

REVISTA LATINOAMERICANA DE

# INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 31, NÚMERO 3 JULIO-SEPTIEMBRE 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

Prevención de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter  
*Hilda Hernández Orozco, José Luis Castañeda Narváez, Eduardo Arias de la Garza*

## ESQUEMA DE VACUNACIÓN QUE SE APLICA EN MÉXICO

Esquema de vacunación recomendado para niños de cero a 12 años en México (2018-2019)  
Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AC

*Antonio Luévanos Velázquez, Abiel Mascareñas de los Santos, Napoleón González Saldaña, Federico Javier Ortiz Ibarra, Raúl Romero Feregrino, Jorge Alejandro Vázquez Narváez, Carlos H Castellanos González, Pedro A Martínez Arce, Mónica C Mercado Uribe, Martín Guerrero Becerra, Mariana Merlo Palomera, José Ecil Santos Hernández, Carlos O' Quin Reyes*

## SLIPE

Epidemiología y tratamiento de la tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en niños  
*Abiel Homero Mascareñas-de los Santos, Napoleón González-Saldaña, José Iván Castillo-Bejarano*

## HIGHLIGHTS

Padecimientos causados por el entorno intradomiciliario: un área de oportunidad para el personal de salud  
*Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano*

## ARTÍCULO ORIGINAL

Vigilancia del dengue en niños que recibieron la vacuna tetravalente contra el dengue de CYD durante su segundo año de vida mientras participaban en un ensayo clínico en un estado del sur de México

*José Luis Arredondo-García, Flor Irene Rodríguez Melo, Zazy Patricia Sosa Canche, Geltzy del Carmen Sosa Ballina, Alonso Juan Sansores Río*

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Complicaciones cardíacas de niños mexicanos con enfermedad de Kawasaki. Estudio multicéntrico de la red de Kawasaki de México

*José de Jesús Coria Lorenzo, Daniel Ramírez Bouchand, Norberto Sotelo Cruz, José Luis Díaz Luna, Omar Enríquez Cisneros, Jaime Julio Unda Gómez, Roselia Ramírez Rivera, Lucila Martínez Medina, Alejandro Díaz Toquero, Rodolfo Norberto Jiménez Juárez, Alfonso Reyes López, Sandra Enciso Peláez, Michel Gutiérrez Cenicerós*

## CASO CLÍNICO

Serie de casos de choque tóxico en un hospital de tercer nivel  
*Laura Angélica Rodríguez Dorantes, Perla Xóchitl Velázquez Durán, Valeria Gómez Toscano*

## 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

# Adel

El Adelanto Terapéutico

90 años  
Senosiain®

Sólo 2  
veces al  
día

El tratamiento de  
elección en:

- Faringitis
- Amigdalitis
- Otitis media
- Sinusitis
- Bronquitis

Presentación en:  
tabletas y suspensión



ADEL-01A-12

# Adimod®

Inmunorregulador Oral

PIDOTIMOD

Nueva  
presentación  
en tabletas de  
**800  
mg<sup>2</sup>**



## Los inmunoestimulantes e inmunorreguladores

adquieren importancia para el tratamiento y la prevención de los diferentes procesos infecciosos.<sup>1</sup>

🌟 Ayudan a disminuir el uso de **medicamentos y antibióticos**<sup>1</sup>

**1 tableta por toma**<sup>2</sup>

🌟 Regulando **el sistema inmunológico** tanto de pacientes pediátricos como de pacientes adultos.<sup>1</sup>

- 🌟 Presentación para todo tipo de pacientes: solución y tabletas<sup>2</sup>
- 🌟 Favorece el apego al tratamiento en pacientes adultos<sup>3</sup>
- 🌟 1 tableta 800 mg al día en profilaxis<sup>2</sup>

**ARMSTRONG**

ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO, S.A. de C.V.

# 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](http://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](mailto: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](mailto: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](mailto:info@innovaconvenciones.com.mx)

**Javier Román:** [j.roman@innovaconvenciones.com.mx](mailto:j.roman@innovaconvenciones.com.mx)

Junta Directiva 2017-2019

**Presidente** Dr. Abiel Mascareñas de los Santos  
**Vice-presidente** Dr. Pio 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. Tregnaghi (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 Pérez 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 Somarriba (Nicaragua)  
 Dra. Dora Estripeaut Calderón (Panamá)  
 Dra. Mónica Rodríguez Alonso (Paraguay)  
 Dra. María Esther Castillo Díaz (Perú)  
 Dra. 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** José Tomás Ramos Amador  
**Antigua Presidenta** María Luisa Navarro Gómez  
**Vicepresidenta** Cristina Calvo Rey  
**Secretario** Roi Piñeiro Pérez  
**Tesorero** Fernando Baquero Artigao  
**Vocales**  
 Luis Miguel Prieto Tato  
 Ana Méndez Echevarría  
 Jose Rumbao Aguirre  
 María Dolores Falcón Neyra  
 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. Janett Caro Lozano (México)  
 Dra. Ilse 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 3, julio-septiembre de 2018, es una publicación trimestral editada por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, A.C. y Graphimed S.A. de C.V. Web: www.slippe.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 **Graphimed, 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

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. Sarbelio 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**  
 Dra. Rocío 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

**Agascalientes**  
 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  
**Morelos**  
 Dr. Ángel C. Martínez Ramírez  
**Nayarit**  
 Dr. Francisco Matías Soria Saavedra  
**Nuevo León**  
 Dr. Abiel Mascareñas de los Santos  
 Dra. Amalia G. Becerra Aquino  
**Oaxaca**  
 Dra. Rocío 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  
 Dr. Ismael F. Herrera Benavente  
**Tabasco**  
 Dr. Antonio Osuna Huerta  
**Veracruz**  
 Dr. José Carlos Pérez Escobedo  
 Dr. Manuel Ybarra Muñoz  
**Yucatán**  
 Dr. Enrique Fuente Florencia  
**Zacatecas**  
 Dr. Marco Antonio Macías Flores

Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Editor Científico

Dr. Napoleón González Saldaña

Coeditor

Dr. Marte Hernández Porras

Comité Editorial Internacional

Dr. Raúl O. Ruvinsky (Argentina)  
 Dra. Ángela Spagnulo De Gentile (Argentina)  
 Dr. Miguel Tregnaghi (Argentina)  
 Dra. Luiza Helena Falleiros Arlant (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)

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

Dirección Científica

Dr. Napoleón González Saldaña  
 Dr. Marte Hernández Porras

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



### Editorial

- 89 [Prevención de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter](#)  
*Prevention of catheter-associated bloodstream infections*  
Hilda Hernández Orozco, José Luis Castañeda Narváez, Eduardo Arias de la Garza

### Esquema de vacunación que se aplica en México

- 93 [Esquema de vacunación recomendado para niños de cero a 12 años en México \(2018-2019\)](#)  
*Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AC*  
*Recommended vaccination schedule for children aged from zero to 12 years in Mexico (2018-2019)*  
*Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AC*  
Antonio Luévanos Velázquez, Abiel Mascareñas de los Santos, Napoleón González Saldaña, Federico Javier Ortiz Ibarra, Raúl Romero Feregrino, Jorge Alejandro Vázquez Narváez, Carlos H Castellanos González, Pedro A Martínez Arce, Mónica C Mercado Uribe, Martín Guerrero Becerra, Mariana Merlo Palomera, José Ecil Santos Hernández, Carlos O´Quin Reyes

### SLIPE

- 97 [Epidemiología y tratamiento de la tuberculosis por \*Mycobacterium bovis\* en niños](#)  
*Epidemiology and treatment of tuberculosis by Mycobacterium bovis in children*  
Abiel Homero Mascareñas-de los Santos, Napoleón González-Saldaña, José Iván Castillo-Bejarano

### Highlights

- 101 [Padecimientos causados por el entorno intradomiciliario: un área de oportunidad para el personal de salud](#)  
*Ailments caused by the intradomestic environment: an area of opportunity for health personnel*  
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

### Artículo original / Original article

- 104 [Vigilancia del dengue en niños que recibieron la vacuna tetravalente contra el dengue de CYD durante su segundo año de vida mientras participaban en un ensayo clínico en un estado del sur de México](#)  
*Dengue surveillance in children who received CYD tetravalent dengue vaccine during their second year of life while participating in a clinical trial in a southern state of Mexico*  
José Luis Arredondo-García, Flor Irene Rodríguez Melo, Zazy Patricia Sosa Canche, Geltzy del Carmen Sosa Ballina, Alonso Juan Sansores Río

### Artículo de revisión / Review

- 110 [Complicaciones cardíacas de niños mexicanos con enfermedad de Kawasaki. Estudio multicéntrico de la red de Kawasaki de México](#)  
*Cardiac's complications in mexican childs with Kawasaki disease. Multicentric study of the Kawasaki network of Mexico*  
José de Jesús Coria Lorenzo, Daniel Ramírez Bouchand, Norberto Sotelo Cruz, José Luis Díaz Luna, Omar Enríquez Cisneros, Jaime Julio Unda Gómez, Roselia Ramírez Rivera, Lucila Martínez Medina, Alejandro Díaz Toquero, Rodolfo Norberto Jiménez Juárez, Alfonso Reyes López, Sandra Enciso Peláez, Michel Gutiérrez Cenicerros

### Caso clínico / Clinical case

- 118 [Serie de casos de choque tóxico en un hospital de tercer nivel](#)  
*Toxic shock syndrome: series of cases in a third level hospital*  
Laura Angélica Rodríguez Dorantes, Perla Xóchitl Velázquez Durán, Valeria Gómez Toscano

### Resúmenes / Abstracts

- 122 [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*

## Prevención de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter

Hilda Hernández Orozco, José Luis Castañeda Narváez, Eduardo Arias de la Garza

Comité de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud.  
Instituto Nacional de Pediatría.

Las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) son una causa importante de enfermedad y muerte entre los niños. Las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la línea central (ITSAC) son el tipo principal de infecciones relacionadas con los dispositivos entre los pacientes de las unidades de cuidados intensivos (UTI). Otro problema emergente son los microorganismos multirresistentes y las ITSAC por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), que es notable en unidades de cuidados intensivos neonatales.<sup>1</sup>

Un estudio en Taiwán en 2012 mostró tasas de ITSAC en las unidades de cuidados intensivos de entre 3.5 y 5.5 por 1,000 días-catéter.<sup>2</sup>

El reporte nacional de Estados Unidos en 2010 refiere un promedio de tasa de 1.8 por 1,000 días-catéter en unidades de terapia intensiva pediátrica con rango de cero en la percentila de 10 a 4.9 en la percentila 100; por otra parte, en unidades de terapia intensiva cardiovascular, el promedio de tasa de ITSAC es de 2.1 por 1,000 días-catéter con rango entre 0 en la percentila de 10 a 3.9 en la percentila 100.<sup>3</sup>

Sin embargo, las ITSAC pueden prevenirse con la atención adecuada. Se han desarrollado varias intervenciones basadas en la evidencia para prevenir la generación de ITSAC, como el uso de gluconato de clorhexidina para preparar el sitio de inserción, utilizar equipo protector completo, conocido como de barrera máxima, al insertar el catéter venoso central (CVC), escoger el sitio de

inserción del CVC en la vena yugular subclavia o interna como sitio de inserción, cuidar la higiene de manos y buscar la eliminación temprana del CVC, si fuera necesario.<sup>2</sup>

En 2006, un estudio marcó el inicio de la implementación de una nueva estrategia de prevención de ITSAC para el mundo. Pronovost et al implementaron un paquete de verificación que consistía en capacitar al personal de unidades de cuidados intensivos, revisar la técnica y el desarrollo del procedimiento de inserción del catéter, estandarizarlo de acuerdo con guías de práctica clínica, escogiendo cinco puntos básicos que integrarían el paquete de verificación. El personal de las UTI estaba empoderado para supervisar estos puntos y detener el procedimiento. Generalmente, se continuaba con dicho procedimiento, ya que el personal que lo monitoreaba solicitaba al personal que realizara la medida que se había olvidado involuntariamente y el personal médico o de enfermería que realizaba la inserción del catéter procedía a corregir este olvido involuntario. Esta es la ventaja del uso de listas de verificación que siempre asegura que el procedimiento de inserción de catéter sea correcto.

El paquete de verificación de Pronovost et al incluía higiene de manos, atender las precauciones de barrera máxima durante la inserción de CVC, la asepsia de piel con clorhexidina, evitar en lo posible el sitio femoral para la inserción y eliminar los catéteres innecesarios. El estudio se efectuó en 103 UTI y logró disminuir las ITSAC de 2.7 a cero en tres meses ( $p \leq 0.002$ ).<sup>4</sup> Secundario a este estudio, el *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) incorporó estas intervenciones en un conjunto de cuidados, conocido como paquete de la línea central. Un metaanálisis reciente que incluyó 79 estudios documentó que, después de la implementación de este paquete

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

durante la inserción o mantenimiento de CVC o en ambos procedimientos, la UCI disminuía las tasas de ITSAC en 60%; las tasas de 6.4 ITSAC por 1,000 días de catéter disminuyeron a 2.5 ITSAC por 1,000 días de catéter. Además, en un metaanálisis de nueve estudios, el ahorro de costos estimado para cada episodio evitado de ITSAC fue de 42,609.11 dólares estadounidenses.<sup>2</sup>

En Taiwán, después de implementar un paquete de inserción del catéter donde se incluyó higiene de manos, barreras máximas, uso de gluconato de clorhexidina para preparar la piel y evitar las venas femorales como sitio de acceso, además de un paquete de mantenimiento que incluyó higiene de manos, cambios de apósitos adecuados, técnica aséptica para acceder y cambiar conectores sin aguja y la revisión diaria de la necesidad del catéter, disminuyó la tasa de ITSAC 12.2% en 27 UTI.<sup>2</sup>

Al implementar paquetes de verificación para prevenir ITSAC en Colombia, se observó una disminución en la tasa de ITSAC de 73% (riesgo, 0.27; IC de 95%, de 0.14 a 0.52;  $p < 0.002$ ); en Nueva Zelanda, la tasa de ITSAC disminuyó de 3.32 por 1,000 días-catéter a 0.28 por 1,000 días-catéter; en Kuwait, la tasa de ITSAC disminuyó de 14.9 por 1,000 días-catéter a 11.08 por 1,000 días-catéter y en India, la tasa de ITSAC disminuyó de 6.4 por 1,000 días-catéter a 3.9 por 1,000 días-catéter con una reducción de 53%.<sup>2</sup>

Lo anterior determina que implementar un paquete de verificación es útil para disminuir las ITSAC; sin embargo, cuando se decide implementar una estrategia de prevención como primer punto, debe explorarse el hospital para determinar la infraestructura, los recursos existentes, saber cómo se realizan los procedimientos, ya que a menudo se observa que la práctica es heterogénea tanto en la inserción como en el cuidado del catéter en la atención diaria. Esto es parte del problema de la generación de ITSAC, sin importar la existencia de guías clínicas y muchas veces comprobar que el personal las conozca, pues se da un rompimiento al aplicar los conocimientos a la práctica diaria, por lo que el uso de paquetes de verificación resuelve este problema, puesto que revisa, estandariza los procedimientos y los supervisa a través de los monitores del servicio.<sup>1</sup>

También debemos conocer las particularidades de los hospitales pediátricos; por ejemplo, se ha sugerido que se acceda a las líneas centrales de los pacientes pediátricos y se utilicen de forma diferente a las de los pacientes adultos (es decir, las líneas se mantienen durante más tiempo y se usan con

mayor frecuencia para extracción de sangre). En una encuesta realizada en 162 unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en Estados Unidos, 50% informó que una de las razones del acceso a la línea central en pacientes fue la obtención de muestras de sangre para las pruebas de laboratorio de rutina y, como se sabe, se ha sugerido la manipulación frecuente de la línea central como un posible riesgo de ITSAC. Un estudio prospectivo de cohorte realizado entre pacientes de UCIN demostró que el riesgo de ITSAC aumenta con el incremento del número de muestras de sangre tomadas a través de la línea central. Sin embargo, en pediatría, las líneas centrales se utilizan para la extracción de sangre para minimizar los signos de dolor por el procedimiento periférico, y cualquier intervención destinada a limitar esta práctica debe considerar esto, ya que el bienestar del paciente es parte de la calidad de la atención.<sup>1</sup> Por ello, tal vez la conducta a seguir es la adecuada valoración de la necesidad y tiempo de toma de muestras, conjuntar su obtención en un solo tiempo, en la medida de lo posible y, lo más importante, el manejo adecuado de las técnicas asépticas en la manipulación del catéter.

Sobre la controversia del uso de clorhexidina en niños pequeños, un estudio realizado en 162 UCIN mostró que más de la mitad informaron haber usado clorhexidina para la inserción de la línea central, cambios de apósito o antisepsia en el puerto o bioconectores; es más, la *Food Drug Administration* de Estados Unidos cambió recientemente el etiquetado de productos de clorhexidina para indicar «útese con cuidado en bebés prematuros o bebés menores de dos meses de edad. Estos productos pueden causar irritación o quemaduras». Las últimas encuestas de la práctica del uso de clorhexidina han confirmado su uso en pacientes con una amplia gama de edades cronológicas, edades gestacionales y pesos al nacer. En el estudio realizado en las 126 UCIN, 50% de las unidades informó el uso de clorhexidina para la inserción o el mantenimiento de la línea central y sólo seis de éstos informaron la restricción de su uso en bebés de más de dos meses de edad. Estos datos pueden indicar que las prácticas comunitarias han avanzado en ausencia de recomendaciones basadas en evidencia como un reflejo de la restricción del proceso de recomendación al aplicarse a poblaciones pediátricas, cuando en realidad el problema es la falta de ensayos aleatorios controlados con un poder estadístico adecuado que permita recomendar esta práctica de acuerdo con la medicina basada en evidencia.<sup>1</sup>



Otro punto importante para que funcione la estrategia de prevención es que exista una adecuada vigilancia epidemiológica del evento que quiere prevenirse, en este caso las ITSAC, y para ello, además de seguir las definiciones de caso establecidas por normas nacionales e internacionales sobre los signos y síntomas clínicos, debe tenerse un hemocultivo positivo, pues permitirá realizar el diagnóstico requerido.

