosis invasora.³⁶

PREVENCIÓN

Las estrategias para prevenir procesos infecciosos incluyen el aislamiento del paciente en un área blanca especial para evitar la exposición a patógenos, aplicación de factor estimulador de colonias para incrementar la reconstitución inmunitaria del hospedero, profilaxis antibiótica en los periodos de mayor riesgo de infección, evitar la infección subclínica con tratamiento preventivo y el lavado de manos o uso de alcohol desinfectante.

El área asignada para la unidad de trasplantes debe contener un sistema filtrador de aire de partículas de alta eficiencia, además de contar con un

sistema de presión positiva con más de 12 cambios de aire por hora.²

Las personas que entran al área especial de trasplante para realizar una exploración o tocar al paciente (visitantes y personal hospitalario) deben lavarse las manos o desinfectárselas con alcohol fuera de la unidad de trasplantes. Durante la época de infecciones respiratorias, el personal del hospital debe hacer hincapié en la importancia del lavado de manos y restringir las visitas a personas con proceso infeccioso de las vías respiratorias.¹

El tratamiento profiláctico o preventivo es mucho más eficaz que iniciar un tratamiento cuando la infección se encuentra demostrada, tomando en consideración que el margen de mortalidad para pacientes con infecciones confirmadas continúa siendo alto, a pesar de contar con tratamientos específicos. Posterior a la resolución de la mucositis y restablecida la vía oral, se prefiere la administración de medicamentos profilácticos por esta vía.

Dentro de las medidas para disminuir el riesgo de infección bacteriana está el inicio de antibióticos como cefalosporinas de tercera y cuarta generación, quinolonas (ciprofloxacino) y carbapenémicos. La profilaxis debe comenzar desde el inicio de la neutropenia y conservarse hasta su resolución, tomando en cuenta los sitios más frecuentes de infección (tubo digestivo, respiratorio y piel). Hay controversia en relación con el esquema antibiótico más apropiado, por lo que es indispensable tener en mente la epidemiología de cada institución, además de contar con la infraestructura para monitorizar la resistencia bacteriana local para modificar las medidas terapéuticas de acuerdo con los resultados.³⁷

La profilaxis con TMP/SMX contra *P. jirovecii* se inicia al momento del injerto y se administra por vía oral tres veces por semana por seis meses después del trasplante. La dosis es de 5 a 10 mg/kg/día dividido en dos dosis o 150 mg/m²/SC/día en dos dosis, para tres días consecutivos por semana.¹⁸

La profilaxis antimicótica incluye fluconazol o dosis bajas de anfotericina para reducir la incidencia de infecciones superficiales o diseminadas por hongos. Ambos medicamentos han demostrado ser eficaces para prevenir las infecciones por hongos, el fluconazol tiene menos nefrotoxicidad, lo que es una ventaja; sin embargo, ha favorecido la aparición de patógenos resistentes como *Candida krusei* y algunas cepas de *C. albicans*.²⁰

Medidas para reducir el riesgo de infección

Antes del trasplante deben comentarse las medidas para disminuir el riesgo de infección e incluir información sobre viajes, asistencia a lugares concurridos o las mascotas en casa. Algunas actividades sociales como acudir al cine o ir a la escuela pueden incrementar el riesgo de enfermedades infectocontagiosas. Debe evitarse el contacto con individuos que tosan o estornuden, además de utilizar un cubrebocas para evitar el contagio por vía aérea. Los pacientes deben ser instruidos en el lavado de manos, en especial si están en contacto con una persona con catarro.²

Los perros y gatos sanos son mascotas aceptables. Sin embargo, el paciente no debe ser responsable de la limpieza de la mascota por el riesgo potencial de contacto con quistes de *Toxoplasma*. De igual manera, el individuo no debe acercarse a los areneros para evitar el contacto con los excrementos. Dado que los reptiles pueden ser transmisores de *Salmonella*, los sujetos no deben tocar estos animales y las áreas donde se encuentran.¹

REFERENCIAS

1. Recommendations of Centers for Disease Control, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations. Biol Bone Marrow Transplant. 2000; 6: 7-83.
2. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001; 33 (2): 139-144.
3. Frère P, Baron F, Bonnet C, Hafraoui K, Pereira M, Willems E et al. Infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with nonmyeloablative conditioning regimen. Bone Marrow Transplant. 2006; 37 (4): 411-418.
4. Fillicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. Bone Marrow Transplant. 2003; 31 (1): 1-10.
5. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T, Torjman L, Ladeb S, Lakhal A et al. Difference in time to positivity is useful of the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2005; 35 (4): 397-401.
6. Vaidya SJ, Ortin M, López-Duarte M, Sirohi B, Powles R, Treleaven J et al. Haematopoietic progenitor cell transplantation in patients with previous history of invasive fungal infection. Leuk Lymphoma. 2005; 46 (8): 1143-1150.
7. Einsele H, Bertz H, Beyer J, Kieh MG, Runde V, Kolb HJ et al. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies --guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and

- Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2003; 82 (Suppl 2): S175-S185.
8. Shaw BE, Boswell T, Byrne JL, Yates C, Russell NH. Clinical impact of MRSA in a cell stem transplant unit: analysis before, during and after an MRSA outbreak. Bone Marrow Transplant. 2007; 39 (10): 623-629.
 9. Kato N, Tanaka J, Mori A, Tutumi Y, Yonezumi M, Chiba K et al. The risk of persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hematopoietic stem cell transplantation. Ann Hematol. 2003; 82 (5): 310-312.
 10. Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, Sepkowitz K, Jaffe D, Small TN et al. Pre-and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2005; 7 (1): 11-17.
 11. Avery R, Kalaycio M, Pohlman B, Sobecks R, Kuczkowski E, Andresen S et al. Early vancomycin-resistant enterococcus (VRE) bacteremia after allogeneic bone marrow transplantation is associated with a rapidly deteriorating clinical course. Bone Marrow Transplant. 2005; 35 (5): 497-499.
 12. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2007; 39 (12): 775-781.
 13. Hakki M, Limaye AP, Kim HW, Kirby KA, Corey L, Boeckh M. Invasive *Pseudomonas aeruginosa* infections: high rate of recurrence and mortality after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2007; 39 (11): 687-693.
 14. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculosis mycobacterial Infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis. 2004; 38 (10): 1428-1439.
 15. Maeda T, Kusumi E, Kami M, Kawabata M, Le Pavoux A, Hara S et al. Disseminated tuberculosis following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematological diseases. Bone Marrow Transpl. 2005; 35 (1): 91-97.
 16. de la Cámara R, Martino R, Granados E, Rodríguez-Salvanés FJ, Rovira M, Cabrera R et al. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. Bone Marrow Transplant. 2000; 26 (3): 291-298.
 17. Imataki O, Kami M, Kim SW, Gotoh M, Komaba S, Kasai M et al. A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Bone Marrow Transplant. 2004; 33 (12): 1173-1179.
 18. Snyderman DR, Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001; 33: 1397-1405.
 19. Strahilvitz J, Sugar AM, Engelhard D. Fluconazole in transplant recipients: options and limitations. Transpl Infect Dis. 2000; 2 (2): 62-71.
 20. Hamza NS, Ghannoum MA, Lazarus HM. Choices aplenty: antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2004; 34 (5): 377-389.
 21. Gratwohl A, Brand R, Frasson F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P et al. Cause of death after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. Bone Marrow Transplant. 2005; 36 (9): 757-769.
 22. Majado MJ, García-Hernández A, Morales A, González C, Martínez-Sánchez V, Menasalvas A et al. Influence of harvest bacterial contamination on autologous peripheral blood progenitor cells post-transplant. Bone Marrow Transplant. 2007; 39 (2): 121-125.
 23. Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, Rovira M, de la Cámara R, Jarque I et al. Bloodstream infections among transplant recipients: results of nationwide surveillance in Spain. Am J Transplant. 2007; 7 (11): 2579-2586.
 24. Marr K, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2002; 34 (7): 909-917.
 25. Post MJ, Lass FC, Gastil G, Nachbaur D. Invasive fungal infections in allogeneic and autologous stem cell transplant recipients: a single center study of 166 transplanted patients. Transpl Infect Dis. 2007; 9 (3): 189-195.
 26. Westbrook SD, Kirkpatrick WR, Freytes CO, Toro JJ, Bernardo S, Patterson TF et al. *Candida krusei* sepsis secondary to oral colonization in a hematopoietic stem cell transplant recipient. Med Mycol. 2007; 45 (2): 187-190.
 27. Bow EJ. Long-term antifungal prophylaxis in high-risk hematopoietic stem cell transplant recipient. Medical Mycology. 2005; 43: S277-S287.
 28. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyannis DP et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. Med Mycol. 2005; 43 (Suppl. 1): S49-S58.
 29. Tomblyn M, Gordon L, Singhal S, Tallman M, Williams S, Winter J et al. Rarity of toxigenic *Clostridium difficile* infections after hematopoietic stem cell transplantation: implications for symptomatic management diarrhea. Bone Marrow Transplant. 2002; 30 (8): 517-519.
 30. Forslöw U, Mattsson J, Ringden O, Klominek J, Remberger M. Decreasing mortality rate in early pneumonia following hematopoietic stem cell transplantation. Scand J Infect Dis. 2006; 38 (11-12): 970-976.
 31. Panackal AA, Imhof A, Hanley EW, Marr KA. *Aspergillus ustus* infections among transplant recipients. Emerg Infect Dis. 2006; 12 (3): 403-408.
 32. Serody JS, Berrey MM, Albritton K, O'Brien SM, Capel EP, Bigelow SH et al. Utility of obtaining blood cultures in febrile neutropenic patients undergoing bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2000; 26 (5): 533-538.
 33. Pihusch M, Pihusch R, Fraunberger P, Pihusch V, Andreesen R, Kolb HJ et al. Evaluation of C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin levels in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. Eur J Haematol. 2006; 76 (2): 93-101.
 34. Ortega M, Rovira M, Filella X, Martínez JA, Almela M, Puig J et al. Prospective evaluation of procalcitonin in adults with non neutropenic fever after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006; 37 (5): 499-502.
 35. Marty FM, Rubin RH. The prevention of infection post-transplant: the role of prophylaxis, preemptive and empiric therapy. Transpl Int. 2006; 19 (1): 2-11.