Se acepta el precepto de la toma de dos hemocultivos para el diagnóstico de infecciones pediátricas asociadas al catéter, donde una diferencial > 2 horas en el tiempo de la positividad entre el hemocultivo central (del catéter) y el hemocultivo periférico es indicativo de que el catéter es el nido de la infección, pero este método debe tomarse con precaución debido a su baja sensibilidad y a que pocos laboratorios de microbiología realizan cultivos cuantitativos. Un estudio del St. Jude Children's Hospital reveló que la sensibilidad de este método para diagnosticar la infección del torrente sanguíneo asociada al catéter usando una diferencial de 180 min fue sólo de 61% con una especificidad de 94%. Actualmente, las definiciones epidemiológicas afirman que un hemocultivo es suficiente para determinar la ITSAC, excepto que se trate de microorganismos contaminantes de piel en el que se piden dos hemocultivos.

Por otro lado, es conveniente revisar algunos puntos fundamentales que deben tenerse en cuenta para que el hemocultivo tenga un valor adecuado.

En pediatría, tener un volumen adecuado para la muestra de hemocultivo es fundamental, se recomienda que de 0.5 a 1 mL es una cantidad adecuada en niños; sin embargo, un estudio realizado en Australia refiere que debe tomarse en cuenta la edad del niño del que se tomará la muestra: > 0.5 mL de sangre para los menores de un mes,  $\geq$  1 mL para los niños de uno a 36 meses y  $\geq$  4 mL para mayores de 36 meses. En este estudio se observó que la máxima positividad alcanzada siguiendo este método fue de 69%. La *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y la *American Society of Microbiology* (ASM) recomiendan el peso del paciente como base para la toma de un hemocultivo adecuado, refiriendo la recolección de 3 a 4% del volumen total de sangre del paciente que pese menos de 12.7 kg y de 1.8 a 2.7% en pacientes que pesen más de 12.8 kg. Lo anterior está respaldado por un estudio que mostró que la recolección de hasta 4.5% del volumen total de sangre de un paciente aumentará el rendimiento de la detección de patógenos sin poner en peligro la seguridad del paciente.<sup>5</sup>

Tradicionalmente, se pensaba que extraer sangre en el momento de un pico de temperatura aumentaría la probabilidad de recuperación de un microorganismo. Sin embargo, la presencia de fiebre no puede predecir de manera independiente la ITSAC; más bien, deben tenerse en cuenta otros hallazgos como la hipotensión y los niveles elevados de glóbulos blancos. Hasta donde se sabe, actualmente no hay estudios pediátricos disponibles sobre este tema. Un estudio retrospectivo y multicéntrico de 1,436 pacientes adultos no encontró una asociación significativa entre la recuperación mejorada de las bacterias y la recolección de hemocultivos en el momento del pico de fiebre. Los autores concluyeron que, al menos en la población adulta, el momento de la recolección del hemocultivo no es importante y debe basarse en la conveniencia.<sup>5</sup>

En la población pediátrica, la recolección de varios hemocultivos, que puede incluir uno o dos frascos, se basa únicamente en el peso del paciente. Sólo se recomienda un juego de frascos para niños que pesen menos de 1 kg y se recomienda un juego de frascos adicional en pacientes que pesen más de 1 kg, aunque la recolección de múltiples series también puede ayudar a los médicos a descartar contaminantes probables, cuando sólo un frasco resulta positivo. En la práctica no es común recolectar múltiples frascos de hemocultivos en pacientes pediátricos de cualquier peso.

La administración de antibióticos antes de obtener hemocultivos es determinante para la recuperación del microorganismo. Para combatir este problema, a menudo se agregan a los frascos sustancias comerciales neutralizadoras de antibióticos, tales como perlas de resina que se unen a carbón o antibióticos, por lo cual, en los pacientes pediátricos pretratados con antibióticos, se reduce drásticamente la recuperación de bacterias del hemocultivo.<sup>5</sup>

En el Instituto Nacional de Pediatría se ha implementado desde 2012 un paquete de verificación en el que se tomaron los cinco puntos básicos: higiene de manos, asepsia de piel, uso de precauciones de barrera máxima, evaluar diariamente el retiro de CVC y evitar el sitio femoral para la inserción del catéter, cuando es posible, y esta estrategia ha dado resultados, ya que en 2013 las tasas de infección de unidad de cuidados intensivos pediátricos era de 2.9 ITSAC por 1,000 días-catéter y al año siguiente disminuyó a 1.1 ITSAC por 1,000 días-catéter y se ha mantenido la frecuencia, ya que en 2017 la tasa de ITSAC es de 1.1 por 1,000 días-catéter; en unidades de cuidados intensivos neonatales de 3.1 ITSAC por 1,000 días-

catéter en 2013 disminuyó al año siguiente a 0.7 ITSAC por 1,000 días-catéter y en 2017 la tasa es de 1.6 ITSAC por 1,000 días-catéter. En unidad de cuidados intensivos cardiovasculares de 6.3 ITSAC por 1,000 días-catéter en 2013 se redujo al año siguiente a 2.8 ITSAC por 1,000 días-catéter y en 2017 se presenta un ligero aumento a 3.8 ITSAC por 1,000 días-catéter.

Por tal motivo, al igual que en otros estudios pediátricos de aplicación de la estrategia de paquetes de verificación durante la inserción del CVC han demostrado un impacto en la reducción de la tasa de ITSAC, se ha iniciado la evaluación de que debe incluirse no sólo la inserción, sino el mantenimiento de la línea venosa central. La mayoría de los hospitales se enfocan en el uso de paquetes en la inserción como en nuestro instituto y se deja de lado el uso de paquetes en el mantenimiento para líneas centrales; sin embargo, estudios recientes han demostrado la importancia y el impacto de la implementación de paquetes de mantenimiento en la reducción de las bacteriemias en pacientes pediátricos. La composición de los paquetes de mantenimiento incluyen las prácticas que rodean los cambios en el apósito; algunos centros sólo cambian los apósitos si están sucios y otros se adhieren a un horario; guías de los Centros de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) recomiendan cambiar los apósitos cuando estén sucios. Además, en la población pediátrica, otro problema es el riesgo de retirar accidentalmente el catéter cuando se cambia el apósito y la dificultad de reemplazar el catéter desalojado, por lo que esto puede superar el beneficio de cambiar el apósito. Por lo tanto, en pediatría se recomienda el cambio de apósito cuando es estrictamente necesario –visiblemente sucio–.<sup>1</sup>

Otras recomendaciones aceptadas para la prevención de ITSAC por microorganismos multirresistentes incluyen prácticas como la precaución de contacto con pacientes con *Staphylococcus* meticilina resistente, las demás recomendaciones son las del paquete de verificación: evaluar la necesidad de la línea central diariamente y retirarla cuando no es necesaria, higiene de manos antes del uso de la línea central, educación para todas las personas que insertan líneas centrales y atender las precauciones de barrera máximas al insertar una línea central.<sup>1</sup>

La prevención de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter implica la uniformidad de la práctica por parte de todo el personal que toca un catéter, por lo que debe darse capacitación y supervisar las prácticas estandarizadas de acuerdo con las guías en la práctica cotidiana.

## CONCLUSIÓN

El uso de intervenciones de mejora del proceso de inserción y mantenimiento de líneas centrales ha logrado una disminución de 64% en las tasas de ITSAC de la línea basal de 1.59 ITSAC por 1,000 días-catéter a 0.57 ITSAC por 1,000 días-catéter. El mantenimiento del catéter maneja cuatro puntos básicos: cambio de equipo, cuidado de bioconectores, política aséptica de acceso al CVC y evaluación del retiro de CVC lo más pronto posible, por lo que deben implementarse ambos paquetes de verificación de forma conjunta y continuar siempre su supervisión.<sup>6</sup>

Pero lo más importante es que esto sólo funcionará si existe un cambio de cultura intrínseco para mejorar los procesos de forma consciente que permitan disminuir las tasas de ITSAC. El personal se motiva hacia el cambio cuando el comportamiento deseado se alinea con sus creencias y valores, así que lograr una cultura de la seguridad en las instituciones es fundamental para que funcione cualquier estrategia de prevención.

## REFERENCIAS

1. Hocevar SN, Lessa FC, Gallagher L, Conover C, Gorwitz R, Iwamoto M. Infection prevention practices in neonatal intensive care units reporting to the national healthcare safety network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35 (9): 1126-1132.
2. Lai C-C, Cia C-T, Chiang H-T et al. Implementation of a national bundle care program to reduce central line-associated bloodstream infections in intensive care units in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017; [Epub ahead of print] pii: S1684-1182(17)30231-1. doi: 10.1016/j.jmii.2017.10.001.
3. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Pollock DA et al. National health safety network (NHSN) report, data summary for 2010, device associated module. *Am J Infect Control*. 2010; [Consulted June 2018] 39 (10): 798-816. Available in: [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/datastat/NHSN-Report\\_2010-Data-Summary.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/datastat/NHSN-Report_2010-Data-Summary.pdf).
4. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006; 355 (26): 2725-2732.
5. Dien Bard J, McElvania TeKippe E. Diagnosis of bloodstream infections in children. *J Clin Microbiol*. 2016; 54 (6): 1418-1424.
6. Pallotto EK, Piazza AJ, Smith JR, Grover TR, Chuo J, Provost LL et al. Sutaing SLUG bug CLASBI reduction; does sterile tubing change technique really work? *Pediatrics*. 2017; 140 (4): pii: e20163178.

### Correspondencia:

**Dra. Hilda Guadalupe Hernández Orozco**

Instituto Nacional de Pediatría  
Av. Insurgentes Sur 3700 C,  
Col. Insurgentes Cuicuilco,  
04530, Ciudad de México.  
Tel. 1084 0900 ext. 1511  
E-mail: wuzhi1916@gmail.com

# Esquema de vacunación recomendado para niños de cero a 12 años en México (2018-2019)

## Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AC

Antonio Luévanos Velázquez,\* Abiel Mascareñas de los Santos,\*\* Napoleón González Saldaña,\*\*\* Federico Javier Ortiz Ibarra,+  
Raúl Romero Feregrino,\*\* Jorge Alejandro Vázquez Narváez,+++ Carlos H Castellanos González,‡ Pedro A Martínez Arce, ‡‡  
Mónica C Mercado Uribe,‡‡ Martín Guerrero Becerra,‡‡‡ Mariana Merlo Palomera,§ José Ecil Santos Hernández,§§ Carlos O´Quin Reyes§§§

\* Presidente de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AMIP

\*\* Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, SLIPE

\*\*\* Consejero Académico, Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AMIP. Jefe del Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

+ Consejero Académico, Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AMIP.

\*\* Vicepresidente de la Asociación Mexicana de Vacunología, AMV

+++ Jefe de Lactantes e Infectología, Hospital Infantil de Morelia «Eva Sámano de López Mateos» y Jefe de Investigación y UVEH, Hospital Ángeles de Morelia.

‡ Secretario de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, AMIP y Pediatra Infectólogo del Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.

‡‡ Comité de Investigación, AMIP. Pediatra Infectólogo del Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.

‡‡‡ Socio Titular AMIP, Pediatra Infectólogo del Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde

§ Socio Titular AMIP, Pediatra Infectóloga del Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde

§§ Socio Titular AMIP, Pediatra Infectólogo, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

§§§ Médico Vacunólogo estudiante de la maestría en Ciencias Médicas de la Universidad Anáhuac.

## PRESENTACIÓN

La vacunación es la estrategia más eficiente y efectiva en la prevención de enfermedades que pueden afectar la salud infantil y a cualquier edad, y juega un papel preponderante en ello.

La historia de la vacunación en México data de más de dos décadas, con un impacto relevante en salud, ya que se ha logrado erradicar enfermedades tales como la viruela, polio, difteria, tétanos neonatal, sarampión, rubéola y rubéola congénita. Desde 2012 contamos con 14 vacunas en nuestra cartilla, que protegen contra 15 enfermedades.

En el país, en el año de 2015, se invirtieron alrededor de 5 mil 900 millones de pesos en el programa universal de vacunación, que es considerado uno de los más completos y de mayor cobertura en América Latina.

Los integrantes de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP) han propuesto este calendario vacunal tratando de que haya una

protección favorable para los niños y que favorezca el estado de salud para un crecimiento y desarrollo óptimos de nuestra población infantil, lo cual, sin duda, tendrá un impacto positivo en un futuro.

De igual manera, pretendemos que sirva como una guía para el personal de salud en materia de esta medida de prevención que ha demostrado ser de las más efectivas en la salud pública.

Comentarios y observaciones referentes al esquema de vacunación propuesto:

### 1. Vacuna BCG

Aunque por política pública se aplica al nacimiento, puede diferirse sin complicaciones hasta los siete meses de edad, o en el caso de los niños prematuros, hasta que alcancen un peso mayor a dos kilos.

### 2. Vacuna contra la hepatitis B (HepB)

Al nacer: Adminístrese la vacuna HepB monovalente a todos los recién nacidos antes de que sean dados de alta del hospital (lapso no mayor a 72 horas). Los niños nacidos de madres positivas al antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) deben recibir la

Financiamiento: Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C.  
Conflicto de intereses: Ninguno.

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

vacuna HepB y 0.5 mL de inmunoglobulina contra la hepatitis B (HBIG, por sus siglas en inglés) dentro de las 12 horas siguientes al nacimiento. Si no se sabe si la madre es positiva al HBsAg, adminístrese al niño la vacuna HepB dentro de las 12 horas siguientes al nacimiento. Debe determinarse si la madre es positiva al HBsAg tan pronto como sea posible, y si lo es, adminístrese al niño HBIG (antes de que cumpla su primera semana de edad).

### 3. Vacuna polio inactivada, +DTPa + hepatitis B + H. influenza b

Hay que administrar las tres dosis correspondientes; en caso necesario, el intervalo puede acortarse a seis semanas en la serie primaria. Se requiere un refuerzo a los 18 meses de edad. Los niños completamente vacunados con IPV no requieren dosis adicionales de la vacuna polio oral (VPO).

### 4. Vacuna DTPa + IPV

El rango de edad para su aplicación es de los cuatro a los seis años; hay que evitar la utilización de la VPO.

### 6. Vacuna contra el rotavirus (RV5).

(Edad mínima: seis semanas; edad máxima: 14 semanas seis días.)

Adminístrese la primera dosis entre las seis y 14 semanas. No se debe empezar a administrar la vacuna a los bebés de 15 semanas cero días o más. El intervalo entre cada dosis puede ser de cuatro a seis semanas; lo ideal es ocho semanas.

La edad máxima para administrar la dosis final de RV5 es ocho meses cero días.

### 7. Vacuna antineumocócica

(Edad mínima: seis semanas para la vacuna antineumocócica conjugada [PCV 13]; dos años para la vacuna antineumocócica polisacárida [PPSV].)

Se recomiendan cuatro dosis de PCV13 para todos los niños menores de cinco años, con un esquema primario de dos, cuatro y seis meses, y la cuarta dosis al año de edad. Adminístrese una dosis de PCV13 a todos los niños sanos de 24 a 59 meses de edad que no hayan completado su serie de vacunas a esa edad.

Adminístrese PPSV por lo menos ocho semanas después de la última dosis de PCV a niños de dos años de edad o más con ciertas afecciones subyacentes o condiciones, como un implante coclear.

### 8. Vacuna contra la influenza (estacional)

(Edad mínima: seis meses para la vacuna inactivada tetravalente contra la influenza [QIV]).

Todos los niños de seis meses de edad o más deben vacunarse contra la influenza cada temporada. Adminístrese dos dosis (con un intervalo de por lo menos cuatro semanas) a niños de seis meses a ocho años 11 meses de edad que reciban la vacuna contra la influenza estacional por primera vez o que hayan sido vacunados por primera vez en la temporada de influenza o gripe anterior, pero recibieron sólo una dosis. Se recomienda de manera anual para pacientes con factores de riesgo (insuficiencia renal, diabetes, cardiopatías congénitas, inmunosuprimidos y niños con afección pulmonar crónica); es altamente recomendada en mujeres embarazadas después del primer trimestre del embarazo.

### 9. Vacuna contra la hepatitis A (HepA)

(Edad mínima: 12 meses.)

Adminístrese dos dosis<sup>§</sup> con un intervalo de por lo menos seis meses para obtener una protección duradera. La vacuna HepA se puede dispensar a todos los niños de 12 meses de edad o más para protegerlos contra la hepatitis A. Los niños y adolescentes que no recibieron la vacuna HepA y tienen un riesgo alto deben vacunarse contra la hepatitis A. Esta vacuna forma parte importante de la recomendación para niños que acuden a guardería.

### 10. Vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (triple viral o MMR)

(Edad mínima: 12 meses.)

La segunda dosis puede administrarse antes de los cuatro años de edad, siempre y cuando hayan pasado por lo menos cuatro semanas desde la primera dosis. En caso de alerta epidemiológica, esta indicación podrá modificarse incluso para vacunar a partir de los seis meses de edad, con sus correspondientes esquemas sugeridos. Se pudiese recomendar una tercera dosis en condiciones especiales; es decir, se puede iniciar la vacuna a los seis meses, pero no cuenta como primera dosis, hay que vacunar adicionalmente

<sup>§</sup> En algunos países se aplica sólo una dosis de vacuna de hepatitis A.

| Vacuna  | Al nacer | Meses |   |   |   |   |    |    |    |   | Años  |       |         |   |
|---|----------|-------|---|---|---|---|----|----|----|---|-------|-------|---------|---|
|   |          | 2     | 4 | 6 | 7 | 9 | 12 | 15 | 18 | 2 | 4 a 6 | 9     | 11 a 12 |   |
| • BCG   | ☺        |       |   |   |   |   |    |    |    |   |       |       |         |   |
| • Hepatitis B   | ☺        |       |   |   |   |   |    |    |    |   |       |       |         |   |
| • Polio inactivada,+DTPa+ Hepatitis B+ H. influenza b |          | ☺     | ☺ | ☺ |   |   |    |    | ☺  |   |       |       |         |   |
| • DTPa +IPV   |          |       |   |   |   |   |    |    |    |   | ☺     |       |         |   |
| • Rotavirus pentavalente                              |          | ☺     | ☺ | ☺ |   |   |    |    |    |   |       |       |         |   |
| • Neumococo conjugada 13V                             |          | ☺     | ☺ | ☺ |   |   |    | ☺  |    |   |       |       |         |   |
| • Neumococo 23 polisacárida                           |          |       |   |   |   |   |    |    |    | ☺ |       |       |         |   |
| • Influenza cuatro tipos                              |          |       |   | ☺ | ☺ |   |    |    |    |   |       | ☺     | -----   |   |
| • Hepatitis A   |          |       |   |   |   |   |    | ☺  | ☺  |   |       |       |         |   |
| • Sarampión   |          |       |   |   |   |   |    |    |    |   |       |       |         |   |
| • Rubéola   |          |       |   |   |   |   |    | ☺  |    |   | ☺     | ----- |         |   |
| • Paperas   |          |       |   |   |   |   |    |    |    |   | ☺     | ----- |         |   |
| • Varicela  |          |       |   |   |   |   |    | ☺  |    |   | ☺     | ----- |         |   |
| • Virus del papiloma humano Tetravalente              |          |       |   |   |   |   |    |    |    |   |       | ☺     |         | ☺ |
| • Tdap  |          |       |   |   |   |   |    |    |    |   |       |       |         | ☺ |
| • Meningococo ACWY cuatro tipos                       |          |       |   |   |   |   | ☺  |    | ☺  |   |       |       |         |   |
| • Dengue  |          |       |   |   |   |   |    |    |    |   |       | ☺     |         |   |

entre los 12 y 15 meses y dar una tercera dosis entre los dos y seis años.

### 11. Vacuna contra la varicela

(Edad mínima: 12 meses.)

La segunda dosis puede administrarse tres meses después de la primera dosis. Cuando esto no suceda, la segunda dosis se puede aplicar entre los dos y seis años de edad. Para los niños entre 12 meses y 12 años de edad, el intervalo mínimo recomendado entre las dosis es de tres meses. No obstante, si la segunda dosis se administró por lo menos cuatro semanas después de la primera, se puede aceptar como válida.

### 12. VPH tetravalente

Se recomienda tanto a hombres como a mujeres, en esquema de dos dosis (cero y seis meses o cero y 12 meses) para menores de 14 años y tres dosis en mayores de 14 años (a los cero, dos y seis meses).

### 13. Tdap

Se administra una dosis rutinaria entre los 12 y 13 años de edad, pero si no la recibieron, se debe aplicar en cualquier momento.

Se recomienda altamente en el personal de salud y los que tengan contacto con menores de 12 meses de edad. No hay que olvidar la importancia de vacunar a la mujer embarazada para lograr protección en el recién nacido contra la tosferina.

### 14. Vacuna contra el meningococo

Por el momento, hay una vacuna cuadrivalente disponible en México. Se puede aplicar la primera dosis a partir de los nueve meses de edad y la siguiente a los 15 meses de edad, con un esquema de dos dosis. Es recomendada en el grupo de adolescentes entre 11 y 12 años de edad, con una segunda dosis a los 16 años. Al menos debe haber un tiempo de cuatro a 12 semanas entre la última aplicación de neumococo 13V. Es altamente recomendada en pacientes con asplenia y deficiencia de

factores del complemento, así como en estudiantes que van a los EUA o Europa a cursar estudios universitarios.

### 15. Dengue

Sólo hay una vacuna disponible en México y se debe recomendar únicamente en población de alto riesgo de exposición y en la que se compruebe que tiene anticuerpos séricos (zona endémica).

#### REFERENCIAS

1. MMWR/August 25, 2017/Vol. 66/No. 2 Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of

the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2017-18 Influenza Season.

2. ACIP Update. JPIDS 2018:00. doi:/10.1093/jpids on11 May 2018
3. CDC. Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger. United States; 2018.
4. SLIPE. Esquemas de vacunación recomendados para la población de 0 a 18 años de edad.
5. Secretaría de Salud. Programa de vacunación universal y semanas nacionales de salud. Lineamientos generales 2018 y Manual de vacunación.
6. Marshall GS. The vaccine handbook: a practical guide for clinicians. 7<sup>th</sup> ed. 2018.
7. Asociación Mexicana de Vacunología. Esquema recomendado de vacunación en niños de 0 a 18 años.

*Correspondencia:*

**Antonio Luévanos Velázquez**

E-mail: lantonio3713@yahoo.com.mx  
lantonio3713@yahoo.com.mx

## Epidemiología y tratamiento de la tuberculosis por *Mycobacterium bovis* en niños

Abiel Homero Mascareñas-de los Santos,\* Napoleón González-Saldaña,\*\* José Iván Castillo-Bejarano,\*\*

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

\*\* Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

### RESUMEN

La tuberculosis (TB) zoonótica es un problema de salud pública mundial con escasos reportes. Durante 2016 se presentaron 147,000 casos nuevos de TB por *M. bovis*. A nivel mundial la prevalencia promedio es de 1%, superior al 0.3% descrito en la región de las Américas. La resistencia intrínseca a pirazinamida y la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados son factores para los cuales no se ha determinado el tratamiento más adecuado.

**Palabras clave:** Tuberculosis, tuberculosis zoonótica, *Mycobacterium bovis*.

### Epidemiology and treatment of tuberculosis by *Mycobacterium bovis* in children

### ABSTRACT

Zoonotic tuberculosis (TB) is a global public health problem with few reports. During 2016, 147,000 new cases of zoonotic TB were estimated. Worldwide, an average prevalence of 1% is reported, higher than the 0.3% described for the Americas. Intrinsic resistance to pyrazinamide and the absence of randomized clinical trials are the factors by which the most appropriate treatment has not been determined.

**Key words:** Tuberculosis, zoonotic tuberculosis, *Mycobacterium bovis*.

### INTRODUCCIÓN

*Mycobacterium bovis* es un miembro del complejo *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>1</sup> Históricamente las infecciones en humanos se han asociado al consumo de leche y productos no pasteurizados; sin embargo, se han documentado otras rutas de transmisión.<sup>1,2</sup>

La tuberculosis (TB) secundaria a *M. bovis* tiene un cuadro clínico indistinguible de la infección por *M. tuberculosis* en la mayoría de los casos, aunque en el tratamiento tienen diferencias importantes debido a la resistencia intrínseca a pirazinamida, por lo que obtener el aislamiento de la micobacteria es determinante.<sup>3</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

El ganado vacuno es considerado reservorio de *M. bovis*, por lo que el mecanismo principal de transmi-

sión es el consumo de leche o productos lácteos no pasteurizados, aunque la exposición a aerosoles y el contacto con otras especies salvajes o de granja (primates, venados, cerdos, cabras) se han asociado a la transmisión.<sup>1</sup> La transmisión en el ganado bovino mediante aerosol corresponde a 60% de los casos en esta especie y la dosis infectiva es de seis a 10 bacilos.<sup>4</sup> Existen algunos reportes de transmisión humano-animal y humano-humano, aunque estos eventos son de poca relevancia epidemiológica.<sup>5,6</sup>

La incidencia y prevalencia reales de la TB secundaria a *M. bovis* se encuentran subestimadas por diversos factores: 1) no es una enfermedad de notificación obligatoria, 2) la falla en la discriminación por algunos métodos moleculares, ya que tiene una similitud genética de 99.5% con *M. tuberculosis*, 3) medios de cultivo con glicerol, el cual puede inhibir la micobacteria.<sup>7</sup> Una revisión sistemática realizada por Müller y cols.,<sup>8</sup> revela una media de 2% (rango de 0 a 37.7%) en África, con el mayor número de casos descritos en Etiopía, Nigeria y Tanzania. En la región de las Américas se reportó una prevalencia de 0.3% (rango de 0 a 33.9%), con el mayor porcentaje

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

de casos descritos en México y Estados Unidos. En Europa se encontró una media de 0.4% (rango de 0 a 21.1%), mientras que en las regiones del Mediterráneo Oriental y Pacífico Occidental se registró un promedio de 2.2% (rango de 0.1 a 11.8%) y 0.2% (rango de 0 a 0.5%) respectivamente.<sup>8</sup> Durante 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó un total de 147,000 casos nuevos y 12,500 muertes secundarias a *M. bovis* (Cuadro I).<sup>9</sup>

En un estudio realizado en 10 países de América Latina durante el periodo de 1970 a 2006, Argentina reportó el mayor número de casos con un rango de prevalencia de 0.95 a 1.75%, aunque en un estudio más reciente efectuado en Buenos Aires en el año 2012 representó 0.4%.<sup>10,11</sup> En Brasil, Venezuela y Ecuador tuvo una prevalencia de 0.34 a 1.0%, mientras que en el resto de los países que participaron no se encontraron casos descritos en humanos (Chile, Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Perú y Uruguay).<sup>10</sup>

En México los datos acerca de la prevalencia de *M. bovis* son escasos. En un estudio realizado durante 2008, de un total de 74 casos de TB 13.8% de los aislamientos mostraron espigotipo de *M. bovis*.<sup>12</sup> Un estudio efectuado durante el periodo de 1999 a 2005 reveló una prevalencia de 28% (35/124) con una edad media de presentación de 24 años.<sup>13</sup> Cicero et al. identificaron 17 casos mediante métodos moleculares que correspondieron a 10% del total de casos de TB de la serie.<sup>14</sup> En otro estudio llevado a cabo durante el periodo de 2011 a 2013, *M. bovis* representó 4.3% de los aislamientos clínicos.<sup>15</sup> En un reporte reciente realizado por Torres-González P et al., durante el periodo de 2000 a 2015 se recabaron 533 casos de TB, de los cuales *M. bovis* representó 30.2%.<sup>16</sup> En esta serie la edad al diagnóstico en

los casos de TB por *M. bovis* fue menor, además se asoció al uso de glucocorticoides y enfermedad extrapulmonar.<sup>17</sup> En general el promedio de casos de TB por *M. bovis* en México es de 7.6% (rango de 0-31.6%), aunque la prevalencia podría ser más alta, ya que sólo 30% de los siete millones de litros de leche que se produjeron en ese tiempo fueron pasteurizados.<sup>18</sup>

En Estados Unidos, la prevalencia en estados como California es de 8%, aunque datos recabados mediante la red nacional durante el periodo de 1995 a 2003 describen una prevalencia de 1.4%, además se reportó un riesgo mayor de infección por *M. bovis* en los casos con una edad  $\leq 15$  años, VIH positivo, enfermedad extrapulmonar y población hispana (90% de los casos).<sup>17,18</sup> Durante el periodo de 2006 a 2013 la prevalencia fue de 1.3 a 1.6%.<sup>19</sup> Datos recientes del último reporte de la división de tuberculosis de la CDC describen una prevalencia de 1.5 y 1.7% en los años 2014 y 2015 respectivamente, además al realizar el análisis de estos casos se encontró una prevalencia más alta en pacientes extranjeros (22.4-24.4% versus 77.6-75.6%).<sup>20</sup>

Los reportes epidemiológicos de prevalencia de TB por *M. bovis* en niños son escasos. En Estados Unidos durante el periodo de 1994 a 2005 se analizaron 138 casos de TB con cultivo positivo en  $\leq 15$  años, de los cuales *M. bovis* representó 45% de los casos.<sup>18</sup> Un estudio realizado en la frontera de México-Estados Unidos reveló una edad media al diagnóstico de 3.7 años, con una prevalencia más alta en población hispana (90.2%).<sup>21</sup> En otro estudio con un total de 165 casos de TB por *M. bovis*, 7.3 y 11.5% de los casos ocurrieron en los rangos de edad de 0 a cuatro años y de cinco a 14 años respectivamente.<sup>19</sup>

**Cuadro I.** Incidencia y mortalidad estimada por tuberculosis secundaria a *M. bovis* de acuerdo con datos de la OMS.

| Región                | Incidencia |                | Muertes    |              |
|-----------------------|------------|----------------|------------|--------------|
|                       | Estimación | Intervalo      | Estimación | Intervalo    |
| África                | 72,700     | 19,500-160,000 | 9,300      | 2,460-20,600 |
| Las Américas          | 822        | 223-1,180      | 41         | 11-90        |
| Mediterráneo Oriental | 7,660      | 1,930-17,300   | 654        | 173-1,450    |
| Europa                | 1,160      | 309-2,570      | 84         | 23-83        |
| Asia Sudoriental      | 46,700     | 11,100-107,000 | 2,080      | 548-4,620    |
| Pacífico Occidental   | 18,000     | 4,740-40,000   | 350        | 92-777       |
| Global                | 147,000    | 71,800-249,000 | 12,500     | 4,870-23,700 |

Tomado de: Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.



## TRATAMIENTO

La identificación de *Mycobacterium bovis* es importante para aplicar un tratamiento apropiado. La micobacteria tiene resistencia intrínseca a pirazinamida debido a una mutación en el gen *pncA* que disminuye la acción de la enzima pirazinamidasa. La pirazinamida forma parte del esquema de primera línea en el tratamiento anti-TB y reduce el tiempo de tratamiento por su efecto sinérgico con rifampicina, por lo que la ausencia de pirazinamida en las infecciones por *M. bovis* es un factor importante a considerar.<sup>22-24</sup> Las pruebas bioquímicas que evalúan la producción de niacina, la reducción de nitratos y la tolerancia a la sal son negativas. *M. bovis* no tiene la capacidad de metabolizar el glicerol debido a mutaciones genéticas involucradas en el metabolismo del piruvato, esta característica dificulta su crecimiento en los medios de cultivo tradicionales como Löwenstein-Jensen y Ogawa, los cuales son utilizados en América Latina.<sup>25</sup>

Actualmente el tratamiento adecuado en TB por *Mycobacterium bovis* se basa en estudios retrospectivos y series de casos. En un estudio realizado en California el tratamiento en TB por *M. bovis* fue tres meses más prolongado y se utilizó con menor frecuencia etambutol (EMB) y pirazinamida (PZA) en comparación con los casos de TB por *M. tuberculosis*. Además fueron tratados con más frecuencia en el medio privado. La mortalidad fue mayor en los casos de *M. bovis* inmunocompetentes (15 versus 7%,  $p = 0.01$ ) y con infección por VIH (28 versus 8%,  $p = 0.006$ ).<sup>26</sup>

La Academia Americana de Pediatría recomienda un tratamiento inicial con tres o cuatro fármacos efectivos (isoniacida [INH], rifampicina [RIF], etambutol y una fluoroquinolona) con una duración de nueve meses debido a la ausencia de pirazinamida en el esquema.<sup>27</sup> La última guía de la OMS recomienda el uso de una dosis diaria de INH (20 mg/kg, 300 mg dosis máxima) y RIF (20 mg/kg, 600 mg dosis máxima) durante nueve meses.<sup>28</sup>

Una revisión sistemática en la que se incluyeron 156 casos de TB por *M. bovis* describió dos esquemas de tratamiento, el primero con INH-RIF de seis a nueve meses y el segundo con INH-RIF-EMB de seis a 12 meses. La efectividad de los esquemas fue de 99 y 93% para el primer y segundo esquema respectivamente. La diferencia entre ambos es secundaria a una mayor mortalidad y pérdida del seguimiento en el segundo grupo. Dentro de la revisión no se comparó la efectividad del esquema de seis meses contra nueve meses y sólo se analizó el uso de fluoroquinolonas en

un estudio. Además no fue posible analizar el impacto del uso de etambutol, el cual se asocia a efectos adversos como neuritis óptica.<sup>29,30</sup>

Los reportes de cepas multidrogoresistentes (MDR) son escasos. La monoresistencia a isoniazida es de 5 a 7% y a rifampicina es de 1 a 3% de acuerdo con algunas series.<sup>26,29</sup> Estudios realizados en México y Escocia describen casos de infección por *M. bovis* MDR con mutaciones en el gen *katG* y *rpoB*; sin embargo, no mencionan el esquema empleado y la evolución clínica.<sup>31,32</sup> En los Países Bajos la frecuencia de *M. bovis* MDR es de 1%.<sup>29</sup> El desarrollo de cepas MDR se atribuye a mutaciones durante el tratamiento, ya que RIF e INH no se utilizan en la práctica veterinaria.

## CONCLUSIONES

Actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar esquemas de tratamiento menores de nueve meses, por lo que el uso de tres o cuatro fármacos efectivos durante ese tiempo se mantiene como el tratamiento más apropiado en estos casos. Se necesitan estudios clínicos aleatorizados para emitir recomendaciones con mayor grado de evidencia.