36. Boyle BM, McCann SR. The use of itraconazole as prophylaxis against invasive fungal infections in blood and marrow transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2000; 2 (2): 72-79.
37. Frère P, Hermanne JP, Debouge MH, Fillet G, Beguin Y. Changing pattern of bacterial susceptibility to antibiotics in

hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transpl.* 2002; 29: 589-594.

Correspondencia:

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza

Departamento de Infectología Instituto Nacional de Pediatría

E-mail: droterom@yahoo.com

Paludismo *falciparum* y trombocitopenia severa

Nany Katrini Castilla Herrera,* Álvaro Bustos González**

* Residente de 2° año de Pediatría.

** Pediatra Infectólogo del Hospital San Jerónimo, Montería, Colombia. Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Universidad del Sinú –EBZ–, Montería, Colombia.

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica idiopática inmunitaria es la enfermedad hemorrágica más frecuente en niños. Sin embargo, entre las trombocitopenias asociadas a parásitos la inducida por la malaria es prevalente. Se presenta el caso de un niño de tres años de edad, procedente de una zona endémica de paludismo en Colombia, con una malaria por *Plasmodium falciparum* cuyo tratamiento inicial se desconoce, quien consultó por recaída de su cuadro clínico, el cual se caracterizó por anemia, bajas parasitemias, persistencia de gametocitos, sangrado y reticulocitosis. Las manifestaciones de la enfermedad fueron variadas, pero sobresalió la trombocitopenia profunda. Luego de 10 días de estancia hospitalaria se obtuvo una mejoría notable, confirmada mediante la negativización del hemoparásito y la normalización de los valores de hemoglobina y de plaquetas.

Palabras clave: Malaria, *Plasmodium falciparum*, trombocitopenia, síndrome de Evans.

Falciparum malaria and severe thrombocytopenia

ABSTRACT

Idiopathic immune thrombocytopenic purpura is the most frequent hemorrhagic disease in children. Among the thrombocytopenias associated with parasites, however, that induced by malaria is prevalent. We present the case of a three-year-old boy from an endemic area of malaria in Colombia, with Plasmodium falciparum malaria whose initial treatment was unknown, who consulted for relapse of his clinical picture, which was characterized by anemia, low parasitemia, persistence of gametocytes, bleeding and reticulocytosis. The manifestations of the disease were varied, but deep thrombocytopenia stood out. After ten days of hospital stay, a marked improvement was obtained, confirmed by the negativization of the hemoparasite and normalization of hemoglobin and platelet values.

Key words: Malaria, *Plasmodium falciparum*, thrombocytopenic, Evans syndrome.

INTRODUCCIÓN

Ninguna parasitosis tisular ha tenido tanto impacto en los humanos como la malaria, a pesar de los múltiples métodos utilizados para reducir su incidencia y mortalidad. En el año 2015, 57 países redujeron sus casos de paludismo en 75%; sin embargo, esta enfermedad sigue siendo un problema universal, ya que 40% de la población mundial está expuesta a ella. Las púrpuras trombocitopénicas pueden desarrollarse días o semanas después de un proceso infeccioso, generalmente viral o por exposición a vacunas. De las trombocitopenias asociadas a parásitos, la inducida por malaria es la más común. La

trombocitopenia en estos casos puede ser secundaria a destrucción plaquetaria a partir de anticuerpos IgG, a trastornos de la coagulación, alteraciones de la médula ósea, estrés oxidativo, fagocitosis y eventualmente, al papel que desempeñan las plaquetas como cofactores en la malaria complicada como se puede observar en la *figura 1*.¹ En este caso la severidad de la trombocitopenia es inversa a la relación de los macrófagos estimulados por la infección, fenómeno que en parte se debe al hiperesplenismo. La aparición de lesiones purpúricas y hemorrágicas, cuando se presentan, suele ser súbita. El sangrado intracraneano es raro y conlleva una mortalidad de 0.5%. Se considera que una trombocitopenia es muy severa cuando se halla un recuento plaquetario por debajo de 20,000 x mm³. Su curso durante la infección palúdica suele ser autolimitado, con resolución total en más de 80% de los casos antes de los seis meses posteriores al episodio agudo.

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de tres años de edad, procedente del área rural del municipio de Tierralta, Córdoba, Colombia, sin antecedentes de importancia, con vacunas completas para su edad, el cual consultó al hospital de primer nivel por un cuadro clínico de cinco días de evolución consistente en fiebre alta y escalofríos. Se le realizó un examen de gota gruesa, el cual fue positivo para *Plasmodium falciparum*, por lo que se le indicó terapia ambulatoria no especificada, mostrando mejoría transitoria de los síntomas. Al cabo de 15 días presentó nuevamente fiebre, astenia, inapetencia, gingivorragia y petequias generalizadas, por tal motivo fue remitido al Hospital San Jerónimo de Montería.

Ingresó al hospital consciente, febril, con palidez mucocutánea, con un soplo mesosistólico precordial de características funcionales, hepatoesplenomegalia y equimosis diseminadas con predominio en miembros inferiores. En los paraclínicos de ingreso se detectó hemoglobina de 6.5 g/dL y un recuento plaquetario de 1,000 x mm³; la gota gruesa informó trofozoítos de *P. falciparum* (475 x mm³) y gametocitos. En la radiografía de tórax se observó congestión parahiliar de predominio izquierdo, sin infiltrados neumónicos. Los azoados, las enzimas hepáticas,

las bilirrubinas y las pruebas de coagulación fueron normales. Se le indicaron seis dosis de artemether-lumefantrine y se le transfundieron glóbulos rojos y plaquetas. Al segundo día de su estancia mostró deterioro transitorio del estado general, con disminución de la diuresis, llenado capilar lento, gingivorragia, taquicardia y somnolencia. Se hizo entonces reajuste de la terapia hídrica, se tomaron medidas de soporte hemodinámico y se continuaron las transfusiones de plaquetas. En vista de la severidad de la trombocitopenia, se planteó la posibilidad de púrpura trombocitopénica inmunitaria postinfecciosa secundaria al paludismo, por lo que se indicaron megadosis de metilprednisolona (30 mg/kg/día) durante tres días.

Al sexto día de su hospitalización presentó fiebre, inapetencia y melenas. Se hizo hemograma de control, el cual reveló hemoglobina de 7 mg/dL, leucocitos de 18,000 mm³, plaquetas de 3,780 x mm³; reticulocitos de 10.9% y VSG de 35 mm/hora. En el hemoparásito persistían los gametocitos. Por lo anterior, recibió una nueva transfusión de glóbulos rojos, una dosis de primaquina y se le administró omeprazol IV. Por su estado de inmunosupresión se inició tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro, previa toma de hemocultivos, cuyos resultados fueron negativos. Al valorar el recuento de reticulocitos surgieron dos hipótesis: que la hemólisis haya sido

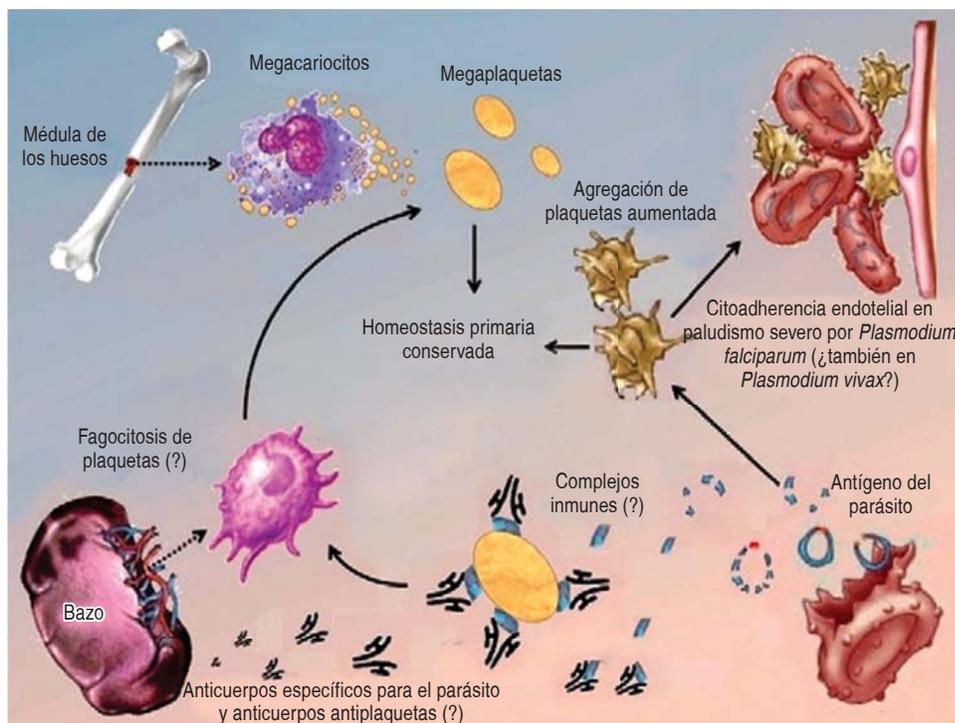


Figura 1.