## REFERENCIAS

1. de la Rua-Domenech R. Human *Mycobacterium bovis* infection in the United Kingdom: incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberculosis* (Edinb). 2006; 86 (2): 77-109.
2. Wagle WD, Ashley MJ, Killough EM, Cosens M. Bovine tuberculosis in humans in Ontario. The epidemiologic features of 31 active cases occurring between 1964 and 1970. *Am Rev Respir Dis*. 1972; 106 (4): 528-534.
3. LoBue PA, Moser KS. Treatment of *Mycobacterium bovis* infected tuberculosis patients: San Diego County, California, United States, 1994-2003. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 9 (3): 333-338.
4. Dean GS, Rhodes SG, Coad M, Whelan AO, Cockle PJ, Clifford DJ et al. Minimum infective dose of *Mycobacterium bovis* in cattle. *Infect Immun*. 2005; 73 (10): 6467-6471.
5. O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tubercle Lung Dis*. 1995; 76 (Suppl 1): 1-46.
6. Grange JM, Yates MD. Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* infection. *Vet Microbiol*. 1994; 40 (1-2): 137-151.
7. Starke JR, Donald PR. *Handbook of child & adolescent tuberculosis*. Oxford University Press, New York, NY, 2016, p. 448.
8. Müller B, Dürr S, Alonso S, Hattendorf J, Laise CJ, Parsons SD et al. Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19 (6): 899-908.
9. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
10. de Kantor IN, Ambroggi M, Poggi S, Morcillo N, Da Silva Telles MA, Osório Ribeiro M et al. Human *Mycobacterium*

- bovis* infection in ten Latin American countries. Tuberculosis (Edinb). 2008; 88 (4): 358-365.
11. Cordova E, Gonzalo X, Boschi A, Lossa M, Robles M, Poggi S, Ambroggi M. Human *Mycobacterium bovis* infection in Buenos Aires: epidemiology, microbiology and clinical presentation. Int J Tuberc Lung Dis. 2012; 16 (3): 415-417.
  12. Pérez-Guerrero L, Milián-Suazo F, Arriaga-Díaz C, Romero-Torres C, Escartín-Chávez M. Epidemiología molecular de la tuberculosis bovina y humana en una zona endémica de Querétaro, México. Salud Pública de México. 2008; 50 (4): 286-291.
  13. Portillo-Gómez L, Sosa-Iglesias EG. Molecular identification of *Mycobacterium bovis* and the importance of zoonotic tuberculosis in Mexican patients. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15 (10): 1409-1414.
  14. Cicero R, Olivera H, Hernández-Solis A, Ramírez-Casanova E, Escobar-Gutiérrez A. Frequency of *Mycobacterium bovis* as an etiologic agent in extrapulmonary tuberculosis in HIV-positive and -negative Mexican patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009; 28: 455-460.
  15. Laniado-Laborín R, Muñoz-Salazar R, García-Ortiz RA, Vargas-Ojeda AC, Villa-Rosas C, Ocegüera-Palao L. Molecular characterization of *Mycobacterium bovis* isolates from patients with tuberculosis in Baja California, Mexico. Infect Genet Evol. 2014; 27: 1-5.
  16. Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez M, Martinez-Gamboa A, Garcia-Garcia L, Cruz-Hervert LP, Bobadilla-del Valle M et al. Human tuberculosis. Caused by *Mycobacterium bovis*: a retrospective comparison with *Mycobacterium tuberculosis* in a Mexican tertiary care centre, 2000-2015. BMC Infectious Diseases. 2016; 16: 1-9.
  17. Rodwell TC, Moore M, Moser KS, Brodine SK, Strathdee SA. Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States. Emerg Infect Dis. 2008; 14 (6): 909-916.
  18. Hlavsa MC, Moonan PK, Cowan LS, Navin TR, Kammerer JS, Morlock GP, Crawford JT, Lobue PA. Human Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in the United States, 1995-2005. Clin Infect Dis. 2008; 47 (2): 168-175.
  19. Scott C, Cavanaugh JS, Pratt R, Silk BJ, LoBue P, Moonan PK. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in the United States, 2006-2013. Clin Infect Dis. 2016; 63 (5): 594-601.
  20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reported Tuberculosis in the United States, 2015. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016.
  21. Danker WM, Davis CE. *Mycobacterium bovis* as a significant cause of tuberculosis in children residing along the United States-Mexico border in the Baja California Region. Pediatrics. 2000; 105 (6): E79.
  22. Keating LA, Wheeler PR, Mansoor H, Inwald JK, Dale J, Hewinson RG et al. The pyruvate requirement of some members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex is due to an inactive pyruvate kinase: implications for *in vivo* growth. Mol Microbiol. 2005; 56 (1): 163-174.
  23. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Ettinger SC, Friedman LN et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167 (4): 603-662.
  24. Allix-Béguec C. Importance of identifying *Mycobacterium bovis*. Eur Respir J. 2010; 35 (3): 692-694.
  25. Pan-American Health Organization/World Health Organization. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y Guía Técnica. Parte II: Cultivo, 2008. Washington DC, USA: PAHO; 2008.
  26. LoBue PA, Moser KS. Treatment of *Mycobacterium bovis* infected tuberculosis patients: San Diego County, California, United States, 1994-2003. Int J Tuberc Lung Dis. 2005; 9 (3): 333-338.
  27. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018, pp. 829-853.
  28. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd. Geneva. World Health Organization; 2014.
  29. Lan Z, Bastos M, Menzies D. Treatment of human disease due to *Mycobacterium bovis*: a systematic review. Eur Respir J. 2016; 48 (5): 1500-1503.
  30. Grayson L. The use of antibiotics, a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs. 6th ed. ASM press. 2017.
  31. Vazquez-Chacon CA, Martínez-Guarneros A, Couvin D, González-Y-Merchand JA, Rivera-Gutierrez S, Escobar-Gutierrez A et al. Human multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* infection in Mexico. Tuberculosis (Edinb). 2015; 95 (6): 802-809. doi: 10.1016/j.tube.2015.07.010.
  32. Hughes VM, Skuce R, Doig C, Stevenson K, Sharp JM, Watt B. Analysis of multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* from three clinical samples from Scotland. Int J Tuberc Lung Dis. 2003; 7 (12): 1191-1198.

*Correspondencia:*

**Dr. Napoleón González Saldaña**

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría  
Avenida Imán Núm. 1, Col. Insurgentes Cuicuilco,  
Del. Coyoacán, 04530, Ciudad de México, México.  
Tel. & Fax: 55 1084 0900

## Padecimientos causados por el entorno intradomiciliario: un área de oportunidad para el personal de salud

Iván Renato Zúñiga Carrasco,\* Janett Caro Lozano\*\*

\* Jefe del Departamento de Epidemiología. HGR Núm. 251, IMSS, Metepec, Estado de México.

\*\* Coordinadora de Educación e Investigación. HGZ C/MF Núm. 1, IMSS, Chetumal, Quintana Roo.

### RESUMEN

Los padecimientos del entorno intradomiciliario son tan frecuentes que pasan desapercibidos tanto por el personal de salud como por el mismo paciente, a continuación expondremos los ambientes que pueden generar patologías. El exceso de humedad ambiental aumenta la posibilidad de contraer enfermedades respiratorias. Las enfermedades relacionadas con el agua varían considerablemente en cuanto a su naturaleza, transmisión, composición, efectos y tratamiento. Los efectos adversos para la salud relacionados con el agua pueden organizarse en diferentes categorías: enfermedades transmitidas por el agua, incluidas las causadas por organismos fecales-orales y las causadas por sustancias tóxicas. Las vibraciones que pueden producirse en las cercanías de construcciones, tráfico, proximidad de ascensores, trenes y metro pueden causar efectos diversos, que van desde la simple molestia hasta alteraciones graves de la salud pasando por la interferencia en la actividad humana. Cuando la iluminación no es la adecuada disminuye el rendimiento y pueden producirse incidentes y por lo tanto, accidentes.

**Palabras clave:** Humedad, moho, agua, iluminación, vibraciones.

*Ailments caused by the intradomestic environment: an area of opportunity for health personnel*

### ABSTRACT

*The ailments of the intradomestic environment are so frequent that they go unnoticed by the health personnel as well as by the same patient, next we will expose environments that can generate pathologies. Excessive humidity increases the chance of respiratory disease. Water-related diseases vary considerably in nature, transmission, composition, effects and treatment, adverse health effects related to water can be organized into different categories: water-borne diseases, including those caused by fecal-oral organisms and those caused by toxic substances. The vibrations that can occur in the vicinity of buildings, traffic, proximity to elevators, trains, metro can cause diverse effects, ranging from simple annoyance to serious alterations of health through interference in human activity. When lighting is not adequate, performance decreases and incidents and accidents can occur.*

**Key words:** Moisture, mold, water, lighting, vibrations.

El personal de salud generalmente maneja de manera tanto curativa como preventiva a los pacientes que atiende en la consulta, ya sea particular o institucional. En diversas ocasiones dependiendo del entorno, ya sea laboral o habitacional, donde se encuentre el individuo, puede contraer algún tipo de padecimiento de una manera lenta y sin que se percate, a veces llega a ser multitratado o mal

diagnosticado con un sinnúmero de estudios de gabinete y laboratorio. Una adecuada anamnesis de manera intencionada será la clave para el diagnóstico y un adecuado manejo.

Los padecimientos del entorno intradomiciliario son tan frecuentes que pasan desapercibidos tanto por el personal de salud como por el mismo paciente, a continuación expondremos ambientes que pueden generar patologías.

### AMBIENTES HÚMEDOS

El exceso de humedad ambiental aumenta la posibilidad de contraer enfermedades respiratorias como

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

asma, rinitis, sinusitis, bronquitis e infecciones pulmonares. Debido a la humedad contenida en el aire podemos tener sensación de malestar, escalofríos, cansancio, dificultad al respirar, ansiedad, pies fríos y cefalea.

El moho forma parte del medio ambiente natural. En el exterior, el moho desempeña un papel en la naturaleza al desintegrar materias orgánicas. El moho se reproduce mediante esporas, las esporas son invisibles a simple vista y flotan en el aire exterior e interior. Las esporas del moho se hallan normalmente en el aire exterior e interior. El moho puede crecer en el interior de los domicilios cuando las esporas caen sobre superficies mojadas. Existen muchos tipos de moho y ninguno crecerá sin agua o humedad. Especies comunes de moho en espacios intradomiciliarios incluyen: *Aspergillus*, *Alternaria*, *Acremonium*, *Cladosporium*, *Drechslera*, *Epicoccum*, *Penicillium*, *Stachybotrys* y *Trichoderma*.<sup>1</sup>

El moho puede ocasionar problemas de salud. Inhalar o tocar moho o esporas de moho puede causar reacciones alérgicas en personas sensibles. Las reacciones alérgicas pueden incluir síntomas febriles, tales como estornudos, goteo nasal, ojos rojos y erupción cutánea (dermatitis), todo esto debido a que el moho produce micotoxinas que pueden tener efectos inmediatos o retardados. El moho puede causar ataques de asma, la exposición al moho puede irritar los ojos, la piel, la nariz, la garganta y los pulmones de personas alérgicas y no alérgicas al moho. Otros síntomas diferentes a los alérgicos e irritantes no suelen reportarse como resultado de la inhalación de moho.

Existen diversos estudios sobre los efectos de la humedad en la salud de las personas: Fisk y cols. examinaron 33 estudios para evaluar el riesgo de efectos en la salud de las personas que pasan largo tiempo en ambientes húmedos y presencia de moho; los sujetos fueron niños y adultos en quienes se detectó afección en el tracto respiratorio superior, tos, sibilancias y crisis asmáticas.<sup>2</sup>

En una revisión de estudios de niños de seis a 12 años en 10 países, Antova y cols. encontraron que el moho en el hogar está correlacionado con una variedad de trastornos respiratorios, incluyendo sibilancias, tos nocturna, sintomatologías alérgicas y fiebre.<sup>3</sup>

Karvonen y cols. estudiaron a un grupo de 396 niños durante los primeros 18 meses de vida y encontraron que las sibilancias fueron más comunes en niños cuyas casas tenían daños por humedad en cocina y moho visible en habitaciones principales.<sup>4</sup>

Las medidas preventivas para controlar la humedad son:

- Cuando sea posible ventilar al exterior los artefactos que producen humedad, tales como secadoras, estufas y calentadores.
- Utilizar el aire acondicionado cuando se requiera.
- Abrir la ventana cuando se termine de bañar. Mantener las ventanas abiertas siempre que se cocine, se utilice el lavaplatos, la lavadora, etcétera.
- Aumentar la ventilación o la circulación de aire al abrir puertas y/o ventanas cuando sea práctico.
- Cubrir las superficies frías, tales como las tuberías de agua fría o las paredes de sótanos con aislamiento.
- Los absorbentes de humedad pueden servirnos para controlarla en determinados lugares en los que ésta se concentra como un armario, una habitación interior, covacha, etcétera.
- No colocar los muebles pegados a las paredes, el aire circulará mejor, previniendo así la humedad.
- Poner demasiadas plantas dentro de casa provoca un aumento de la humedad.<sup>5</sup>

### AGUA DE CONSUMO DIARIO

Las enfermedades relacionadas con el agua varían considerablemente en cuanto a su naturaleza, transmisión, composición, efectos y tratamiento. Los efectos adversos para la salud relacionados con el agua pueden organizarse en diferentes categorías: enfermedades transmitidas por el agua, incluidas las causadas por organismos fecales-orales y las ocasionadas por sustancias tóxicas. Existen regiones donde el agua no es potable, ya que se extrae de pozos subterráneos, algunos de estos pozos son cuerpos de agua kárstica (así se le conoce a una forma química de determinadas rocas como la caliza, dolomía, yeso, etc., compuestas por minerales solubles al agua) muy común en la Península de Yucatán. Estos pozos subterráneos tienen comunicación con el agua de mar; entre los cambios más significativos que se originan cuando se mezclan aguas diferentes se pueden citar los siguientes: disolución incongruente de minerales por efecto de un ión común, precipitación de minerales de hierro (férrico) por formación de una mezcla más oxidada, aumento o disminución de la solubilidad por cambios de pH, incremento de la solubilidad por efecto salino o de fuerza iónica e incremento de la corrosión de las rocas calizas debido al denominado efecto de mezcla

de agua (mezcla-corrosión). En las zonas kársticas el efecto de la mezcla agua dulce-agua de mar y la interacción mezcla-roca dan lugar a los siguientes procesos modificadores de la calidad de las aguas naturales: 1. Precipitación y disolución de carbonatos, 2. Intercambio iónico, 3. Oxidación-reducción.<sup>6</sup>

Al consumir dicha agua con el paso del tiempo generará en el ser humano la producción de cálculos renales; de igual manera al lavar los alimentos con dicha agua, principalmente aquéllos que van a freírse o calentarse potencializarán los componentes que se impregnan y provocarán la formación de litos renales más rápido en el organismo.

Medidas preventivas para el consumo de agua no potable son:

- Consumo de agua de garrafón, no de los que sean rellenables (*refill*).
- Colocar filtros de agua en el fregadero.
- Lavado cada seis meses de tinacos y cisternas.

### AMBIENTE CON VIBRACIONES

Las vibraciones que pueden producirse en las cercanías de construcciones, tráfico, proximidad de ascensores, trenes, metro, etc. pueden causar efectos diversos que van desde la simple molestia hasta alteraciones graves de la salud, pasando por la interferencia en la actividad humana (en la ejecución de ciertas tareas como la lectura, en la pérdida de precisión al ejecutar movimientos, en la pérdida de rendimiento debido a la fatiga, los principales síntomas que producen son mareos e irritabilidad).

Medidas preventivas:

- Si es posible cambiar de domicilio.
- Adecuaciones en la construcción de la casa.

### AMBIENTE CARENTE DE ILUMINACIÓN

Cuando la iluminación no es la adecuada pueden aparecer molestias visuales, oculares, fatiga, cefalea, entre otras y como consecuencia disminuye el rendimiento, pueden producirse incidentes y por lo tanto accidentes.

Medidas preventivas:

- Evitar la ausencia total de luz natural, aun con una luz artificial adecuada debido a la sensación de encerramiento que esto supone.

- Distribuir uniformemente los niveles de iluminación de la casa.
- Evitar la iluminación demasiado difusa. Este tipo de iluminación reduce los contrastes de luces y sombras, empeorando la percepción de los objetos en sus tres dimensiones.
- Evitar la iluminación excesivamente direccional porque produce sombras duras que dificultan la percepción. Lo mejor es una buena iluminación general en lugar de una iluminación localizada.
- Colores del domicilio: adecuar los colores a la hora de decorar, un uso inapropiado de los colores puede contribuir a hacer más acusados los contrastes.<sup>7</sup>

### REFERENCIAS

1. Storey E, Dangman K, Schench P, DeBernardo R, Yang C, Bracher A et al. Guidance for clinicians on the recognition and management of health effects related to mold exposure and moisture indoors. Farmington: University of Connecticut Health Center, Division of Occupational and Environmental Medicine, Center for Indoor Environments and Health; 2004.
2. Fisk WJ, Lei-Gomez Q, Mendell MJ. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor Air*. 2007; 17 (4): 284-296.
3. Antova T, Pattenden S, Bruenkeef B, Heinrich J, Rudnai P, Forastiere F et al. Exposure to indoor mould and children's respiratory health in the PATY study. *J Epidemiol Community Health*. 2008; 62 (8): 708-714.
4. Karvonen A, Hyvärinen A, Roponen M, Hoffmann M, Korppi M, Remes S et al. Confirmed moisture damage at home, respiratory symptoms and atopy in early life: a birth-cohort study. *Pediatrics*. 2009; 124: e329-338.
5. Una breve guía para el moho, la humedad y su hogar. U.S. Environmental protection agency office of air and radiation. [Consultado el 03 de Diciembre de 2015] Disponible en: [http://espanol.epa.gov/sites/production-es/files/2015-08/documents/moldguide\\_sp\\_1.pdf](http://espanol.epa.gov/sites/production-es/files/2015-08/documents/moldguide_sp_1.pdf).
6. González A, Fagundo J, González P, Romero E, Jiménez, Benítez G et al. Caracterización geoquímica del acuífero kárstico costero del sector Güira-Quivicán (Cuenca Sur Habana). III: Identificación de los procesos de mezcla y fenómenos modificadores de las facies hidroquímicas. 1st Joint World Congress on Groundwater. [Consultado el 03 de Diciembre de 2015] Disponible en: <http://aguassubterranas.abas.org/asubterranas/article/view/23065>
7. Manual Educativo Nacional Hacia una Vivienda Saludable. Que Viva mi Hogar. Área de Desarrollo Sostenible y Salud Ambiental de la Organización Panamericana de la Salud. Colombia 2010.

Correspondencia:

Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco

E-mail: [ivan\\_abdel\\_raman@yahoo.com.mx](mailto:ivan_abdel_raman@yahoo.com.mx)

[ivan.zuniga@imss.gob.mx](mailto:ivan.zuniga@imss.gob.mx)

## Dengue surveillance in children who received CYD tetravalent dengue vaccine during their second year of life while participating in a clinical trial in a southern state of Mexico

José Luis Arredondo-García,\* Flor Irene Rodríguez Melo,\*\* Zazy Patricia Sosa Canche,\*\*  
Geltzy del Carmen Sosa Ballina,\*\* Alonso Juan Sansores Río\*\*

\* Instituto Nacional de Pediatría.

\*\* Centro de Especialidades Médicas del Sureste Mérida Yucatán (CYD 68).

### ABSTRACT

Dengue is a systemic viral infection transmitted to humans by mosquitoes and is a public health challenge due to its rapid global expansion and lack of specific therapeutic agents. To date (January 2018), the CYD-TDV vaccine has been granted licensure in 19 countries. The World Health Organization global strategy for dengue prevention and control 2012-2020 has, as a global goal, the reduction of the burden of disease. One of the technical elements of this strategy is the implementation of a dengue vaccine. This is an epidemiological descriptive study of 248 subjects with retrospective and passive surveillance for 2 years; from this cohort, 162 subjects, ages 4 years 8 months to 5 years 9 months, underwent active surveillance. Eligible participants were children who participated in the previous randomized phase III trial conducted in Merida, Yucatan, Mexico. All the subjects who completed the previous trial were included for retrospective/passive surveillance; the subjects who underwent active surveillance (n = 162 subjects) were identified during a three-month enrollment period. Blood draws and phone calls (study procedures) were performed under the applicable local and international regulations. None of the 248 participants followed for passive surveillance had a reported confirmed dengue case. Forty-one cases of suspected vector-transmitted disease without virological or serological confirmation were detected. The result of this study provides support for the safety of the vaccine in this age group. Further follow-ups in similar populations should be done in order to obtain more information.

**Key words:** Dengue vaccines, child, surveillance, clinical trial, Mexico.

*Vigilancia del dengue en niños que recibieron la vacuna tetravalente contra el dengue de CYD durante su segundo año de vida mientras participaban en un ensayo clínico en un estado del sur de México*

### RESUMEN

*El dengue es una infección viral sistémica transmitida a los seres humanos por los mosquitos y es un problema de salud pública debido a su rápida expansión mundial y a la falta de agentes terapéuticos específicos. Hasta la fecha (enero de 2018), la vacuna CYD-TDV ha obtenido la licencia en 19 países. La estrategia mundial de la Organización Mundial de la Salud para la prevención y el control del dengue 2012-2020 tiene como objetivo mundial la reducción de la carga de morbilidad. Uno de los elementos técnicos de esta estrategia es la implementación de una vacuna contra el dengue. Se trata de un estudio epidemiológico descriptivo de 248 sujetos con vigilancia retrospectiva y pasiva durante dos años; de esta cohorte, 162 sujetos de cuatro años, de ocho meses a cinco años y nueve meses, fueron sometidos a vigilancia activa. Los participantes elegibles fueron niños que participaron en el ensayo aleatorio previo de fase III realizado en Mérida, Yucatán, México. Todos los sujetos que completaron el ensayo anterior fueron incluidos para la vigilancia retrospectiva/pasiva; los sujetos que se sometieron a vigilancia activa (n = 162 sujetos) fueron identificados durante un periodo de inscripción de tres meses. Los análisis de sangre y las llamadas telefónicas (procedimientos de estudio) se realizaron bajo las regulaciones locales e internacionales aplicables. Ninguno de los 248 participantes que siguieron la vigilancia pasiva tuvo un caso confirmado de dengue. Se detectaron 41 casos de sospecha de enfermedad transmitida por vectores sin confirmación virológica o serológica. El resultado de este estudio proporciona apoyo para la seguridad de la vacuna en este grupo de edad. Se deben hacer más seguimientos en poblaciones similares para obtener más información.*

**Palabras clave:** Vacunas contra el dengue, niño, vigilancia, ensayo clínico, México.

Funding and disclosures. Financial support: This project was carried out by the request of the researcher and Sanofi Pasteur who provided the economic funds necessary for its realization without any type of conditioning or restriction. Potential conflicts of interest: JLAG, FIRM, ZPSC, GCSB, A, JS, R, have been clinical trial investigators for and received associated payments from Sanofi Pasteur. No conflicts of interest.

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

## INTRODUCTION

Dengue is described as a self-limited, systemic viral infection transmitted to humans by mosquitoes and is a public health challenge due to its rapid global expansion and the lack of specific therapeutic agents or licensed vaccines.<sup>1</sup> According to the World Health Organization (WHO), 50-100 million new infections occur annually in more than 100 endemic countries, with a documented further spread to previously unaffected areas. Although the WHO does not receive dengue case notifications from all affected countries, Mexico has been identified as one of the countries with a high average of reported cases between 2010 and 2016.<sup>2</sup> In fact, Mexico is one of the countries where infection with dengue has an important public health impact. At a global level, hundreds of thousands of severe cases arise every year and often affect very poor populations; 20,000 deaths and 264 disability-adjusted life years per million population per year are lost at an estimated cost for ambulatory and hospitalized cases of US\$514-1394.<sup>3,4</sup>

The WHO global strategy for dengue prevention and control 2012–2020 has as a global goal of reducing the burden of disease; this goal includes a reduction in mortality by at least 50% and morbidity by 25% by 2020 (baseline year 2010).<sup>3</sup> One of the technical elements of this strategy is the implementation of dengue vaccination. Several trials have been conducted in order to evaluate the safety and immunogenicity of the vaccine in children receiving the already recommended immunizations. One of these studies, Study CYD33, was recently published and was a randomized, observer-blind, multicenter, phase III trial conducted in 732 healthy toddlers aged 9-12 months in Mexico (Guerrero, Yucatan and Nuevo Leon) between July 18, 2011, and February 4, 2014; this study demonstrated the noninferiority of immunologic responses to the DTaP-IPV/Hib booster vaccine when coadministered with tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) compared with those associated with coadministration with placebo. One hundred percent of the participants in both treatment groups were seropositive for all 4 dengue serotypes after the third CYD-TDV dose; notably, there were no safety concerns.<sup>5</sup>

Two phase III CYD vaccine efficacy trials are being conducted in Asia-Pacific (CYD14)<sup>6</sup> and Latin American (CYD15)<sup>7</sup> countries; a total of 30,964 children from 2 to 16 years received either 3 doses of vaccine or placebo on a 2 vaccine: 1 placebo ratio at 0, 6, and 12 months. During the first 25 months (primary objective), the CYD dengue vaccine prevented 56.5% to 60.8% of dengue cases.

In Asia-Pacific countries (CYD14), the baseline two groups were similar in age and sex ratio. In the immunogenicity subset, 1340 (68%) of 1983 children tested positive for neutralizing antibodies to dengue by PRNT50; this number increased with age from 348 (51%) of 678 children aged 2-5 years, 507 (72%) of 706 children aged 6-11 years, and 485 (81%) of 599 children aged 12-14 years. In the CYD14 trial, prespecified age-specific analyses showed a clear trend toward a higher relative risk for hospitalization for virologically confirmed dengue among younger children, although the number of cases was low; the relative risks were 7.45 among children between the ages of 2 and 5 years, 0.63 among those between the ages of 6 and 11 years, and 0.25 among those between the ages of 12 and 14 years. Until now, the above mentioned observations were not seen within the observed time period in any of the 5 Latin American countries participating in the phase III efficacy trial; the subjects participating in this study were all  $\geq 9$  years of age.<sup>8</sup>

All the ethics committees (EC) affiliated with the sites that conducted the vaccine trials in dengue endemic regions were informed of these results by the sponsor through the respective investigators. Based on the mentioned report of a higher incidence of dengue hospitalizations in vaccinated children  $\leq 5$  years of age, the EC for the study site in Merida, Yucatan, Mexico, which is a state located within the first 5 areas with more dengue confirmed cases than other areas in the country, recommended an extension of surveillance for those who participated in Study CYD33. For a total of 4 years after the last vaccine dose was administered, a retrospective surveillance for dengue events was performed and followed up with active surveillance to detect any clinically diagnosed dengue case and to determine its severity.

The primary objective of this study was to determine the number of virologically confirmed dengue (VCD) cases in children who received tetravalent dengue vaccine during the previous randomized, observer-blind (for the second dose of CYD-TDV), open-label (for the first and third doses of CYD-TDV), multicenter, phase III trial at the clinical site in Merida, Yucatan, Mexico; the study was conducted for four years after the last vaccination.

## MATERIAL AND METHODS

### Study design and participants

Epidemiological surveillance longitudinal retrospective-prospective study, at a clinical site in Merida, Yucatan, Mexico.

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the International Conference on Harmonization guidelines for Good Clinical Practice as well as with all local and/or national regulations and directives. In addition, the study protocol was approved by the study site's Institutional Review Board and the independent EC.

The children selected for participation in the study (n = 248) were from site 002, Merida, Yucatan, Mexico, at the request of the Committee of Ethics and Research of the State of Yucatan, who participated in the previous randomized, observer-blind (for the second dose of CYD-TDV), open-label (for the first and third doses of CYD-TDV), multicenter, phase III trial conducted in 732 healthy toddlers in 3 Mexican states (Guerrero, Yucatan and Nuevo Leon) between July 18, 2011, and February 4, 2014.

The study group of 248 healthy children, ages 4 years and 8 months to 5 years and 9 months, were surveilled retrospectively and passively for 2 years; of this population, only 162 subjects were identified in a period of 3 months and included in a new cohort to perform active surveillance for 10 and half months.

Exclusion criteria included children who were not included in the previous trial for at site 002 Merida, Yucatan, Mexico, and children who were withdrawn from the previous trial due to loss to follow-up.

### Retrospective/passive surveillance

The retrospective/passive surveillance was done with the review of the Epidemiological Dengue Platform of the Ministry of Health in Yucatan through the active search of dengue cases during the entire trial; the platform was also reviewed for the years 2012 to 2017 (Figure 1).<sup>9</sup>

In addition, the number of hospitalizations due to dengue (International Classification of Diseases 10th Revision codes A90 and A91) with residence in the Municipality of Merida, Yucatan, disaggregated by age and year of discharge was consulted for the population without social security.<sup>10</sup>

Parents or legal guardians of the 246 subjects signed an informed consent form before the participation in the study and were asked to report any spontaneous case of fever among the population under study.

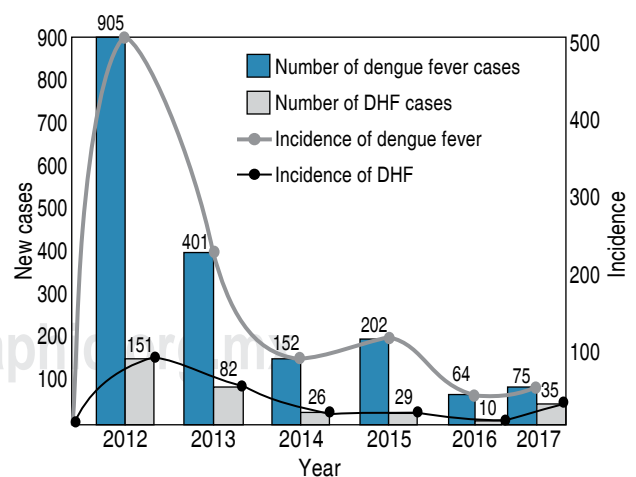
For performing the retrospective/passive surveillance, a collaborative network was established between the parents or legal guardians, health local services and the investigator site in order to follow up the positive dengue cases confirmed by laboratory serological tests.

### Active surveillance

For the active surveillance, the parents/guardians of the 162 subjects signed an informed consent form. During the first patient visit, the parents or legal guardians were provided with a thermometer and a memory aid guide, with the description of the fever and the WHO clinical criteria for dengue and were asked to report any temperature rise in the child. Researchers telephoned the patients and their parents with a frequency of one call every two weeks. In the case of a febrile period suggestive of dengue, the parents were advised to visit the research center. Researchers made a domiciliary visit to the patients who were unable to go to the research center and took blood samples to confirm the possible dengue diagnosis according to international guidelines.

### Dengue case assessment

In accordance with the established criteria, if a 48-hour episode of fever occurred in any of the subjects (two episodes per year of surveillance), whether by spontaneous report, telephone call, or spontaneous visit of the subject to the clinical site, medical personnel at the clinical site conducted the following procedure: clinical assessment of the subject to confirm acute febrile illness (i.e., temperature  $\geq 38$  °C on at least 2 consecutive



These data were obtained from the monthly report of each of the states of the Mexican Republic and concentrated in the general direction of epidemiology of the Ministry of Health of Mexico.

**Figure 1.** Epidemiological panorama of dengue virus infection in Yucatan State, Mexico, from 2012 to 2017.<sup>9</sup>



days) without an obvious clinical etiology. If this occurred, then a blood sample was drawn to perform a confirmatory ELISA test for dengue NS1 antigen; also, the subject was referred to the local health services in order to comply with

the local Ministry of Health protocol, including laboratory confirmation, for the study of dengue. If the diagnosis of dengue was confirmed, a clinical follow-up of the patient was conducted by the clinical site personnel (Figure 2).

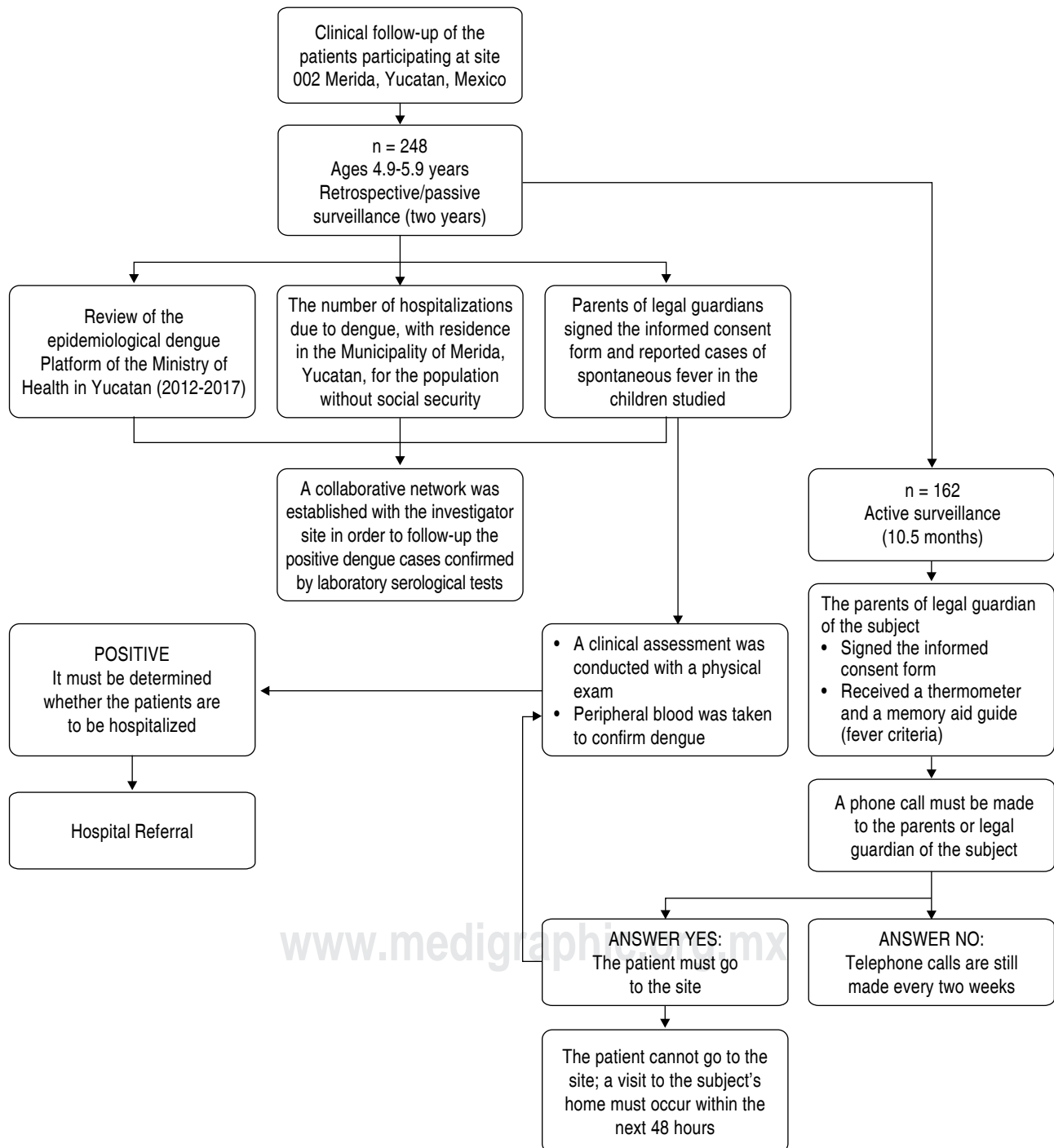


Figure 2. Clinical follow-up algorithm for the patients enrolled in this study.

### Pharmacovigilance assessment

The VCD cases and the adverse events, including the severe adverse events related to the procedures, were reported in a pdf format to the PV outsourcing platform at the following email address: [pv.outsourcing@sanofipasteur.com](mailto:pv.outsourcing@sanofipasteur.com); this method of transmission included password protection.

### Statistical analysis

There was no estimation of sample size, as the population participating in the study was limited to subjects who had participated in the previous CYD33 at the Merida study site (248 subjects), as requested by the ethical and research committees from the province of Yucatan.

The demographic characteristics of the subjects and the descriptive variables were analyzed with descriptive statistics (frequencies for nominal variables; means and standard deviations for numerical variables with a normal distribution; or medians, minimums and maximums when the variables did not have a normal distribution).

## RESULTS

### Symptomatic VCD, hospitalized VCD cases and dengue hemorrhagic fever (DHF)

A total of 162 children were actively surveilled. The characteristics of this population were as follows: 78 females aged  $5.4 \pm 0.2$  years with a body mass index (BMI) of  $16.5 \pm 2.6$  kg/m<sup>2</sup> and height of  $109.7 \pm 4.6$  cm and 84 males aged  $5.3 \pm 0.3$  years with a BMI of  $16.6 \pm 2.5$  kg/m<sup>2</sup> and height of  $110.2 \pm 5.1$  cm. The nutritional status indexes for short height, low weight, and overweight were as follows: 5.1%, 2.6% and 10.3%, respectively, for females; and 4.3%, 5.6% and 12.3%, respectively, for males. No differences were found in the nutritional status of the subjects who received the vaccine and those who received the placebo.

None of the 248 participants who underwent retrospective/passive surveillance were reported as a dengue case in the Official Epidemiological Platform of Yucatán; no spontaneous cases were reported either.

There were no spontaneous cases of fever during the planned phone calls in the 162 children under active surveillance. None of these children went to the site with suggestive clinical features of dengue.

### Suspected dengue without confirmation

Of the 248 subjects, forty-one cases of febrile episodes without confirmation were detected during this trial (16.5%). Of these, 25 were clinically diagnosed as Chikungunya disease (61%), 10 were diagnosed as Zika disease (24.5%), 4 were unspecific (9.7%), and only 2 were considered suspected dengue (4.8%). None of these cases were classified as severe, and none of these subjects were hospitalized.

### Safety evaluations

There were no adverse events related to the procedures of the trial.

The expected number of hospitalizations due to dengue in the studied group from 2011 to the end of follow-up in 2017, assuming the incidence of the uninsured population in the Municipality of Merida at comparable ages, was 0.4311 cases (out of 248 subjects). In the two-tailed contrast, the observed number of hospitalizations due to dengue ( $x = 0$ , 95% CI: 0.000-3.689) was not significantly different from the expected value of 0.4311 ( $p = 1.00$ ).