Principales mecanismos asociados a la trombocitopenia desencadenada por el paludismo y su posible relación con enfermedades graves (Modificado de la referencia 1).

secundaria a la recaída del paludismo, lo cual parece poco probable dadas las bajas parasitemias, o que se haya desarrollado un síndrome de Evans. El aspirado de médula ósea fue negativo. Al décimo día de estancia tenía buen estado hemodinámico y no presentaba anemia ni manifestaciones sistémicas de la enfermedad. La cifra de plaquetas había ascendido a $139,000 \times \text{mm}^3$ y el hemoparásito era negativo. Un mes después fue valorado por consulta externa, hallándose asintomático y con exámenes de laboratorio normales.

DISCUSIÓN

La trombocitopenia no es un criterio de gravedad para la malaria, pero es una de las complicaciones más frecuentes tanto en infecciones por *P. falciparum* como en las producidas por *P. vivax*. De hecho, los porcentajes encontrados son similares a los dos tipos de parásitos. En diversas series el porcentaje de plaquetas por debajo de $150,000 \times \text{mm}^3$ oscila entre 24 y 94%. En este contexto, la malaria se considera una verdadera enfermedad infecciosa hematológica, ya que afecta prácticamente la mayor parte de los componentes sanguíneos. Sin embargo, todavía no hay ningún informe de algún caso de malaria que haya fallecido debido exclusivamente a la trombocitopenia. Por otra parte, no existen evidencias sólidas de cómo manejar a los pacientes con malaria y trombocitopenia, pero las transfusiones de plaquetas se justifican sólo cuando la cifra de aquéllas cae por debajo de $10,000 \times \text{mm}^3$. Poco se sabe del uso de corticoides en los casos de malaria y trombocitopenia, puesto que en la mayoría de las circunstancias la trombocitopenia se recupera con el tratamiento antimalárico.¹

Las características clínicas de la malaria son variables. Su diagnóstico se sospecha en pacientes procedentes de zonas endémicas, quienes consultan por fiebre, escalofríos, palidez, visceromegalias y coluria. Las manifestaciones purpúricas, al igual que los sangrados masivos, son raras en un ataque típico de malaria. Estos parásitos, no obstante, tienden a afectar múltiples órganos y sistemas: hígado, bazo, cerebro, tubo digestivo, vesícula biliar, páncreas, vasos sanguíneos y placenta. Dentro de los mecanismos propuestos para explicar la trombocitopenia durante la infección malárica, se ha contemplado la posibilidad de que las plaquetas sean deformadas o invadidas por el parásito, alterando su estructura y su funcionalidad.² Para el caso de la malaria, la trombocitopenia se clasifica como leve ($100,000$ a $150,000$

plaquetas $\times \text{mm}^3$), moderada ($50,000$ a $100,000$ plaquetas $\times \text{mm}^3$) y severa ($< 50,000$ plaquetas $\times \text{mm}^3$).³ En un estudio realizado en Papúa, Nueva Guinea, se detectó riesgo más alto de mortalidad entre quienes padecían anemia $< 5 \text{ g/dL}$ y trombocitopenia severa (OR 13.76), que en aquéllos que tenían sólo anemia (OR 4.93) o sólo trombocitopenia (OR 2.77). En la mayoría de estos pacientes no se presentó sangrado derivado del descenso plaquetario y la trombocitopenia no requirió tratamiento, dado que la cifra de plaquetas retornó rápidamente a la normalidad luego de la terapia antipalúdica.⁴

Las causas de la trombocitopenia en el paludismo se atribuyen a diversos factores. Uno de ellos, estudiado en infecciones por *P. vivax*, es la fagocitosis. En efecto, después de evaluar el perfil de citoquinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-alfa, IFN- γ e IL-17) en el suero de los pacientes, se encontró que los niveles de IFN- γ , IL-6 e IL-10 estaban elevados en los pacientes infectados, comparados con aquéllos que no padecían la enfermedad (voluntarios). Asimismo, se verificó una correlación positiva entre el índice de fagocitosis y el TNF-alfa.⁵

No se ha demostrado que la cifra de plaquetas se relacione con el pronóstico de la malaria ni que la trombocitopenia, que es un marcador habitual del paludismo en la infancia, constituya una señal de alarma. Durante la exposición a *Plasmodium falciparum* ocasional, intermitente o perenne, no hay una relación directa entre el valor de la trombocitopenia y el riesgo de malaria cerebral o de muerte. Bajas parasitemias, en cambio, pueden retrasar el diagnóstico, posponiendo el inicio del tratamiento en pacientes con malaria y trombocitopenia, la cual podría atribuirse a púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Lo que sí parece estar claro es que la activación de la cascada de la coagulación ocurre aun en casos de malaria leve,⁶ algo que pudo haber sucedido a nuestro paciente, el cual presentó sangrado digestivo en un momento dado de su evolución.

En un estudio de Karnataka, India,⁷ se investigó la proporción y gravedad de la trombocitopenia en malaria por *P. falciparum* y *P. vivax*, evaluando la asociación de trombocitopenia con complicaciones y mortalidad. En ese trabajo se concluyó que la trombocitopenia fue similar en pacientes con cualquiera de las dos formas del parásito y se constató que el recuento de plaquetas a la admisión es significativamente menor en aquéllos con hiperparasitemia e insuficiencia renal aguda que en quienes no padecían complicaciones.

Plasmodium vivax cada vez se reconoce más como un agente causal de complicaciones y muerte por paludismo. Las características clínicas de la infección grave por *P. vivax* son similares a las producidas por *P. falciparum*, pero existen indicios de que el compromiso respiratorio (distrés) en la enfermedad por *vivax* es más prominente, lo que sugiere una especial predilección (citoadherencia) de este parásito por el endotelio de la microvasculatura pulmonar.⁸

La trombopoyetina (TPO) es un factor de crecimiento clave para la producción de plaquetas que suele aumentar en estados de depleción plaquetaria. Los niveles séricos de TPO se hallan más elevados en la malaria grave, normalizándose en un lapso de 14 a 21 días posteriores a la terapia. Esto induce a pensar que la biosíntesis de la TPO y su regulación en los pacientes con malaria no se alteran. Es posible que la reacción inmunitaria vinculada a la activación del complemento en la malaria agresiva por *P. falciparum* propicie el desarrollo de anemia progresiva y la formación de microtrombos, con el consecuente consumo de plaquetas y su reducción en el recuento periférico. Esta trombocitopenia, así inducida, puede estar implicada en la aparición de fenómenos de coagulación intravascular diseminada.⁹

Un informe de caso de un niño de 12 años con malaria complicada por *P. falciparum* en Abha, Arabia Saudita, con 31,000 plaquetas x mm³ al ingreso, da cuenta de la presencia de epistaxis, gingivorragia y manchas equimóticas en el tronco del paciente al cuarto día de su estancia. Por esta razón recibió seis transfusiones de plaquetas y a pesar de ello continuó sangrando, con profundización de la trombocitopenia. No mostró hemólisis y los estudios de coagulación, al igual que la médula ósea, fueron normales. Debido a la continuidad del sangrado recibió glóbulos rojos empacados y megadosis de inmunoglobulina IV (30 g) por dos días. Al terminar la infusión de inmunoglobulina las plaquetas habían comenzado a ascender hasta llegar a su completa normalización.

Al noveno mes de su salida del hospital, el niño no había presentado recurrencia. Este fue el primer caso descrito, en el lejano 1999, del beneficio potencial de la inmunoglobulina en pacientes con malaria complicada y trombocitopenia profunda.¹⁰

REFERENCIAS

1. Lacerda MV, Mourão MP, Coelho HC, Santos JB. Thrombocytopenia in malaria: who cares? Mem Inst Oswaldo Cruz. 2011; 106 Suppl 1: 52-63.
2. Gupta NK, Bansal SB, Jain UC, Sahare K. Study of thrombocytopenia in patients of malaria. Trop Parasitol. 2013; 3 (1): 58-61.
3. Meena KR, Kumar A. Thrombocytopenia in children with malaria: a study from tertiary care Hospital Delhi. India. IJSRP. 2013; 3 (8): 1-3.
4. Lampah DA, Yeo TW, Malloy M, Kenangalem E, Douglas NM, Ronaldo D et al. Severe malarial thrombocytopenia: a risk factor for mortality in Papua, Indonesia. J Infect Dis. 2015; 211 (4): 623-634.
5. Coelho HC, Lopes SC, Pimentel JP, Nogueira PA, Costa FT, Siqueira AM et al. Thrombocytopenia in *Plasmodium vivax* malaria is related to platelets phagocytosis. PLoS One. 2013; 8 (5): e63410.
6. Moulin F, Lesage F, Legros AH, Maroga C, Moussavou A, Guyon P et al. Thrombocytopenia and *Plasmodium falciparum* malaria in children with different exposures. Arch Dis Child. 2003; 88 (6): 540-541.
7. Saravu K, Docherla M, Vasudev A, Shastry BA. Thrombocytopenia in *vivax* and *falciparum* malaria: an observational study of 131 patients in Karnataka, India. Ann Trop Med Parasitol. 2011; 105 (8): 593-598.
8. Manning L, Laman M, Law I, Bona C, Aipit S, Teine D et al. Features and prognosis of severe malaria caused by *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and mixed *Plasmodium* species in Papua New Guinean children. PLoS One. 2011; 6 (12): e29203.
9. Kreil A, Wenisch C, Brittenham G, Looareesuwan S, Peck-Radosavljevic M. Thrombopoietin in *Plasmodium falciparum* malaria. Br J Haematol. 2000; 109 (3): 534-536.
10. Elawad M, Jobran J, Duya A. Immunoglobulin therapy for severe thrombocytopenia complicating *falciparum* malaria. Trop Med Int Health. 1999; 4 (12): 812-813.

Correspondencia:

Álvaro Bustos González

E-mail: abustos53@hotmail.com

Síndrome antifosfolípido en un paciente de un mes de edad. Informe del caso de un niño latinoamericano y revisión de la literatura

Luis Augusto Moya-Barquín,* Diana Leticia Coronel-Martínez,** José Luis Arredondo-García***

* Jefe del Servicio de Medicina del Paciente Pediátrico Crítico, Hospital San Juan de Dios de Guatemala, Universidad San Carlos de Guatemala.

** Reumatóloga Pediatra, Grupo de Reanimación Avanzada de México.

*** Jefe de la Unidad de Investigación, Subdirección de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

Antecedentes: Se desconoce la prevalencia real del síndrome antifosfolípido en niños (SAF). El espectro clínico del SAF incluye: anticuerpos antifosfolípido (aPL) positivos sin datos clínicos, aPL positivos con manifestaciones no trombóticas, SAF basado en trombosis vascular y SAF catastrófico. **Caso clínico:** Niño de un mes, siete días de edad que presentó datos clínicos de trombosis caracterizados por lesiones violáceas, fenómeno de Raynaud, cianosis profunda en extremidad superior izquierda, miembros inferiores con trombocitopenia y anticoagulante lúpico positivo. Se diagnosticó SAF, manejado con ventilación mecánica, anticoagulación y vasodilatadores con mejoría de las lesiones, lográndose preservar los miembros inferiores hasta la región infracondílea. Paciente con evolución favorable egresado por mejoría. **Conclusión:** Los criterios de clasificación son de utilidad en la investigación clínica, no para el diagnóstico. Los pacientes «no-clásicos» pueden caer en otros espectros clínicos del SAF y no diagnosticarse. El SAF en los niños difiere de su presentación en el adulto. En un evento trombótico debe sospecharse SAF y tratarse independientemente de la confirmación por laboratorio.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido (SAF), anticuerpos antifosfolípidos (aPL), trombosis, fenómeno de Raynaud.

Antiphospholipid syndrome in a one-month-old patient. Case report on a Latin American infant and literature review

ABSTRACT

Background: The real antiphospholipid syndrome (APS) prevalence is unknown. The SAF clinical spectrum includes: positivity to antiphospholipid antibodies (aPL) without clinical data, positive aPL with non-thrombotic manifestations, vascular thrombosis based SAF and y catastrophic SAF. **Case report:** One month and seven days old boy that presented clinical data of thrombosis, with purple colored lesions, Raynaud's phenomenon and profound cyanosis in the left upper extremity and inferior extremities; with thrombocytopenia and positive lupic anticoagulant; SAF was clinical diagnosed, requiring mechanical ventilation support, anticoagulant therapy and vasodilators, with good evolution of the lesions, achieving the preservation of the lower limbs (infracondileal level). The patient had good evolution and was discharged. **Conclusion:** The classification criteria are useful for clinical research, not for diagnosis. The «non-classic» patients can fall in other clinical SAF spectrum and get lost. SAF in children differs from the adult's presentation. In a thrombotic event, SAF should be suspected and treated, independently of the laboratory confirmation.

Key words: Antiphospholipid syndrome (APS), antiphospholipid antibodies (aPL), thrombosis, Raynaud phenomenon.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia real del síndrome antifosfolípido (SAF) en niños se desconoce debido a la falta de criterios validados y estandarizados en estudios que

cuentan con grandes cohortes de estudio y niños sanos.¹

Aunque los criterios adaptados de Sapporo² siguen siendo los más utilizados en pediatría, no han sido validados para esta población, siendo únicamente de clasificación y no de diagnóstico. En pediatría es frecuente encontrar manifestaciones de SAF que no se incluyen en los criterios, como trombocitopenia, anemia hemolítica, nefropatía por aPL, enfermedad valvular cardíaca, manifestaciones

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

neurológicas, síndrome de Evans, citopenias, *livedo reticularis*, fenómeno de Raynaud, migraña, corea y alteraciones cognitivas con pérdida de la memoria.^{3,4} El espectro clínico del SAF incluye: aPL positivos sin datos clínicos, aPL positivos con manifestaciones no trombóticas, SAF basado en trombosis vascular y SAF catastrófico.

CASO CLÍNICO

Niño de un mes siete días de edad, ingresado al Hospital General San Juan de Dios (HGSJD), Guatemala, por datos clínicos de trombosis.

Madre con control prenatal con episodio de infección de vías urinarias resuelto. Nacido por parto eutócico sin complicaciones en el Hospital de la Antigua (HA), edad gestacional de 35 semanas y peso de 1.5 kg. Tratamiento con ampicilina y gentamicina a dosis no especificadas por riesgo moderado de sepsis, permaneciendo hospitalizado 20 días.

Ocho días previos a su ingreso al HGSJD, la madre refirió frialdad generalizada y cambios de coloración en extremidades inferiores hasta las rodillas y en mano izquierda, sin otro síntoma asociado. En el HGSJD se observó un peso de 2,720 kg, talla de 40 cm, frecuencia cardiaca de 132 por minuto, frecuencia respiratoria de 38 por minuto y temperatura de 37 °C, pulso radial derecho presente, radial izquierdo disminuido, pedio y tibial ausentes bilateralmente y poplíteo presente bilateralmente. Fenómeno de Raynaud en cara anterior de muslos, por encima de la rodilla, y lesiones violáceas con cianosis intensa en miembros inferiores hasta de 2 cm por arriba de ambas rodillas. Áreas violáceas en la mano izquierda sin abarcar la palma de la mano. Ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) (Figura 1).

Se colocó vía central subclavia izquierda y ventilación mecánica. Se inició tratamiento anticoagulante con heparina, dosis inicial de 20 UI/kg/dosis e infusión a 15 UI/kg/h. Sospecha de tromboembolia pulmonar con dímero D con valor mayor de 9,000 ng/mL. Tiempos de coagulación: tiempo de tromboplastina 44 segundos y tiempo de protrombina 16.9 segundos, INR de 1.4, hemoglobina de 10.3 g/dL, hematocrito de 29.9%, leucocitos de 22,200 con recuento diferencial de 77% de neutrófilos y 17.7% de linfocitos y 14,500 plaquetas. Anticoagulante lúpico positivo (Figura 2). Presentó acidosis metabólica y requirió bicarbonato en infusión. A las 72 horas se inició nitroprusiato de sodio y sildenafil hipertensión pulmonar con mejoría en la perfusión en miembros inferiores y mano izquierda. Por hipotensión secundaria (vasodilatadores) se administró dopamina a dosis vasopresora. Se diagnosticó síndrome antifosfolípido; sin embargo, no fue posible la determinación de anticuerpos antifosfolípidos (hospital sin reactivos). Al quinto día, con mejoría en la circulación de la mano izquierda, desapareciendo la coloración violácea; miembros inferiores con mejoría y reducción de la extensión de la zona violácea, pero con signos de gangrena en la zona afectada. Se propuso a los padres la amputación infracondílea bilateral; la familia no aceptó y se continuó con el tratamiento médico. En el día siete paciente con trombocitopenia de 5,030; se transfundieron concentrados plaquetarios. El día 11 el paciente mostró mejoría, a excepción de las extremidades inferiores. Se solicitó nuevamente autorización a los padres para la amputación, quienes aceptaron. Procedimiento sin complicaciones. El reporte histopatológico reveló trombos organizados y recanalizados, infarto hemorrágico, ulceración y necrosis colicuativa (Figura 2).



Figura 1.

A) Mano izquierda con lesiones violáceas y B) pierna izquierda con fenómeno de Raynaud y cianosis profunda.



Figura 2. Paciente con apoyo ventilatorio.



Figura 3. Paciente 48 horas después de segunda extubación.

Hacia el día 15 se suspendió la infusión de heparina y se inició warfarina. Fue extubado con una escala de Wood-Downes de dos puntos. Dos días después presentó deterioro ventilatorio con hemorragia pulmonar, se recolocó ventilación mecánica y se suspendió transitoriamente la warfarina (cuenta plaquetaria normal). En los próximos 10 días se resolvió la hemorragia pulmonar y se optimizó el aporte energético. Extubado en el día 34 con tiempos de coagulación en rango normal y mejora del estado nutricional. Se le colocó CPAP, seguido de cánula binasal. Se egresó al paciente, quien continúa en seguimiento por pediatría, reumatología pediátrica y ortopedia (Figura 3).