## DISCUSSION

The aim of this study was to generate descriptive long-term safety data for CYD-TDV thus helping to refine the safety information on this vaccine in view of reports of a higher incidence of hospitalizations due to dengue in <5-year-old vaccinated subjects participating in the efficacy study CYD14.<sup>8,11,12</sup> This surveillance study was performed following the recommendations of a study site's EC to capture all cases of clinical (febrile) dengue in subjects who participated in the previous study, CYD33, at the Merida study site. A retrospective/passive surveillance enhanced with an active/prospective surveillance were important tools to detect the presence of dengue cases in this population. Notably, during the review of the official platforms from the Ministry of Health, no confirmed dengue cases were reported in the study participants at this site since 2010 until the completion of this trial at the end of 2017.

According to the WHO position, countries should consider introducing the dengue vaccine CYD-TDV in geographic settings (national or subnational) where epidemiological data indicate a high burden of disease;<sup>2</sup> in this case, the evaluated subjects came from a high endemic area in Mexico, between the 10 states with the highest dengue rates. Also, according

to the WHO, for defining the target population for vaccination, prior infection with dengue virus of any serotype, as measured by seroprevalence, should be approximately 70% or greater in the over 9 years of age group.

On April 19, 2018, the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization made a recommendation for the Dengvaxia® vaccine against dengue to the WHO and confirmed the value that Dengvaxia® has for public health and its importance in reducing outbreaks of dengue in endemic populations.<sup>13</sup>

The results of this trial support the safety of the vaccine in an age group in which the vaccine is not indicated due to safety and efficacy considerations.<sup>12</sup> Hospitalizations due to dengue are rare events with a frequency that shows wide variances across time; thus, it is possible that the lack of observed cases in this case is due to chance. However, it is important to make visible the cumulative safety experience with this vaccine even when the sample size does not allow us to make definitive conclusions. In this case, what we can say is that these subjects have not experienced dengue cases, of any severity, that might be attributable to the vaccine.

#### **Ethical approval and consent to participate.**

Epidemiological surveillance longitudinal retrospective-prospective study, at a clinical site in Merida, Yucatan, Mexico. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and the International Conference on Harmonization guidelines for Good Clinical Practice as well as with all local and/or national regulations and directives. In addition, the study protocol was approved by the study site's Institutional Review Board and the independent Ethics Committee.

**Consent for publication.** Parents or legal guardians of the subjects signed an informed consent form before the participation in the study.

#### **REFERENCES**

1. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1423-1432.
2. World Health Organization. Dengue control. Epidemiology, Geneva, Switzerland. [Accessed July 31, 2017] Available at: <http://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en/>.
3. World Health Organization. Global strategy for dengue prevention and control, 2012-2020. Geneva: Publications of the World Health Organization; 2012. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf?ua=1). Accessed May 25, 2014.
4. La Ruche G, Souarès Y, Armengaud A, Peloux-Petiot F, Delaunay P, Desprès P et al. First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010. *Euro Surveill*. 2010; 15 (39): 19676.
5. Melo FIR, Morales JJR, De Los Santos AHM, Rivas E, Vigne C, Noriega F. Immunogenicity and safety of a booster injection of DTap-IPV//Hib (Pentaxim) administered concomitantly with tetravalent dengue vaccine in healthy toddlers 15-18 months of age in Mexico: a randomized trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36 (6): 602-608.
6. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 384 (9951): 1358-1365.
7. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015; 372: 113-123.
8. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015; 373 (13): 1195-1206.
9. Secretaría de Salud. Panorama epidemiológico de dengue, 2017, México. 2017. [Accessed 1 Jan 2018] Available at: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/285237/Pano\\_dengue\\_sem\\_52\\_201\\_7.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/285237/Pano_dengue_sem_52_201_7.pdf).
10. Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. Cubos Dinámicos Egresos Hospitalarios. SAEH 2017. [Accessed 18 Sept 2017] Available at: [http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/bdc\\_egresoshosp\\_gobmx.html](http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/bdc_egresoshosp_gobmx.html)
11. Aguiar M, Stollenwerk N, Halstead SB. The risks behind Dengvaxia recommendation. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 882-883.
12. Pang T. SAGE committee advice on dengue vaccine. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 880-882.
13. World Health Organization. Revised SAGE recommendation on use of dengue vaccine, Geneva. Geneva: WHO; 2018. [Accessed 5 June 2018] Available at: [http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/revised\\_SAGE\\_recommendations\\_dengue\\_vaccines\\_apr2018/en/](http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/revised_SAGE_recommendations_dengue_vaccines_apr2018/en/).

#### *Correspondence:*

**José Luis Arredondo-García MD**

Instituto Nacional de Pediatría.

Av. Imán Núm. 1,

Col. Insurgentes Cuicuilco,

Coyoacán, 04530, Mexico City, Mexico.

Fax and telephone: +52 55 1084 0900, ext. 1137

E-mail: [arredondo.joseluis@gmail.com](mailto:arredondo.joseluis@gmail.com)

## Complicaciones cardiacas de niños mexicanos con enfermedad de Kawasaki. Estudio multicéntrico de la red de Kawasaki de México

José de Jesús Coria Lorenzo,\* Daniel Ramírez Bouchand,\*\* Norberto Sotelo Cruz,\*\*\*  
José Luis Díaz Luna,+ Omar Enríquez Cisneros,++ Jaime Julio Unda Gómez,+++ Roselia Ramírez Rivera,§  
Lucila Martínez Medina,§§ Alejandro Díaz Toquero,§§§ Rodolfo Norberto Jiménez Juárez,|| Alfonso Reyes López,|||  
Sandra Enciso Peláez,||| Michel Gutiérrez Ceniceros<sup>1</sup>

\* Infectólogo Pediatra, Asesor de la Subdirección de Epidemiología del ISEM (Instituto de Salud del Estado de México), adscrito a Infectología, Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

\*\* Cardiólogo Pediatra, Hospital del Niño y la Mujer, San Luis Potosí, SLP.

\*\*\* Ex-jefe de Medicina Interna, Hospital Infantil del Estado de Sonora, Coordinador de Especialidades Médicas, Departamento de Medicina de la Universidad de Sonora.

+ Infectólogo Pediatra, Hospital de Xalapa, Veracruz.

++ Infectólogo Pediatra, Hospital General de Occidente, Guadalajara, Jal.

+++ Pediatra e Internista, Pediatra egresado del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Coordinador de Pediatría, Centro Médico Puerta de Hierro, Zapopan, Jal.

§ Infectóloga Pediatra del Hospital de Especialidades Del Niño y la Mujer, Querétaro.

§§ Jefe del Depto. de Pediatría, del Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, miembro de la Academia Mexicana de Pediatría, profesor de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la carrera de Medicina de la Universidad Cuauhtémoc, Ex-presidente de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

§§§ MEDICA KIDS® Pediatría privada.

|| Infectólogo Pediatra jefe de Infectología del Hospital Infantil de México «Federico Gómez», adscrito a Infectología, Hospital Centro Médico «La Raza» - IMSS.

||| Maestro en Investigación y Estadística.

|||| Laboratorio de Investigación en Nefrología y Metabolismo Mineral y Óseo Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

<sup>1</sup> Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

### RESUMEN

**Objetivos:** Describir las características clínicas y evolución en cuanto a complicaciones cardiacas presentadas en niños con enfermedad de Kawasaki. **Material y métodos:** Se revisaron expedientes clínicos de niños con este diagnóstico atendidos en nueve hospitales de la República Mexicana de enero de 2008 a diciembre de 2012 con alguna complicación cardiaca. **Resultados:** De 179 casos, 86 presentaron complicaciones cardiacas. Predominó el sexo masculino (65%) versus femenino (35%) con una relación 2:1. El rango de edad varió de cinco a 213 meses. El cuadro de Kawasaki correspondió en 68.6% al clásico y 31.4% al no clásico. De las complicaciones coronarias, sobresalieron: ectasia coronaria 82 (95.3%), eventos y lesiones aneurismáticas en 75 pacientes (87.2%). De las no coronarias, se registró un total de 56 casos (65.11%) sobresaliendo derrame pericárdico, seguido de valvulitis en 19 (22%) y 15 (17.4%) pacientes, respectivamente, entre otras. **Análisis:** En nuestra serie hubo un porcentaje mayor de complicaciones aneurismáticas respecto a lo referido en la literatura, pero

*Cardiac's complications in mexican childs with Kawasaki disease. Multicentric study of the Kawasaki network of Mexico*

### ABSTRACT

**Objectives:** To describe the clinical features and progression of cardiac complications in children with Kawasaki disease. **Material and methods:** We reviewed clinical records of children with this diagnosis seen in nine hospitals in Mexico from January 2008 to December 2012 with some cardiac complication. **Results:** Out of 179 cases, 86 presented cardiac complications. Male (65%) versus female (35%) predominate, with a 2:1 ratio. The age range varies from 5 to 213 months. Kawasaki's kind corresponded 68.6% to the classic and 31.4% to the non-classical. Of the coronary complications that stood out: coronary ectasia, 82 (95.3%) events, and aneurysmal lesions in 75 patients (87.2%). A total of 56 cases (65.11%) of non-coronary cases were registered, highlighting pericardial effusion, followed by valvulitis in 19 (22%) and 15 (17.4%) patients, among others. **Analysis:** There was a higher percentage of aneurysmal

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

la evolución a la resolución o regresión se comportó acorde a lo descrito en la misma, a diferencia de las complicaciones no coronarias, que en nuestro análisis fueron menores.

**Conclusiones:** Las complicaciones cardíacas representan la causa principal de morbimortalidad tanto en la fase aguda como subaguda de la enfermedad, por lo cual el ecocardiograma y electrocardiograma son importantes herramientas para el diagnóstico temprano y oportuno ante la sospecha de Kawasaki.

**Palabras clave:** Enfermedad de Kawasaki, red de vigilancia, niños mexicanos, complicaciones cardíacas: coronarias y no coronarias.

*complications in our series than in the literature, but the evolution to resolution or regression behaved as described in the literature. Unlike the non-coronary complications that were minor in our analysis. **Conclusions:** Cardiac complications represent the main cause of morbidity and mortality in both the acute and subacute phases of the disease, which is why echocardiograms and electrocardiograms are important tools for early and timely diagnosis when there is a suspicion of Kawasaki.*

**Key words:** Kawasaki disease, surveillance network, Mexican children, cardiac complications: coronary and non-coronary.

## INTRODUCCIÓN

Se sabe que la enfermedad de Kawasaki (EK) afecta principalmente al grupo pediátrico (menores de un año, incluso desde los 20 días de vida hasta los cinco años de edad, principalmente) y sobre todo a niños previamente sanos en su inmensa mayoría, cerca de 50% de los casos se presenta en menores de dos años de edad. También es cierto que se ha convertido en la cardiopatía más común de la infancia, superando por mucho a la fiebre reumática tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, donde se ha logrado el control de la fiebre reumática.<sup>1,2</sup> La EK es una vasculitis febril multisistémica que afecta los vasos arteriales de pequeño y mediano calibre, sobre todo estos últimos, con un blanco dirigido hacia las coronarias, causando lesiones o complicaciones cardiovasculares que van desde una simple arteritis, lesiones valvulares, aneurismas coronarios (los más frecuentes y considerados el punto álgido de la enfermedad, dado que se presentan hasta en 20% de los casos en la fase aguda), hasta un derrame pericárdico e incluso un infarto y muerte asociada, así como el hecho de que puede afectar arterias a otro nivel y acompañarse de otros eventos cardíacos concomitantes.<sup>3,4</sup>

Se ha convertido también en una causa de morbilidad y mortalidad a largo plazo, debido a que los niños que presentan alteraciones aneurismáticas en la infancia y no son detectados oportunamente pueden tener consecuencias fatales en la adolescencia o en la etapa de la adultez.<sup>5</sup>

En la enfermedad de Kawasaki, el ecocardiograma Doppler color constituye el instrumento diagnóstico de elección para la función ventricular, la anatomía coronaria proximal y el derrame pericárdico. Los aneurismas coronarios, acorde a los criterios del Ministerio de Salud Japonés, pueden clasificarse según su tamaño en pequeños, si miden < 5 mm de diámetro interno; medianos, entre 5 y 8 mm de diámetro interno; y gigantes, si su diámetro interno es > 8 mm. Aproximadamente 50% de los aneurismas coronarios

en la enfermedad de Kawasaki muestra tendencia a involucrar en un lapso variable. En México, Vargas Barrón y cols. publicaron el primer caso diagnosticado por ecocardiograma Doppler en un niño.<sup>1,6-8</sup>

La ecocardiografía es una modalidad de representación excelente para evaluar alteraciones cardíacas que incluyen: dimensiones de arterias coronarias, formación de fístulas de arterias coronarias, dilatación y/o aneurismas coronarios, la función miocárdica (incluyendo infarto al miocardio), regurgitación de válvula(s) y efusión pericárdica. Su ventaja principal es que se trata de un procedimiento no invasivo y, en manos con experiencia, tiene una alta sensibilidad y la precisión para detectar dilatación en las arterias de la coronaria proximal. No obstante, una desventaja no relativa es que se requiere sedar a los niños pequeños para lograr imágenes óptimas. Sin embargo, si el diagnóstico está claro, el tratamiento para EK no debe posponerse hasta esperar a programar u obtener los resultados de la ecocardiografía. La ecocardiografía de dos dimensiones deberá realizarse con la sonda de la frecuencia más alta disponible para producir imágenes de alta resolución. Las vistas o ventanas estándar en la ecocardiografía cardíaca incluyen: paraesternal, apical, subcostal y ventanas de la muesca de supraesternal. Los pacientes con EK definida o sospechada deberán someterse a la evaluación de cada arteria coronaria, incluyendo la arteria coronaria principal izquierda (ACPI), la arteria descendente anterior izquierda (ADAI), la arteria coronaria circunfleja izquierda (ACCI), la arteria coronaria derecha (ACD) y la arteria coronaria posterior descendente (ACPD). La arteria DAI y la ACD son las más comúnmente afectadas por aneurismas coronarios. Por lo tanto, las arterias coronarias deben evaluarse de acuerdo con su tamaño y apariencia. Respecto al tamaño de una arteria, ésta debe medirse del borde interno al borde externo, evitando áreas de bifurcación que pueden tener que ver con áreas de dilatación natural. De hecho, acorde a los criterios del Ministerio de Salud Japonés, clasifican el tamaño de

las arterias coronarias según la edad: en niños < cinco años si el diámetro del lumen interno es >3 mm se considera como anormal y en niños > cinco años si el diámetro del lumen interno es >4 mm igual debe ser considerado como anormal. Además, los segmentos de la arteria que son  $\geq 1.5$  mm más grandes que la sección contigua y los segmentos con un lumen coronario irregular también se consideran anormales. Dado que las dimensiones de la arteria coronaria cambian con la talla del niño, el área de la superficie corporal debe ajustarse a las dimensiones de las coronarias (*score Z*), también debe obtenerse para la arteria proximal DAI y la ACD. Las otras arterias no tienen establecido un *score Z* y, como tales, se emplean para los segmentos aneurismáticos, según los criterios del Ministerio de Salud Japonés, en pequeños, medianos y gigantes. Con base en esto, la ecocardiografía se considera positiva cuando: el resultado *score Z* del diámetro de la ACD o de la arteria coronaria proximal descendente anterior izquierda (ACPDAl) sea o no  $\geq 2.5$  mm o también cuando se presenten otras tres características sugestivas, como resplandor perivascular, pérdida del afilamiento (adelgazamiento vascular), disminución de la función ventricular izquierda, derrame pericárdico, regurgitación mitral o *score Z* para el diámetro de la ACPDAI o ACD de 2.0 a 2.5 mm.<sup>8-10</sup>

Si bien es cierto que la epidemiología de la EK, al igual que sus complicaciones y presentaciones no comunes, está bien descrita y se conoce en Japón, así como en otros países de Asia, Europa, Australia y en algunos países de Norte América, también es cierto que, dado que la enfermedad no es de declaración obligatoria, en los países de Latinoamérica se desconoce hasta el día de hoy qué pasa exactamente con la morbimortalidad de Kawasaki en nuestros niños, sobre todo la asociada a complicaciones cardiovasculares. En nuestro país, los estudios han señalado en sus reportes de casos pocos datos al respecto. Un ejemplo es la serie de ocho casos de Moisés Frenkel Salamón en 2004, que describe, dentro de sus datos ecocardiográficos, dos pacientes con derrame pericárdico mínimo y un paciente para cada una de ectasia de la coronaria descendente anterior, ectasia de la coronaria izquierda, ectasia de la coronaria derecha, insuficiencia tricúspide, dilatación de cavidades izquierdas e insuficiencia aórtica mínima. En 2007, Sotelo y cols. señalaron, de 20 casos analizados, sólo seis pacientes con dilatación coronaria: cinco de ellos de la coronaria izquierda y uno de la coronaria derecha, las dilataciones variaron entre 4-6 mm; sin embargo, no especificaron en cuáles casos. También reportaron dos casos para cada uno

de insuficiencia aórtica e insuficiencia mitral y un caso de cada uno de miocarditis, derrame pericárdico y disquinesia de ventrículo izquierdo. En 2009, Quezada-Chavarría y cols., de 17 pacientes analizados, sólo en cuatro encontraron alteraciones ecocardiográficas, tres casos con dilatación de arteria coronaria derecha, en dos de ellos, la ACD medía 6 mm y en el otro 3 mm, y el otro caso con dilatación de 3 mm de la coronaria izquierda. También en 2009, Mariana Gil Veloz y cols. ya habían reportado una serie de 22 casos dirigida a complicaciones cardiovasculares, refiriendo que, en 10 pacientes que recibieron GGIV en forma adecuada, seis no presentaron ninguna alteración coronaria, tres tuvieron dilatación de las arterias coronarias y uno desarrolló aneurisma en la fase aguda. En otros ocho pacientes que recibieron la GGIV después del día 10 de evolución, dos sin ninguna alteración, cuatro con dilatación de las arterias coronarias, de los cuales un caso fue persistente y dos pacientes desarrollaron aneurismas y en uno de ellos persistieron. En cuatro niños restantes de los 22 no se administró GGIV, uno tuvo dilatación coronaria y dos desarrollaron aneurismas que fueron persistentes en el seguimiento. En este estudio, se resalta el hecho de que hubo tres casos con aneurismas gigantes. En 2011, Morales-Quispe y cols. reportaron la última serie también dirigida a complicaciones cardiacas, se analizaron 11 casos, de los cuales en dos no se administró IGIV, uno desarrolló aneurisma de la coronaria izquierda y otro aneurisma de la arteria axilar y ocho pacientes mostraron ectasia coronaria.<sup>11-15</sup> Debido a que los estudios reportados son pocos y no muy descriptivos, el propósito de la red de vigilancia de Kawasaki en México consideró importante hacer este estudio del impacto en cuanto a la carga de la enfermedad con respecto a complicaciones cardiovasculares o su morbimortalidad asociada, con el objetivo de contribuir a un mejor entendimiento de su epidemiología en niños mexicanos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 182 pacientes de forma retrospectiva, de los cuales se eliminaron tres por no contar con ecocardiograma, quedando 179 casos que sí cumplieron con la definición de enfermedad de Kawasaki. Lo anterior se realizó de forma retrospectiva de enero de 2008 a diciembre de 2012 en nueve hospitales de la República Mexicana que integran la RED: Hospital Infantil de México «Federico Gómez» (HIMFG), el Departamento de Medicina de Universidad Sonora, el Hospital del Niño y la Mujer de San Luis Potosí, el Hospital General

de Occidente, Guadalajara Jalisco, el Hospital de Xalapa, Veracruz, el Centro Médico Puerta de Hierro, Zapopan, Jalisco, el Hospital de Especialidades Del Niño y la Mujer de Querétaro, el Hospital Centenario «Miguel Hidalgo» de Aguascalientes y MEDICA KIDS Pediatría privada de Puebla). Todos los casos se analizaron con criterios de inclusión de enfermedad de Kawasaki conforme a los criterios de la *American Heart Association* y los señalados por el Ministerio de Salud Japonés.<sup>1,8</sup> Los datos obtenidos por este equipo multidisciplinario para este estudio fueron: edad, sexo, año del diagnóstico, si correspondió a completo o incompleto acorde a los criterios por definición y que todos o en su mayoría tuviesen estudio ecocardiográfico, así como seguimiento ecocardiográfico por igual, con el objetivo de observar si hubo o no alteraciones cardíacas durante la fase aguda, así como posterior al tratamiento instituido y cuál fue la evolución en cuanto a seguimiento de las complicaciones cardíacas.