ANÁLISIS

La edad más frecuente de presentación del SAF pediátrico es 10 años; se reportan casos desde cero hasta 18 años.^{1,3} Entre los detonantes están el estrés del parto (neonatos), infecciones por estreptococos, estafilococos, Gram negativos, parvovirus B19, citomegalovirus, varicela y microorganismos atípicos (neumonía por micoplasma).^{5,6} La vacunación en preescolares⁷ y escolares y la exposición a β_2 GPI en la dieta puede inducir la formación de aPL sin trombosis.^{8,9} También se ha reportado SAF posterior a púrpura de Henoch-Schönlein.¹⁰ Entre 38 y 50% de los casos de SAF son primarios sin otra enfermedad subyacente; a menor edad mayor trombosis arterial; a mayor edad más SAF secundario con trombosis venosa.^{11,12}

En el caso de nuestro paciente, estamos frente a un diagnóstico clínico de SAF primario con eventos trombóticos probablemente arteriales que afectaron

la extremidad superior izquierda, los miembros inferiores y la circulación pulmonar de acuerdo con los criterios clínicos adaptados por Miyakis y cols.¹ El paciente presentó además fenómeno de Raynaud y trombocitopenia.¹⁻⁹ Se detectó anticoagulante lúpico positivo sin una segunda determinación, aun sin contar con la determinación de anticuerpos antifosfolípidos, clínicamente se diagnosticó SAF.

Puede pensarse también en SAF neonatal, pues este paciente presentó factores asociados a SAF neonatal *de novo* (estrés del parto, prematuridad y sepsis). Los recién nacidos tienen mayor riesgo de trombosis por inmadurez del sistema hemostático (trombina-plasminógeno y factores de coagulación reducidos, escasa agregación plaquetaria, niveles bajos de proteína C, proteína S y antitrombina III, así como deficiencia relativa de vitamina K).^{4,13-16} El SAF de nuestro paciente pudo ser neonatal. En la UCIP no se reportaron datos de infección, predominando la trombosis, el tratamiento fue oportuno con anticoagulación (heparina seguida de warfarina).^{17,18}

CONCLUSIÓN

Los criterios clínicos que se usan en la actualidad en niños se desarrollaron únicamente para facilitar la clasificación de los casos con fines de investigación clínica y podrían no diagnosticar a los pacientes en el subgrupo «no-clásico». El SAF en los niños difiere de su presentación en el adulto, ante un evento trombótico en un niño debe sospecharse síndrome antifosfolípido. Independientemente de la confirmación laboratorial, la clínica debe ser el líder para la realización del diagnóstico y el tratamiento oportuno.

REFERENCIAS

1. Aguiar CL, Soybilgic A, Avcin T, Myones BL. Pediatric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17 (4): 27.
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4 (2): 295-306.
3. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics*. 2008; 122 (5): e1100-e1107.
4. Berkun Y, Simchen MJ, Strauss T, Menashcu S, Padeh S, Kenet G. Antiphospholipid antibodies in neonates with stroke--a unique entity or variant of antiphospholipid syndrome? *Lupus*. 2014; 23 (10): 986-993.
5. Avcin T, Toplak N. Antiphospholipid antibodies in response to infection. *Curr Rheumatol Rep*. 2007; 9 (3): 212-218.
6. Wenzel C, Stoiser B, Locker GJ, Laczika K, Quehenberger P, Kapiotis S et al. Frequent development of lupus anticoagulants in critically ill patients treated under intensive care conditions. *Crit Care Med*. 2002; 30 (4): 763-770.
7. Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2012; 24 (4): 389-393.
8. Avcin T, Ambrozic A, Kuhar M, Kveder T, Rozman B. Anticardiolipin and anti-beta(2) glycoprotein I antibodies in sera of 61 apparently healthy children at regular preventive visits. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40 (5): 565-573.
9. Blank M, Israeli E, Shoenfeld Y. When APS (Hughes syndrome) met the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Lupus*. 2012; 21 (7): 711-714.
10. Monastiri K, Selmi H, Tabarki B, Yacoub M, Mahjoub T, Essoussi AS. Primary antiphospholipid syndrome presenting as complicated Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child*. 2002; 86 (2): 132-133.
11. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84 (4): 225-230.
12. Jilma B, Kamath S, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy in special circumstances. II-In children, thrombophilia, and miscellaneous conditions. *BMJ*. 2003; 326 (7380): 93-96.
13. Sanna G, Bertolaccini ML, Hughes GR. Hughes syndrome, the antiphospholipid syndrome: a new chapter in neurology. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1051: 465-486.
14. Thornburg C, Pipe S. Neonatal thromboembolic emergencies. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11 (3): 198-206.
15. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994; 83 (5): 1251-1257.
16. Muscal E, Brey RL. Antiphospholipid syndrome and the brain in pediatric and adult patients. *Lupus*. 2010; 19 (4): 406-411.
17. Gattorno M, Falcini F, Ravelli A, Zulian F, Buoncompagni A, Martini G et al. Outcome of primary antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus*. 2003; 12 (6): 449-453.
18. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (6): 685-696.

Correspondencia:

Luis Augusto Moya Barquín

E-mail: sistemaluisomoya@gmail.com

Premios Trabajos Libres XVII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica XXXVI Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica del 08 al 11 de noviembre de 2017, Cancún Q. Roo, México

Premios trabajos libres Investigación de práctica clínica

PRIMER LUGAR

Meningoencefalitis por *Chlamydia pneumoniae* en paciente pediátrico: reporte de un caso

Álvarez-Macedo Marcos Ramón, Rincón-Zuno Joaquín, Mejía-Caballero Laura Beatriz
Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México.

Correspondencia: Marcos Ramón Álvarez-Macedo. Paseo Colón s/n, Col. Isidro Fabela, C.P. 50170, Toluca. E-mail: darth_falcons@hotmail.com

Introducción: *Chlamydia pneumoniae* (CP), coco Gram negativo de distribución mundial. El sitio de entrada es el tracto respiratorio, de donde puede diseminarse a otros sitios del organismo.¹ Las complicaciones neurológicas son raras, siendo la meningoencefalitis la más frecuente; en la literatura hay 20 casos reportados.² Su diagnóstico es con anticuerpos IgG séricos; inmunofluorescencia, PCR y anticuerpos en LCR.²⁻⁴ En la mayoría de los casos la implicación del SNC es difícil de comprobar; sólo tres casos demostraron anticuerpos específicos en LCR.¹ **Cuadro clínico:** Masculino de cinco años, previamente sano con vacunas completas. Inicia cinco días previos a su ingreso con infección de vías aéreas superiores, tres días después presenta síndrome encefálico y crisis convulsivas. Se realiza abordaje con LCR: glucosa 68 mg/dL, proteínas 12 mg/dL, leucocitos 50 mm³, mononucleares 61% y segmentados 39%. Se inicia tratamiento con cefo-

taxima, vancomicina y aciclovir. Desarrolla estatus epiléptico superrefractario. Se reporta PCR en LCR negativa a agentes virales, bacterianos y fúngicos, cultivo sin desarrollo, se suspenden antibióticos. Anticuerpos anti-NMDA negativos, RMN de cráneo normal. 10 días después de su ingreso con control de LCR: glucosa 75 mg/dL, proteínas 16 mg/dL, leucocitos 60 mm³ y mononucleares 100%. Se realiza inmunofluorescencia indirecta siendo positiva para *Chlamydia spp.* Se envía serología para CP con IgM < 5U e IgG 13U. Se inicia tratamiento con cloranfenicol por 14 días. Actualmente con TDAH secundario y epilepsia secundaria. **Conclusión:** La infección del SNC por CP es difícil de diagnosticar y requiere alto nivel de sospecha. La detección por PCR es el método más confiable para confirmar el diagnóstico.¹ El antecedente de cuadro respiratorio previo, los anticuerpos séricos IgG por encima de límite superior, la inmunofluorescencia indirecta positiva en LCR y la ausencia de otras posibles etiologías después de una investigación exhaustiva concluyen que CP es la causa más certera en nuestro paciente.

REFERENCIAS

1. Xavier M, Correa B, Coromina M, Canas N, Guimarães J. Sudden psychotic episode probably due to meningoencephalitis and *Chlamydia pneumoniae* acute infection. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2005; 1 (1): 15.
2. Contini C, Seraceni S, Cultrera R, Castellazzi M, Granieri E, Fainardi E. *Chlamydia pneumoniae* infection and its role in neurological disorders. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2010; 2010: 273573.
3. Korman TM, Turnidge JD, Grayson ML. Neurological complications of chlamydial infections: case report and review. Clin Infect Dis. 1997; 25 (4): 847-851.
4. Anton E, Otegui A, Alonso A. Meningoencephalitis and *Chlamydia pneumoniae* infection. Eur J Neurol. 2000; 7 (5): 586.

SEGUNDO LUGAR

Síndrome de Guillain-Barré por *Borrelia burgdorferi*. Reporte de caso

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

Linares-López Karen Alejandra, Ramírez-Vásquez Diana Guadalupe, Linares-López Karen Alejandra, Celestino-Pérez Omaha Yahaira, Muñoz-Ramírez Cleotilde Mireya *Instituto Nacional de Pediatría.*

Correspondencia: Diana Guadalupe Ramírez-Vásquez. *Insurgentes Sur 3700- C, Col. Cuicuilco, Deleg. Coyoacán, C.P. 04530, Ciudad de México.*
E-mail: diana_ra_90@hotmail.com

Cuadro clínico: Masculino de dos años de edad inicia padecimiento con irritabilidad alternando con somnolencia, dificultad para la deambulación, mialgias y marcha parética. Dicho padecimiento está asociado a un cuadro previo de rinofaringitis, actualmente recibe tratamiento con amoxicilina, ibuprofeno, ampicilina, ribavirina y metamisol; treinta y seis horas después comienza con hipotonía, respiración superficial y debilidad simétrica y ascendente en miembros inferiores requiriendo ventilación mecánica. E.F.: pares craneales sin alteraciones, fondo de ojo normal, reflejo cocleo-palpebral ausente bilateral, fuerza muscular 0/5 en las cuatro extremidades, REM ausentes y lesión serpigínosa en pie derecho. Laboratorio y gabinete BH: Hb 11.1, Hto 32.3, Leu 11,600, N 10,300, L 800, M 500, Pla 363 mil. LCR: claro, sin película, Micropr 20.5 Gluc 81, Cel 2. Cultivo (-) EMG y VC: polineuropatía severa axonal RNM: reforzamiento en raíces ventrales, cervical y dorsal. ELISA IgM (+) IgG (+), WB IgG para *B. burgdorferi* en suero (+). PCR *B. burgdorferi* (+) seguimiento tres dosis de IGGIV y plasmaféresis. Rehabilitación y deambulación con apoyo. Pronóstico. Bueno para la vida y bueno para la función. **Discusión.** El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es la causa más común de parálisis flácida en niños sanos y corresponde a una polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria. La infección por *Campylobacter* es el precipitante más comúnmente identificado hasta en 30% de los casos, otros agentes encontrados son CMB, VEB, micoplasma, VIH, etc. La asociación a enfermedad de Lyme es poco común. Éste es el primer caso reportado en México de SGB asociado a *B. burgdorferi*. Se ha postulado que los componentes de la espiroqueta asociada a la enfermedad de Lyme pueden actuar como antígenos que facilitan la producción de Ac antigangliósidos en individuos susceptibles. La terapia con IGGIV, plasmaféresis y ceftriaxona resultó en la resolución de los síntomas. El tratamiento temprano ayuda a prevenir complicaciones que conducen a una alta morbilidad y mortalidad.

TERCER LUGAR

Herpes zóster facial en pediatría, serie de casos

Aquino-Villagómez Diana Yaneli, Martínez-Arce Pedro Antonio, Mercado-Urbe Mónica Cecilia, Guerrero-Becerra Martín, Luévanos-Velázquez Antonio, Plascencia-Hernández Arturo, Del Muro-Arteaga Christian Denisse, Cobián-Rangel María del Rocío, Macedo-Montero Mariela *Servicio de Infectología Pediátrica Hospital Civil «Fray Antonio Alcalde» Universidad de Guadalajara.*

Correspondencia: Diana Yaneli Aquino-Villagómez. *Calle 8 19, Col. Seattle, Zapopan, México.*
E-mail: dianayaneli.pediatría@gmail.com

Introducción: El herpes zóster facial (HZF) es causado por reactivación del virus varicela-zóster (VVZ), se encuentra latente en ganglio dorsal del nervio trigémino en cualquier momento posterior a primoinfección o vacunación contra VVZ. Más frecuente en pacientes inmunocomprometidos y adultos ≥ 50 años. La incidencia es de 0.45/1,000 en menores de 14 años. Caracterizada por erupción vesicular dolorosa, unilateral en distribución dermatomal. Tiene predilección por áreas dermatomo-cervicales. El asociado a vacuna es más leve. El diagnóstico se realiza con un interrogatorio y exploración física completa. Complicaciones comunes: infección bacteriana secundaria, despigmentación y cicatrices; queratitis epitelial puntiforme en 50% o queratitis dendrítica. **Objetivo:** Describir y analizar nueve casos de HZF, tratamiento y evolución. Ética: los padres otorgaron su consentimiento para la presentación de los casos. **Presentación:** Todos presentaron lesiones papulares, vesículas y pústulas con eritema en dermatomo con localización más frecuente en la rama oftálmica; un paciente mostró lesión de C1 y C2. Edad promedio nueve años, relación M:F 1:1.2, se refirió dolor moderado, todos fueron tratados con aciclovir I.V. (10 mg.kg.do) por cinco días, secantes tópicos y ganciclovir oftálmico en los que reportaron lesiones oftálmicas. Estancia hospitalaria promedio cuatro días. Dos pacientes se trataron con ceftriaxona y clindamicina por impétigo. **Conclusión:** La incidencia de HZF en nuestro hospital fue de 0.4×100 en niños inmunocompetentes. Los principales factores de riesgo de HZ facial infantil son la inmunosupresión como cáncer, infección por VIH, además de la varicela durante el primer año de vida. De nuestros casos, ningún paciente recibió inmunización contra varicela, la cual es un factor indirecto de protección del zóster. Aciclovir I.V. debe considerarse en todos los casos

de HZP por el riesgo de enfermedad diseminada, éste deberá administrarse en las primeras 72 horas de inicio de la erupción cutánea.

TERCER LUGAR

Mucormicosis en niños con enfermedad oncológica: una infección de difícil tratamiento

Ceccoli Silvia Cristina, Viña Analía Lorena, Plat Fabiola Jaqueline, Rivas Noemí Alicia, Contrini María Marta, López Eduardo Luis

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.

Correspondencia: Ceccoli Silvia Cristina. Gallo Núm. 1330, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: tierradeosos@gmail.com

Las infecciones oportunistas por hongos filamentosos incrementan su incidencia en función de quimioterapias (QT) más agresivas. La mucormicosis ocupa el tercer lugar y es particularmente difícil de tratar por su angioinvasividad. Se presenta cuadro clínico-evolutivo y tratamiento de dos pacientes con lesiones invasivas características. Caso 1: niña de ocho años con LLA en inducción bajo tratamiento de aspergilosis nasal con voriconazol, presenta prurito nasal/sensación de cuerpo extraño, manifestando lesiones necróticas en nariz y paladar duro, con perforación del mismo. TAC: lisis del tabique nasal, afectación parcial de etmoides. Biopsia: filamentos hialinos e hifas gruesas no tabicadas. Cultivo *Actinomyces elegans*. Inicia tratamiento con anfotericina B liposomal (90 días) hasta QT de mantenimiento y luego trisemanal (tres meses). Debridamiento quirúrgico diario y O₂ hiperbárico, con evolución favorable. TAC (control): ausencia de tabique nasal y cornetes medios. Completó posaconazol 18 meses hasta finalizar inmunosupresión. Caso 2: varón de 14 años, oriundo de Paraguay, diagnóstico de LLA-B, luego de un mes de evolución de enfermedad presenta dolor urente en paladar y en 72 horas lesión negruzca, central, redondeada. Inició anfotericina liposomal + posaconazol, cubriendo mucorales. Evolución desfavorable: necrosis de paladar blando, con remoción al cabo de un mes de tratamiento (infiltración de vasos con filamentos no tabicados), cultivo negativo. Reintervención por progresión a tres meses: resección de paladar duro y vómer; O₂ hiperbárico. Evolución favorable con márgenes vitales. Cumplió tratamiento combinado seis meses. Continuó con posaconazol sin recidiva; fallece nueve meses después (sepsis x acinetobacter). **Conclusión:** La mucormicosis

requiere debridamiento quirúrgico precoz y periódico + antifúngicos. En nuestra experiencia resultó favorable el uso secuencial de anfotericina liposomal/ posaconazol. La terapia adyuvante con O₂ hiperbárico favorece la neovascularización local y mejora la llegada al germen desde el inicio del tratamiento.

Investigación básica

PRIMER LUGAR

Detección de *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes pediátricos hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad

Merida-Vieyra Jocelin, De Colso-Ranero Agustín, Palacios-Reyes Deborah, Murata Chiharu, Aquino-Andrade Alejandra

Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Jocelin Merida-Vieyra. Insurgentes Sur Núm. 3700-C, Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, Ciudad de México.

E-mail: jmerida18@yahoo.com.mx

Introducción. La manifestación clínica más importante de *M. pneumoniae* en tracto respiratorio es la neumonía adquirida en comunidad (NAC). En México, los datos sobre *M. pneumoniae* en pacientes pediátricos con esta patología son escasos. **Objetivo:** Identificar *M. pneumoniae* en muestras respiratorias de pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico de NAC. **Material y métodos:** Se estandarizó una técnica de RT-PCR mediante la realización de curvas estándar utilizando plásmidos recombinantes de los genes p1 y CARDS. Para determinar el límite de detección se realizaron diluciones seriadas de los plásmidos recombinantes (107-100 moléculas de ADN). **Resultados:** El límite de detección del método fue de una y 10 moléculas de ADN/μL para los genes p1 y CARDS, respectivamente. Se detectó *M. pneumoniae* en 41 muestras respiratorias. Se obtuvo la amplificación de los dos blancos genómicos en 14 muestras respiratorias (9.1%), el gen p1 se observó en 26 muestras (16.9%) y el gen CARDS sólo fue positivo en una muestra (0.6%). Ochenta y tres por ciento de los pacientes con *M. pneumoniae* tenían alguna patología de base. El mayor número de casos se presentó en niños menores de seis años (53.7%). Treinta y nueve por ciento de los casos ocurrieron en primavera. Diecisiete punto uno por ciento de los pacientes tuvieron radiografía con focos múltiples y 29.2% tenían algún padecimiento inmunológico.

Conclusión: *M. pneumoniae* se detectó en 26.6% de los pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico de NAC. (No se encontró asociación entre la presentación clínica y la infección por *M. pneumoniae*). Se colectaron 154 hisopados nasofaríngeos de pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico de NAC en un periodo de 16 meses (noviembre 2015 - marzo 2017). Se realizó la amplificación por triplicado de los genes p1 y CARDS, utilizando como control interno el gen RNAsaP humana. Se colectaron los datos clínico-epidemiológicos y radiológicos de los pacientes.