### Análisis estadístico

Se llevó a cabo un estudio de tipo retrospectivo y observacional mediante un análisis descriptivo de frecuencias simples y acumuladas, así como proporciones de eventos asociados con alteraciones cardíacas en pacientes con enfermedad de Kawasaki en un periodo de cinco años en nueve hospitales participantes.

## RESULTADOS

Del total de los pacientes captados con alteraciones cardíacas asociadas a la enfermedad de Kawasaki, se observó que el mayor número de casos correspondió

al HIMFG con 27 casos, seguido del Hospital Centenario «Miguel Hidalgo» de Aguascalientes con 19 casos y en tercer lugar el CMN «La Raza» del IMSS con 15 casos; el hospital de San Luis Potosí con nueve, el de Sonora con ocho, el hospital de Guadalajara con cuatro casos y Puebla y Querétaro con dos pacientes cada uno. Sólo en el hospital de Xalapa para este análisis no se encontraron pacientes con algún tipo de alteración cardíaca. En total, de los 179 pacientes captados en los nueve hospitales participantes, se encontraron 86 con manifestaciones cardíacas versus coronarias. En cuanto al sexo, predominó el masculino con 56 casos (65%) sobre el femenino, éste con 30 casos (35%). El rango de edad varió de cinco a 213 meses, con una media o promedio de 31.09 meses y una mediana de 23 meses. En relación con el cuadro de Kawasaki que presentaron estos pacientes, el mayor porcentaje correspondió al clásico con 59 casos (68.6%) y al no clásico con 27 casos (31.4%). Respecto a su asociación epidemiológica estacional, en la época de invierno y primavera se registró el mayor número de casos, 25 (29%) y 23 (26.7%), respectivamente, seguida de la época de verano y otoño con 20 (23.2%) y 18 (21%) para cada época. En el *cuadro I* se muestra la asociación epidemiológica (acorde a la distribución por años analizados) y demográfica de los pacientes con enfermedad de Kawasaki que cursaron con alguna afección cardíaca.

Según las complicaciones cardíacas en esta serie, se dividieron en dos: las propias o comunes y más graves de la enfermedad, que son los aneurismas, vs. ectasias coronarias y las relacionadas con daños sistémicos o estructurales de la bomba cardíaca (complicaciones no coronarias). Conjuntando ambas, cabe señalar que varios pacientes presentaron de una a siete de

**Cuadro I.** Asociación epidemio-demográfica de la enfermedad de Kawasaki en el periodo de estudio: 2008-2012.

| Estaciones del año | Completo | Incompleto | Total general | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | Total general |
|--------------------|----------|------------|---------------|------|------|------|------|------|---------------|
| Invierno           | 17       | 8          | 25            | 6    | 9    | 7    | 2    | 1    | 25            |
| Femenino           | 7        | 2          | 9             | 1    | 3    | 3    | 1    | 1    | 9             |
| Masculino          | 10       | 6          | 16            | 5    | 6    | 4    | 1    |      | 16            |
| Otoño              | 13       | 5          | 18            | 5    | 3    | 5    | 3    | 2    | 18            |
| Femenino           | 6        | 3          | 9             | 4    | 1    | 2    | 1    | 1    | 9             |
| Masculino          | 7        | 2          | 9             | 1    | 2    | 3    | 2    | 1    | 9             |
| Primavera          | 18       | 5          | 23            | 4    | 2    | 7    | 6    | 4    | 23            |
| Femenino           | 5        | 2          | 7             | 1    | 1    | 5    | 1    |      | 7             |
| Masculino          | 13       | 3          | 16            | 3    | 1    | 2    | 5    | 4    | 16            |
| Verano             | 11       | 9          | 20            | 4    | 2    | 6    | 5    | 3    | 20            |
| Femenino           | 2        | 3          | 5             | 1    |      | 2    | 1    | 1    | 5             |
| Masculino          | 9        | 6          | 15            | 3    | 2    | 4    | 4    | 2    | 15            |
| Total              | 59       | 27         | 86            | 19   | 16   | 25   | 16   | 10   | 86            |

las complicaciones señaladas durante el desarrollo de la enfermedad, pero para los fines de esta revisión se abordarán como complicaciones las coronarias y no coronarias. Dentro de las primeras sobresalieron los eventos de ectasia coronaria, siendo en total 82 (95.3%) eventos registrados, resaltando 52 (60.4%) pacientes con ectasia coronaria izquierda versus 30 (34.8%) con ectasia coronaria derecha. Las lesiones aneurismáticas se observaron en 75 pacientes (87.2%), destacando el aneurisma de coronaria derecha en 40 casos (46.5%) y 35 casos (40.7%) que presentaron aneurisma de coronaria izquierda. Al respecto, hubo dos pacientes cuyo dato de aneurisma fue desconocido. Desafortunadamente, en este estudio retrospectivo no se tomó en cuenta el tamaño de las coronarias, por lo que no fue posible analizar cuántos de estos pacientes tuvieron alguna de las variables de clasificación según su tamaño. En el *cuadro II* se muestra la relación en cuanto al número de complicaciones coronarias y su morbilidad en relación con el predominio del sexo y cuadro de Kawasaki que presentó el paciente.

Respecto de las lesiones no cardiacas, se registró un total de 56 eventos (65.11%), sobresaliendo la presencia de derrame pericárdico en 19 (22%) pacientes; hubo 15 (17.4%) con insuficiencia valvular (cualquier válvula), hipertensión 15 (17.4%) pacientes y sólo ocho (9.3%) con dilatación ventricular (cinco de ventrículo izquierdo y tres de ventrículo derecho). En 15 pacientes no se registró el dato de curso o no con hipertensión y 33 pacientes cursaron sin ninguna complicación no coronaria.

En el *cuadro III* se muestra el número de complicaciones no coronarias o complicaciones estructurales y/o de bomba, con énfasis en su morbilidad en cuanto a tipo de enfermedad de Kawasaki y presentación por sexo del paciente.

Con base en los lineamientos de manejo de enfermedad de Kawasaki, todos los pacientes analizados en esta serie recibieron tanto IGIV como ácido acetilsalicílico. Se llevó a cabo un seguimiento ecocardiográfico durante el tiempo que estuvieron hospitalizados, así como por la consulta de cardio-

**Cuadro II.** Complicaciones coronarias y su asociación acorde al sexo y tipo de cuadro de Kawasaki.

| Tipo de Kawasaki y sexo | Aneurisma coronario derecho |    |               | Aneurisma coronario izquierdo |           |               |               | Ectasia coronaria derecha |    |               | Ectasia coronaria izquierda |    |               |
|-------------------------|-----------------------------|----|---------------|-------------------------------|-----------|---------------|---------------|---------------------------|----|---------------|-----------------------------|----|---------------|
|                         | No                          | Sí | Total general | No                            | Sin datos |               | Total general | No                        | Sí | Total general | No                          | Sí | Total general |
|                         |                             |    |               |                               | Sí        | Total general |               |                           |    |               |                             |    |               |
| Completo                | 34                          | 25 | 59            | 36                            | 21        | 2             | 59            | 34                        | 25 | 59            | 28                          | 31 | 59            |
| Femenino                | 15                          | 5  | 20            | 13                            | 7         |               | 20            | 11                        | 9  | 20            | 10                          | 10 | 20            |
| Masculino               | 19                          | 20 | 39            | 23                            | 14        | 2             | 39            | 23                        | 16 | 39            | 18                          | 21 | 39            |
| Incompleto              | 12                          | 15 | 27            | 13                            | 14        |               | 27            | 22                        | 5  | 27            | 6                           | 21 | 27            |
| Femenino                | 4                           | 6  | 10            | 5                             | 5         |               | 10            | 8                         | 2  | 10            | 3                           | 7  | 10            |
| Masculino               | 8                           | 9  | 17            | 8                             | 9         |               | 17            | 14                        | 3  | 17            | 3                           | 14 | 17            |
| Total                   | 46                          | 40 | 86            | 49                            | 35        | 2             | 86            | 56                        | 30 | 86            | 34                          | 52 | 86            |

**Cuadro III.** Complicaciones cardiacas no coronarias y su asociación en cuanto a sexo y tipo de cuadro de Kawasaki.

| Tipo de Kawasaki y sexo | Hipertensión |           |               | Dilatación ventricular |           |               | Insuficiencia valvular |           |               | Derrame pericárdico |           |               |    |
|-------------------------|--------------|-----------|---------------|------------------------|-----------|---------------|------------------------|-----------|---------------|---------------------|-----------|---------------|----|
|                         | No           | Sin datos |               | No                     | Sin datos |               | No                     | Sin datos |               | No                  | Sin datos |               |    |
|                         |              | Sí        | Total general |                        | Sí        | Total general |                        | Sí        | Total general |                     | Sí        | Total general |    |
| Completo                | 46           |           | 13            | 59                     | 53        | 6             | 59                     | 48        | 11            | 59                  | 45        | 14            | 59 |
| Femenino                | 15           |           | 5             | 20                     | 19        | 1             | 20                     | 16        | 4             | 20                  | 14        | 6             | 20 |
| Masculino               | 31           |           | 8             | 39                     | 34        | 5             | 39                     | 32        | 7             | 39                  | 31        | 8             | 39 |
| Incompleto              | 11           | 15        | 1             | 27                     | 25        | 2             | 27                     | 23        | 4             | 27                  | 22        | 5             | 27 |
| Femenino                | 5            | 5         |               | 10                     | 10        |               | 10                     | 9         | 1             | 10                  | 8         | 2             | 10 |
| Masculino               | 6            | 10        | 1             | 17                     | 15        | 2             | 17                     | 14        | 3             | 17                  | 14        | 3             | 17 |
| Total                   | 57           | 15        | 14            | 86                     | 78        | 8             | 86                     | 71        | 15            | 86                  | 67        | 19            | 86 |



logía, completando un seguimiento al corte de este análisis de dos años y medio.

Durante esta etapa de seguimiento no pudimos obtener resultados en 35 pacientes (40.6%); no obstante, en los otros 51 (59.3%) observados se detectó que en seis pacientes el ecocardiograma siempre fue normal desde su ingreso hasta su egreso del hospital. En ocho pacientes se desconoce en qué momento se normalizó; en 13 pacientes fue normal entre la primera y cuarta semana; en otros seis entre la quinta y decimosegunda semana. De los pacientes que requirieron seguimiento por más de cuatro meses, uno de ellos mostró ecocardiograma normal entre la decimotercera y vigesimocuarta semana; dos pacientes entre el sexto y noveno mes; uno más entre el décimo mes y los dos años, y, finalmente, en 14 pacientes el ecocardiograma persistió con alguna alteración coronaria al trigésimo mes de seguimiento (Cuadro IV).

En cuanto al tipo de enfermedad de Kawasaki y la evolución de las lesiones coronarias, se observó que hubo más pacientes que presentaron el cuadro clásico (59 [68.6%]) a diferencia de los que cursaron con un cuadro no clásico o incompleto (27 [31.3%]) (Cuadro V).

## Análisis

En esta revisión se observó que, dentro de las alteraciones coronarias, predominó el desarrollo de ectasias, las cuales al analizarlas en conjunto se presentaron en 82 pacientes (95.3%), y que los aneurismas, por igual analizados en conjunto, se registraron tan sólo en 75 casos (87.2%), lo cual concuerda con lo descrito en la literatura en cuanto a que en la enfermedad de Kawasaki el desarrollo de ectasia coronaria es la complicación más frecuente de daño cardíaco.<sup>1</sup> Con respecto a las complicaciones no coronarias, encontramos que en esta serie predominó el derrame pericárdico, mismo que se registró en 19 pacientes (22%), seguido de insuficiencia valvular en 15 pacientes (17.4%). Lo anterior se traduce en que seguramente, como se describe en la literatura, los pacientes que mostraron derrame pericárdico cursaron con pericarditis, conociéndose que esta asociación se presenta hasta en 25% de los casos en la etapa aguda.<sup>16</sup> En lo que se refiere a la valvulitis que aparece como una insuficiencia valvular de cualquiera de las cuatro válvulas en fase aguda y que se presenta hasta en 2% de los casos, en nuestra revisión ocupó el segundo lugar. Se sabe que esta afección puede resolver al término de la fase aguda o progresar y requerir cambio valvular a largo plazo.<sup>17,18</sup> Afortunadamente, en nuestros pacientes, durante el seguimiento cardiológico, no se registró evolución del daño valvular. Las otras dos alteraciones no coronarias encontradas en nuestros pacientes fueron la hipertensión arterial y la dilatación ventricular, vistas en 14 (16.2%) y ocho (9.3%) pacientes, respectivamente. Como se sabe, estas situaciones surgen igualmente en la etapa aguda de la enfermedad y pueden ser manifestaciones indirectas de miocarditis, que, acorde con la literatura, se presenta en 50% de los casos, siendo el evento de hipertensión que por lo regular se correlaciona con insuficiencia cardíaca y como compensación de una sobrecarga cardíaca, lo cual se evidencia mediante la

**Cuadro IV.** Evolución ecocardiográfica de lesiones coronarias durante el seguimiento por dos años y medio.

| Seguimiento ecocardiográfico por dos años y medio |    | %    |
|---|----|------|
| Sin datos   | 35 | 40.7 |
| Siempre normal                                    | 6  | 7    |
| Se normalizó (?)                                  | 8  | 9.3  |
| Normal entre la 1ª y 4ª semana                    | 13 | 15   |
| Normal entre la 5ª y 12ª semana                   | 6  | 7    |
| Normal entre la 13ª y 24ª semana                  | 1  | 1.1  |
| Normal entre el 6º y 9º mes                       | 2  | 2.3  |
| Normal entre el 10º mes-dos años                  | 1  | 1.1  |
| Persiste alterado a 30 meses                      | 14 | 16   |
| Total general                                     | 86 | 100  |

**Cuadro V.** Evolución de las lesiones coronarias durante seguimiento ecocardiográfico por dos años y medio según el tipo de Kawasaki.

| Evolución ecocardiográfica según tipo de Kawasaki | Sin datos | Siempre normal | Normal | Entre la 1ª y 4ª semana | Normal entre la 5ª y 12ª semana | Normal entre la 13ª y 24ª semana | Normal entre el 6º y 9º mes | Normal entre el 10º mes-dos años | Persiste alterado a 30 meses | Total general |
|---|-----------|----------------|--------|-------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------|
| Completo  | 18        | 4              | 8      | 9                       | 6                               | 1                                | 2                           | 1                                | 10                           | 59            |
| Incompleto  | 17        | 2              |        | 4                       |                                 |                                  |                             |                                  | 4                            | 27            |
| Total general                                     | 35        | 6              | 8      | 13                      | 6                               | 1                                | 2                           | 1                                | 14                           | 86            |

toma de un ECG (electrocardiograma). La dilatación ventricular se ve favorecida por la inflamación del músculo cardiaco que, de alguna manera, puede verse igual en el ECG o el mismo ecocardiograma (ECO) puede detectarlo mejor. Como tal, la literatura describe que el ECG puede mostrar una correlación significativa con daño miocárdico o estructural hasta en 18.2% de los casos.<sup>19-21</sup> Afortunadamente, en la mayoría de los niños, los problemas cardiacos de esta índole desaparecen después de cinco a seis semanas y no dejan secuelas duraderas. Considerando lo descrito, puede decirse que 25.5% de los pacientes tuvieron manifestaciones indirectas de miocarditis.