Investigación básica

SEGUNDO LUGAR

Concordancia entre las seis escalas validadas para estratificación de riesgo de enfermedad bacteriana invasiva en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia

Gil-Veloz Mariana, Huesca-Sánchez Elizabeth, Álvarez-Canales José Antonio de Jesús
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León Guanajuato, México.

Correspondencia: Mariana Gil-Veloz.
E-mail: marianagil3@hotmail.com

Objetivos: Determinar la concordancia entre las seis escalas validadas para estratificación de riesgo de EBI, así como la escala con mayor especificidad y unificar un algoritmo terapéutico para pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia en el HRAEB. **Diseño:** Cohorte, prospectivo y comparativo. **Métodos:** De enero a julio de 2016 se incluyeron los episodios de pacientes menores de 18 años, sin distinción por el diagnóstico oncológico que presentarían fiebre y neutropenia; los padres o tutores de los participantes firmaron carta de consentimiento informado y los niños mayores de ocho años firmaron también una carta de asentimiento. Se clasificó el riesgo de EBI con la escala de Santolaya et al. y se aplicó tratamiento empírico de acuerdo con la guía para el manejo de fiebre y neutropenia en niños con cáncer o con trasplante de células hematopoyéticas. Posteriormente, al término del episodio, se evaluó el desarrollo de enfermedad bacteriana invasiva y se aplicaron las otras cinco escalas para clasificación del riesgo. Para el análisis de concordancia se realizó una prueba de Bland-Altman y un análisis kappa

entre las distintas escalas evaluadas. Se consideró como significativo un valor $p < 0.05$. **Resultados:** Se recabó un total de 40 episodios de 24 pacientes, no se encontró concordancia entre las escalas evaluadas, se observó una concordancia leve entre la escala de Santolaya y Dommert ($k = 0.103$), esta última mostró la mayor sensibilidad y VPN; la escala de Rondinelli y la de Madsen mostraron la misma proporción en la clasificación de los pacientes (tres pacientes evaluados de alto riesgo de EBI), pero el análisis mostró que no hay concordancia de ($k = -0.08$). **Conclusión:** Este estudio nos permitió evaluar las variables asociadas a desarrollo de EBI, pues, aunque las escalas no concuerdan, las integraciones de sus variables nos permiten proponer las bases para la creación de una nueva escala de evaluación de riesgo de EBI en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia.

SEGUNDO LUGAR

Manifestaciones clínicas y análisis filogenético del virus del dengue en pacientes del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, 2014

Chang-Asinc Juan, Ordóñez-Enireb Eunice Eleonora, Cárdenas-Medrand Washington, Zambrano-Leal Mildred, Andrade-Velásquez Joyce
Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde.

Correspondencia: Juan Chang-Asinc. Avenida Dr. Roberto Gilbert, Ciudadela Atarazana, Guayaquil, Ecuador.
E-mail: juanchang87@gmail.com

Introducción: La enfermedad del dengue es producida por un arbovirus de la familia *flaviviridae*, género *Flavivirus* 1. Serológicamente existen cuatro variantes del virus del dengue (DENV), las cuales mantienen en riesgo a 40% de la población mundial. Los factores epidemiológicos del dengue son complejos, por lo que es necesario el análisis molecular de las cepas virales circulantes en Ecuador. El presente estudio aporta información relevante sobre la distribución filogenética del DENV en el país. **Material y métodos:** Se colectaron 29 muestras positivas de pacientes atendidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde durante el primer semestre de 2014. El ARN del DENV fue aislado de 24 muestras y posteriormente diagnosticado con la técnica transcriptasa reversa (RT) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con la cual se amplificó la región que codifica las proteínas cápside (C) y precursor de membrana

(prM). La región amplificada de ocho muestras clínicas se utilizó para el análisis filogenético de este estudio. **Resultados:** A partir de las muestras clínicas analizadas se logró detectar los serotipos DENV-1 (2), DENV-2 (17) y DENV-3 (1) de la ciudad de Guayaquil (n = 20). En el análisis de distribución geográfica de los casos de dengue, observamos que el serotipo DENV-1 se encontró en las zonas sur y norte de Guayaquil. A su vez DENV-3 se halló sólo en la zona sur y el serotipo DENV-2 anda circulando por toda la ciudad, inclusive en zonas cercanas como Durán y Daule. **Conclusión:** Genéticamente se considera que las cepas de DENV circulantes en Ecuador están relacionadas con otras secuencias propias de Latinoamérica. Se detectó además que los serotipos DENV-1, DENV-2 y DENV-3 están circulando actualmente en la ciudad de Guayaquil, siendo el serotipo 2 el más frecuente en este estudio.

TERCER LUGAR

Detección de fiebre recurrente causada por especies de *Borrelia* en México, por medio de Western Blot

Vázquez-Guerrero Edwin, López Job E, Mercado-Urbe Mónica Cecilia, Villa-Tanaca María de Lourdes, Ibarra-García José Antonio

Laboratorio de Genética Microbiana, Depto. de Microbiología; ENCB-IPN. Pediatrics-Tropical Medicine Baylor College of Medicine Houston, TX, US. Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde».

Correspondencia: Edwin Vázquez-Guerrero. Amado Nervo Núm. 91, A6 Santa María La Ribera, C.P. 06400, Cuauhtémoc, Ciudad de México.
E-mail: delfo144@hotmail.com

Introducción: La fiebre de origen desconocido (FOD) representa días de hospitalización para

encontrar la causa. La fiebre recurrente transmitida por garrapatas (FRTG) y piojos (FRTP) es causada por diversas especies del género *Borrelia* (p.ej. *B. turicatae*). Tiene una tasa de mortalidad de 4 a 10% (FRTG) o de 10 a 40% (FRTP) cuando no es tratada; y de 2 a 5% con tratamiento temprano. En 1996 se reportó un antígeno diagnóstico, homólogo de la glicerofosfodiéster fosfodiésterasa Q (GlpQ) ausente en *B. burgdorferi*. La proteína recombinante es específica para el diagnóstico de FRTG y FRTP; y negativa para la enfermedad de Lyme, lo que hace posible conocer la prevalencia de estas enfermedades. **Objetivo:** Estandarizar las condiciones de expresión y purificación de la proteína antigénica recombinante GlpQ (rGlpQ) para su utilización en el diagnóstico de FRTG y FRTP por el método de Western blot (WB). **Tipo y diseño de estudio:** Transversal. **Material y métodos:** *E. coli* BL21 con el vector de expresión pET-19b-rHis10-GlpQ. Cromatografía de afinidad para la purificación de la proteína rGlpQ. Western blot: el análisis de sueros control con la proteína rGlpQ purificada, extractos de *E. coli* como testigo negativo y *B. turicatae* como control positivo. Se incluirán pacientes de 0 a 99 años con FOD, FR y exposición a vectores; haciendo WB en suero y tinción Giemsa en frotis de sangre periférica. **Análisis estadístico:** Tasas de prevalencia, frecuencias, porcentajes y desviación estándar en variables dependientes e independientes con ayuda del paquete estadístico SPSS Statistics V22. **Resultados:** La sobreexpresión y purificación de rGlpQ, la validación y estandarización del WB se han realizado exitosamente. Las cuatro muestras analizadas hasta el momento presentaron un perfil negativo para rGlpQ. Ética: el estudio se ajusta a las normas para la investigación con seres humanos y consentimiento informado. **Conclusión:** La proteína rGlpQ presenta especificidad para el diagnóstico de FRTG y FRTP.

Biomics®



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada cápsula contiene:
Cefixima trihidrato equivalente a 400 mg de Cefixima
Excipiente c/p 1 cápsula

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Suspensión
Hecha la mezcla, cada 100 ml contienen:
Cefixima trihidrato 2.24 g equivalente a 2 g de Cefixima Vehículo c/p
Cada 5 ml equivalen a 100 mg de Cefixima

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: BIOMICS® está indicado en procesos infecciosos donde se requiere la acción de una cefalosporina de tercera generación con amplio espectro y resistente a las betalactamasas como: sinusitis, otitis media, faringitis y amigdalitis, bronquitis aguda y agudizadas en la bronquitis crónica, neumonía. Infecciones de vías urinarias no complicadas, gonorrea no complicada. Infecciones gastrointestinales como salmonelosis, shigelosis, fiebre tifoidea y aquellas infecciones causadas por gérmenes sensibles. Después de su administración oral, la concentración de cefixima en suero es superior a la concentración mínima inhibitoria de los gérmenes sensibles incluyendo algunas cepas resistentes a penicilinas y cefalosporinas como: *Streptococcus pneumoniae* y *pyogenes*, *H. influenzae* y parainfluenzae (betalactamasa positivo y negativo), *E. coli*, *P. mirabilis* y *N. gonorrhoeae* (betalactamasa positivo y negativo), *Streptococcus agalactiae*, *Proteus vulgaris*, *K. pneumoniae* y *oxytoca*, *Haemophilus* multibacilis, *Providencia* sp, *Salmonella* sp, *Shigella* sp, *Citrobacter amalonaticus*, *Serratia marcescens*. Resistentes: *Pseudomonas* sp, algunas cepas del grupo D de *Streptococcus* (enterococcus). *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus* (incluyendo meticilino resistentes), enterobacterias, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium*. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cefalosporinas u otros betalactámicos o a los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES:** Historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis, ya que se sabe que los antibióticos de amplio espectro pueden producir diarrea o colitis pseudomembranosas. En caso de insuficiencia renal grave se recomienda ajustar la dosis. Una vez reconstituida, la suspensión de BIOMICS® contiene 50 por ciento de azúcar en forma de sacarosa a razón de 0.4 gr/ml. Dado que cada gramo de sacarosa proporciona 4 calorías, por cada mililitro de suspensión solo se obtienen 1.6 calorías que no representan un aporte calórico significativo. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo, lactancia y menores de 6 meses, queda bajo la responsabilidad del médico. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Diarrea, dolor abdominal, náusea o vómito, dispepsia, flatulencia, colitis pseudomembranosa, reacciones de hipersensibilidad como: prurito, rash, Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrosis tóxica epidérmica y choque anafiláctico; hepatitis e ictericia, dolor de cabeza y mareo; trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y eosinofilia; prurito genital, vaginitis y candidiasis genital. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Cefixima disminuye la respuesta inmunológica a la vacuna para la tifoidea por lo que se recomienda administrar BIOMICS® 24 horas después de la vacunación. En el caso de coadministración con anticoagulantes se sugiere monitorear los tiempos de coagulación. El uso concomitante de cefalosporinas más aminoglicósidos aumenta el potencial de nefrotoxicidad. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han descrito.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

Niños	8 mg/kg/día	De acuerdo a la severidad de la infección
Adultos y niños mayores de 12 años o peso superior a 50 kg	400 mg al día	
Salmonelosis Shigella S. pyogenes (faringoamigdalitis)*	10 mg/kg dosis dividida c/12 hrs	por lo menos 12 días por lo menos 5 días por lo menos 10 días

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: En caso de sobredosificación es posible que se potencien los efectos secundarios como diarrea, náusea, vértigo, erupciones cutáneas. Si se presentara cuadro de intoxicación, se sugiere lavado gástrico y tratamiento sintomático. Ante procesos alérgicos, manejar con adrenalina, corticoides, antihistamínicos y medidas generales. **PRESENTACIONES:** Biomics suspensión: Caja con dos frascos, uno con polvo y otro con diluyente para reconstituir 50 ó 100 ml y pipeta dosificadora. Biomics cápsulas: Caja con 6 cápsulas de 400 mg cada una. **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Suspensión: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C. Hecha la mezcla, la suspensión se conservará 8 días a temperatura ambiente y 14 días en refrigeración (2-8°C). Cápsulas: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 25°C. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

HECHO EN MÉXICO POR:

Laboratorios Senosiain S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey 221 Ex-Hacienda Sta. Rita Celaya, Gto. 38137 Méridico.

PRODUCTO:

Biomics cápsulas REG. NO. 073M2011 SSA
Biomics suspensión REG. NO. 188M2009 SSA

NÚMERO DE ENTRADA: 173300202C5638

BIOM-01A-17



Senosiain.

Fosfofocil®



Fosfofocil. Fosfomicina. Cápsulas, suspensión y solución inyectable. Antibiótico bactericida fosfónico. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada cápsula contiene: Fosfomicina cálcica monohidratada equivalente a 500 mg. Excipiente c/p 1 cápsula. **Suspensión** cada 100 ml contienen: Fosfomicina cálcica monohidratada equivalente a 5 g de Fosfomicina vehículo c/p 100 ml. **Solución inyectable IM** cada frasco ampula con polvo contiene: Fosfomicina disódica equivalente a 1 g, 0.5 g de Fosfomicina. Excipiente cb. La ampolla con diluyente contiene: Clorhidrato de lidocaína 30 mg, 15 mg. **Agua inyectable c/p 4 ml 2 ml.** **Solución inyectable IV.** El frasco ampula con polvo contiene: Fosfomicina disódica equivalente a 1 g, 4 g de Fosfomicina. La ampolla con diluyente: Agua inyectable c/p 10 ml. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Infecciones urinarias complicadas y no complicadas como cistitis, pielonefritis, prostatitis, uretritis y uretritis gonocócica. Infecciones respiratorias: amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis media, laringitis, bronquitis y neumonías. Infecciones ginecobstétricas: bacteriurias durante el embarazo, aneitis, aborto y parto sépticos, mastitis y abscesos mamarios. Infecciones de la piel y tejidos blandos: furunculosis, celulitis, piodermis y heridas infectadas. Infecciones gastrointestinales: Disenteria bacilar, gastroenteritis, fiebre tifoidea y paratifoidea. Otras infecciones: Septicemias, endocarditis bacteriana, meningitis y abscesos cerebrales, osteomielitis, artritis séptica e infecciones quirúrgicas o aquellas infecciones producidas por gérmenes sensibles a este antibiótico. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES:** La administración de más de 3 g por vía oral puede causar heces blandas o diarrea. La suspensión contiene 30.52 por ciento de azúcar. **Fosfofocil IM** contiene lidocaína en consecuencia no debe administrarse por vía intravenosa. Si se precisan dosis superiores a 8 g al día, se debe pasar a la administración intravenosa. Las formas inyectables de **Fosfofocil** se calientan al disolver el producto y eso es apreciable al tacto además contienen 14.5 mEq de Na/g, ello deberá tenerse en cuenta cuando sea necesario controlar la administración de sodio (pacientes cardiopatas descompensados, hipertensos graves y estados edematosos). **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Estudios efectuados en animales no han evidenciado efectos sobre estos períodos. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Como sucede con los demás antibióticos, **Fosfofocil** puede producir en algún caso, heces blandas o diarrea. En algunos pacientes hipersensibles al fármaco puede presentarse rash que generalmente cede, no impidiendo en la mayoría de los casos continuar con el tratamiento. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Hasta el momento no se han descrito. Las asociaciones con penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos, colistina y vancomicina son sinérgicas, sin producir antagonismo o resistencia cruzada. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** No se han reportado hasta el momento efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:** **Vía oral:** Niños con más de 40 kg y adultos: 1 cápsula cada 6 hrs o 2 cápsulas c/8 hrs (50 mg/kg/día c/6-8 hrs). Niños de 20 a 40 kg: 1 a 2 cucharaditas de 5 ml c/6 hrs (50 mg/kg/día c/6-8 hrs). Prematuros y niños con menos de 20 kg: 1/2 a 1 cucharadita de 5 ml c/6 hrs (100 mg/kg/día c/6-8 hrs). **Vía intramuscular:** Niños con más de 40 kg y adultos: 1 a 2 gr c/6-8 hrs (50-100 mg/kg/día c/6-8 hrs). Niños de 20 a 40 kg: 1/2 a 1 gr c/6-8 hrs (100-150 mg/kg/día c/6-8 hrs). Prematuros y niños con menos de 20 kg 125-250 mg c/6-8 hrs (100-200 mg/kg/día c/6-8 hrs). **Vía intravenosa:** Niños con más de 40 kg y adultos: 1-4 gr c/6-8 hrs (100-200 mg/kg/día c/6-8 hrs. o en venoclisis por goteo continuo). Niños de 20-40 kg: 500 mg a 2 gr c/6-8 hrs (100 a 300 mg/kg/día c/6-8 hrs. o en venoclisis por goteo continuo). Prematuros y niños con menos de 20 kg: 125-500 mg c/6-8 hrs (100 a 400 mg/kg/día c/6-8 hrs. o en venoclisis por goteo continuo). **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS):** Hasta el momento no se han reportado. **PRESENTACIONES:** Fosfofocil cápsulas caja con 6 y 12 cápsulas de 500 mg cada una. Fosfofocil suspensión caja con frasco con 3 g para preparar 60 ml, y cucharadita dosificadora. Fosfofocil solución inyectable IM caja con frasco ampula con 500 mg y 1g y ampolla con 2 y 4 ml respectivamente. Fosfofocil solución inyectable IV caja con frasco ampula con 1 g y ampolla con 10 ml de diluyente y caja con frasco ampula con 4 g. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar fresco. Fosfofocil suspensión se presenta para preparación extemporánea por lo que una vez preparada se mantiene estable por 15 días. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.

Hecho en México por: **Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.**
Camino a San Luis Rey 221, Celaya, Gto. 38137

Nombre	No. Registro	Autorización IPPA
Fosfofocil cápsulas	84969 SSA IV	GEAR-03361200784/RM 2003
Fosfofocil suspensión	84970 SSA IV	GEAR-04390106848/RM 2004
Fosfofocil sol. Inv. IM	86824 SSA IV	GEAR-03361200781/RM 2003
Fosfofocil sol. Inv. IV	87806 SSA IV	GEAR-03361200786/RM 2003

No. de entrada: 093300203A2310



Senosiain.

FOSF-01A-09



LORATADINA / AMBROXOL

Sensibit XP®

ALIVIA LA TOS Y EL RESFRIADO

Agradable
sabor
Durazno



Facilita la expectoración

LIOMONT



Años

Infinitamente

www.liomont.com



Número de entrada: 133300201B3219

Jarabe: no se use en niños menores de 1 año

Tabletas: no se use en niños menores de 6 años

Si las molestias persisten por más de 5 días consulte a su médico

® Marca registrada

Reg No. 444M2008 SSA VI

Reg No. 266M2004 SSA VI

Biomics®

90 años
Senosiain®

El antibiótico de
acción superior

Buena respuesta
clínica en
diferentes
patologías
respiratorias.

**1 SOLA TOMA
AL DÍA**

NIÑOS
<12 AÑOS
8 MG/KG/DÍA

>12 AÑOS
Y ADULTOS
400 MG/DÍA

OTITIS
MEDIA

FARINGO-
AMIGDALITIS

SINUSITIS

BRONQUITIS
NEUMONIA

ALTIA®

Senosiain®

BIOM-01A-17