Al hacer una evaluación del total de pacientes incluidos en este análisis retrospectivo, que fueron 179, es posible inferir que, si bien es cierto que las complicaciones cardiacas tanto coronarias como no coronarias son exclusivas, las primeras son de la fase subaguda y las segundas de la fase aguda de la enfermedad y que iniciar tratamiento oportuno y dirigido favorece una evolución satisfactoria del paciente con enfermedad de Kawasaki. En nuestros pacientes, la respuesta fue tal cual, por ejemplo, en el caso de los pacientes que desarrollaron pericarditis (derrame pericárdico) y valvulitis (insuficiencia valvular) que por lo regular ambos eventos responden bien a la administración de gammaglobulina intravenosa (IGIV).<sup>16</sup> En el seguimiento de nuestros casos, éstas y las otras complicaciones no coronarias resolvieron de forma satisfactoria la administración de la IGIV y el AAS, a pesar de que en algunos casos el manejo con IGIV y AAS se inició entre el séptimo y décimo día de iniciado el cuadro.

Por lo tanto, de éstos, puede considerarse que el diagnóstico y tratamiento adecuado coadyuvó a 86 pacientes, aunque ninguno quedó libre de presentar una o más (hasta siete) lesiones, en seis de ellos no se registró ninguna afección coronaria y en 33 ninguna afección no coronaria. De cierta manera, los que presentaron manifestaciones estructurales o de bomba resolvieron acorde a lo señalado en la literatura y, en quienes desarrollaron manifestaciones coronarias, éstas desaparecieron en 28 pacientes al cabo de los primeros seis meses, en dos al noveno mes y en uno a los dos años. Sin embargo, 14 pacientes mostraron daños coronarios incluso a los dos años y medio (*Cuadro IV*), similar a lo que se refiere en el curso de la enfermedad; es decir, dependiendo del tamaño, los aneurismas y las ectasias coronarias llegan a resolverse o entran en regresión hasta poco después de dos años de la enfermedad.<sup>19,22</sup>

## DISCUSIÓN

Las complicaciones cardiacas que se presentan en la enfermedad de Kawasaki la han convertido actualmente en la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en pediatría. Ciertamente es un padecimiento sistémico que afecta principalmente todo el aparato cardiovascular desde el endocardio, miocardio, pericardio, valvulas cardiacas, sistema eléctrico cardiaco (taquicardia sinusal, ventricular, supraventricular y bloqueos del nodo AV), pero sobre todo a las arterias coronarias. Recordemos que casi en su mayoría se presentan en la fase aguda de la enfermedad, incluyendo la arteritis, la cual da pie a la formación de ectasias y/o aneurismas en la fase subaguda. Si bien es cierto que la afección al aparato cardiovascular es lo que mayor daño causa durante la misma enfermedad y en años posteriores, según se haya presentado y progresado la afección, puede propiciar el desarrollo de isquemia miocárdica o infarto agudo al miocardio. También es cierto que el pronóstico de pacientes con enfermedad coronaria depende de la severidad, dado que 50% de aneurismas coronarios resuelve en uno a dos años (observado por seguimiento con ECG), pero, si se produjo un aneurisma gigante, es poco factible que resuelvan; en cambio, es más común que causen trombosis o estenosis,<sup>21,22</sup> incluso pueden desarrollarse aneurismas a otro nivel distinto del corazón (aneurismas no coronarios [axilar, en iliacas, subclavios, entre otros]). Por tal motivo, es importante enfatizar que el tratamiento oportuno está enfocado en evitar las lesiones coronarias, disminuyendo la inflamación y previniendo la trombosis; igualmente está dirigido a prevenir la aparición de isquemia e infarto miocárdico a largo plazo. Por ello, para propósitos de este artículo, las complicaciones cardiacas se dividieron en propiamente coronarias (ectasias y aneurismas) y cardiovasculares o sistémicas y estructurales o no coronarias (hipertensión, miocarditis, dilatación ventricular, pericarditis, derrame pericárdico, insuficiencia valvular, valvulitis, fibrosis miocárdica, entre otras), mismas que, si nos basamos en la literatura, de 15 a 25% desarrollan aneurismas si no son tratadas oportunamente. En nuestra serie analizada de 86/179 pacientes en total, 75 (41.8%) de ellos en conjunto cursaron con algún tipo de aneurisma coronario, lo que nos indica que aparentemente estamos por arriba de lo señalado en reportes anglosajones, quizás debido al tiempo en que se realizó el diagnóstico de Kawasaki y se inició el manejo con IGIV y AAS (7-10 días). No obstante, respecto a las complicaciones no coronarias, dado que los reportes en la literatura

son variables, dependiendo de la serie analizada, al evaluar las nuestras, si bien puede decirse que son similares en cuanto a presentación, son distintas con respecto a la frecuencia, ya que en nuestros pacientes las encontramos por debajo de los reportes descritos en la literatura, salvo la valvulitis, que en nuestro análisis fue la alteración que estuvo muy por arriba de lo señalado en otros reportes (17.4% versus 2%).<sup>17</sup>

## CONCLUSIONES

La importancia de las manifestaciones cardiovasculares, que en realidad son complicaciones dentro de la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, radica en que representan la causa principal de morbimortalidad en la fase aguda de la enfermedad, al igual que las que se presentan en la fase subaguda y que, dependiendo del daño estructural o inflamatorio, son la causa incluso de mortalidad asociada a postenfermedad a largo plazo, razón por la cual el ecocardiograma y electrocardiograma son herramientas esenciales para el diagnóstico temprano y oportuno ante la sospecha de enfermedad de Kawasaki.

## Agradecimientos

Se agradece a laboratorios Octapharma por el apoyo de convocatoria para reunir a los integrantes del grupo RED de Vigilancia de Kawasaki en México.

## REFERENCIAS

- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LI Y, Burns JC et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation*. 2004; 110 (17): 2747-2771.
- Rodríguez HR, Carbajal RL, Zarco RJ, Barrios FR. Síndrome de Kawasaki. Paciente de menor edad reportado en la casuística del Hospital Infantil de México Federico Gómez y revisión de la literatura. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2002; 59 (12): 430-435.
- Saulsbury F. Kawasaki syndrome. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and practice of infectious disease*. 6th ed. Ed. New York: Churchill Livingstone; 2005. pp. 2983-6.
- Falcini F. Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18 (1): 33-38.
- Díaz RA, Aránguiz E, Pedemonte O, Silva D, Villablanca S, Torres H y cols. Enfermedad coronaria aneurismática severa en un adolescente con angina de esfuerzo secundaria a enfermedad de Kawasaki no diagnosticada previamente. *Rev Méd Chile*. 2007; 135 (9): 1182-1185.
- Falcini F, Ozen S, Magni-Manzoni S, Candelli M, Ricci L, Martini G, et al. Discrimination between incomplete and atypical Kawasaki syndrome versus other febrile diseases in childhood: results from an international registry-based study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30: 799-804.
- Vargas-Barrón J, Andrade-Freire A, Attie F. Diagnóstico con ecocardiografía bidimensional y Doppler de aneurisma coronario en un niño mexicano con enfermedad de Kawasaki. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1988; 58 (3): 227-229.
- Beth MF, Newburger JW. Kawasaki disease. *Pediatrics in review*. 2013; 34 (4): 151.
- Huo Ho.Ch, Yang KD, Chang WC, Ger LP, Hsieh KS. Kawasaki disease: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol*. 2012; 53 (1): 4-11.
- Heuclin T, Dubos F, Hue V, Godart F, Francart C, Vincent P et al. Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography. *J Pediatr*. 2009; 155 (5): 695-699.
- Frenkel SM, Ocaña GL, Bautista SA, Cortina MR, Cortina JW. Enfermedad de Kawasaki: experiencia con ocho casos del Centro Médico ABC. *Anal Med Hosp ABC*. 2004; 49(2):66-72.
- Sotelo N, González LA. Kawasaki disease: a rare pediatric pathology in Mexico. Twenty cases report from the Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex*. 2007; 77(4): 299-307.
- Quezada-Chavarría G, Ramírez-Serrallonga R, Quezada-Cuevas SE, Salazar-Salas J, Fernández-Gómez I, Esparza-Pérez RI. Enfermedad de Kawasaki: análisis de 17 casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2009; 47 (1): 61-64.
- Gil MV, Flores EM, Beirana LG, Miranda MG, Huerta GC, Solórzano FS. Enfermedad de Kawasaki: comportamiento clínico y complicaciones cardiovasculares en niños atendidos en un hospital de tercer nivel. *Arch Cardiol Mex*. 2009; 79 (1): 11-17.
- Morales-Quipe JA, Espinoza-Zavaleta N, Caballero-caballero R, García-López JJ, Rodríguez-Quezada JM, Betáncos-Rodríguez L. Enfermedad de Kawasaki: evolución y complicaciones cardiovasculares en niños. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011; 49 (3): 295-300.
- Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11 (3): 405-414.
- McCordle BW. Long-term management of Kawasaki disease. implication for the adult patient. *Pediatr Neonatol*. 2013; 20: 1-10.
- Fukunaga S, Egashira A, Arinaga K, Akasu I, Kai E, Higashi T et al. Aortic valve replacement for aortic regurgitation due to Kawasaki disease: report of two cases. *J Heart Valve Dis*. 1996; 5 (2): 231-234.
- Enfermedad de Kawasaki. Texas Heart Institute. Octubre 2015. [www.texasheart.org/HIC/Topics\\_Esp/Cond/kawasaki\\_disease\\_sp.cfm](http://www.texasheart.org/HIC/Topics_Esp/Cond/kawasaki_disease_sp.cfm)
- Kuramochi Y, Takechi N, Ohkubo T, Ogawa S. Longitudinal estimation of signal-averaged electrocardiograms in patients With Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2002; 44: 12-17.
- Harada M, Yokouchi Y, Oharaseki T, Matsui K, Tobayama H, Tanaka N et al. Histopathological characteristics of myocarditis in acute-phase Kawasaki disease. *Histopathology*. 2012; 61: 1156-1167.
- Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long Term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: Vascular wall morphology and function. *Heart*. 2000; 83: 307-311.

### Correspondencia:

José de Jesús Coria Lorenzo

Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

Dr. Márquez Núm. 162,

Col. Doctores, 06720, Ciudad de México.

Tel. 5228 9917, ext. 2174

E-mail: jjcoril@yahoo.com

## Serie de casos de choque tóxico en un hospital de tercer nivel

Laura Angélica Rodríguez Dorantes,\* Perla Xóchitl Velázquez Durán,\* Valeria Gómez Toscano\*\*

\* Médico residente de la Subespecialidad de Infectología Pediátrica.

\*\* Médico adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

### RESUMEN

La varicela es una patología de curso por lo general benigno. Sin embargo, no está exenta de complicaciones, siendo en niños las más frecuentes a nivel de piel y tejidos blandos. La complicación más temida es el síndrome de choque tóxico, el cual se produce por una infección sobreagregada, ya sea por *S. pyogenes* o por *S. aureus*, y puede ser altamente fatal. Se presenta una serie de casos de choque tóxico en un periodo de 10 años en el Instituto Nacional de Pediatría, con la finalidad de conocer la epidemiología local y despertar el índice de sospecha en la población médica ante todo caso de varicela complicada.

**Palabras clave:** Choque tóxico, *S. pyogenes*, *S. aureus*, varicela.

### Toxic shock syndrome: series of cases in a third level hospital

#### ABSTRACT

*Chickenpox is usually a disease with a benign course. However, it is not free of complications, being in children the most frequent those that affect skin and soft tissues. The most feared complication is toxic shock syndrome, which is caused by a superinfection either by S. pyogenes or S. aureus, and can be highly fatal. We present a series of cases of toxic shock syndrome during a 10 -year-period in the National Institute of Pediatrics, in order to know the local epidemiology and raise the index of suspicion in the medical population in any case of complicated chickenpox.*

**Key words:** Toxic shock, *S. pyogenes*, *S. aureus*, chickenpox.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de choque tóxico es una entidad causada por superantígenos que pone en marcha una respuesta sistémica que determina sus características clínicas. Esto resulta en la activación masiva de células T y la respuesta descontrolada de inflamación que provoca fuga capilar.<sup>1,2</sup>

Los genes de las toxinas están presentes en *S. aureus* y *S. pyogenes*; sin embargo, se necesitan ciertas condiciones para que se manifieste; una de ellas es la edad, ya que los títulos protectores

incrementan con los años, por lo cual están en mayor riesgo los niños y adultos jóvenes.<sup>2</sup>

### SERIE DE CASOS

Se llevó a cabo una búsqueda en los expedientes del Instituto Nacional de Pediatría del periodo del 1 enero de 2007 al 31 de agosto de 2017 con diagnóstico probable o confirmado de choque tóxico. Se localizaron siete pacientes que cumplieron criterios (cinco de ellos también con varicela) con los siguientes hallazgos:

Como se muestra en el *cuadro 1*, la edad de presentación promedio fue de 4.8 años y la mayor parte de los casos ocurrió en el sexo masculino. La entidad se presentó generalmente en pacientes previamente sanos, independientemente del uso previo de antibióticos o no. Los focos infecciosos

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

fueron sobre todo a nivel de piel y tejidos blandos, pero también articular. La fiebre y la hipotensión se presentaron en todos los casos, pero otra complicación frecuente fue la coagulopatía (70%). En la mayoría de los pacientes (58%) no se obtuvo aislamiento y la causa más frecuente de choque tóxico fue la estreptocócica (Figura 1). El promedio de fiebre fue de cinco días antes del diagnóstico de síndrome de choque tóxico.

Como hallazgo en nuestro estudio, dos pacientes se identificaron años posteriores con alteraciones psiquiátricas, posiblemente en relación con el trastorno pediátrico neuropsiquiátrico autoinmune asociado a estreptococos (PANDAS).<sup>3</sup>

**Cuadro I.** Hallazgos clínico-epidemiológicos de los pacientes con choque tóxico probable o confirmado.

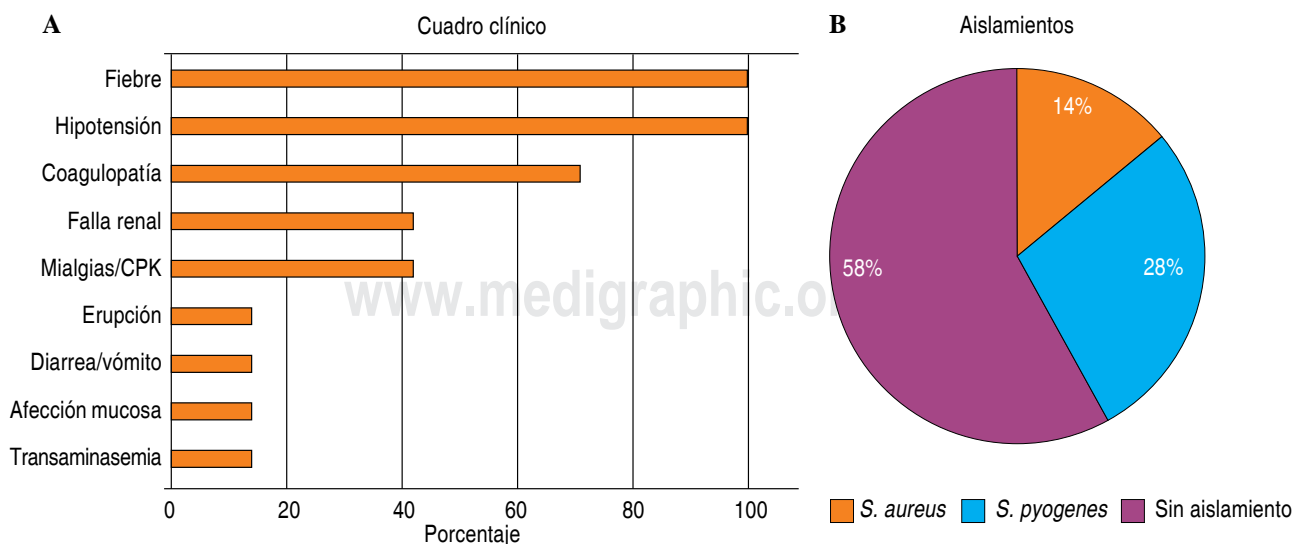
|  |  |
|--|--|
| Sexo   | Hombres 5 (71%); Mujeres 2 (29%)   |
| Edad   | de 2 a 11 años (4.8 años)  |
| Patología de base  | Sanos: 4 (57%)<br>Material de osteosíntesis: 1 (14%)<br>Leucemia aguda: 1 (14%)<br>Tronco arterioso: 1 (14%) |
| Intervalo de días entre el inicio de la fiebre y el diagnóstico de choque tóxico | de 3 a 11 días (5 días)  |
| Foco infeccioso  | 5 (71%) Piel y tejidos blandos<br>2 (29%) Articular  |
| Antibiótico previo   | Sí: 4 (57%)<br>No: 3 (42%)   |

## DISCUSIÓN

En comparación con la literatura internacional, Chen<sup>4</sup> analizó a pacientes con esta entidad en Australia en un periodo de 11 años y encontró 62 casos con este diagnóstico, de los cuales 43 fueron estafilocócicos y 19 estreptocócicos (contrario al presente análisis en el que se detectó el estreptocócico con mayor frecuencia). Chen reportó que la edad media para choque tóxico estafilocócico fue de 9.5 años, mientras que la del estreptocócico fue de cinco años y la coagulopatía también se presentó en un alto porcentaje (74%).

El síndrome de choque tóxico estreptocócico (STSS) es causado por cepas de *S. pyogenes* que producen toxinas. Es común que haya evidencia de una infección localizada de tejidos blandos asociada a dolor intenso, pero el choque tóxico estreptocócico puede ocurrir sin un foco identificable de infección o con focos tales como neumonía, con o sin empiema, osteomielitis, pioartrosis o endocarditis.

Por otro lado, se había propuesto un vínculo entre la infección por *Streptococcus pyogenes* y la aparición repentina de conductas obsesivo-compulsivas, anorexia nerviosa prepuberal o trastornos por tics (PANDAS); sin embargo, estudios prospectivos confiables no han demostrado que exista una relación específica entre estos trastornos y las infecciones por *S. pyogenes*, por lo que el hallazgo de los dos pacientes con posible PANDAS podría no tener relación con el antecedente de STSS.



**Figura 1.** A. Cuadro clínico y B. Aislamientos de los pacientes con choque tóxico probable o confirmado.

El síndrome de choque tóxico estafilocócico (TSS) es también una enfermedad mediada por toxinas, pero suele ser causado por cepas que producen la toxina 1 del TSS o posiblemente otras enterotoxinas estafilocócicas relacionadas. La toxina 1 de TSS actúa como un superantígeno que estimula la producción del factor de necrosis tumoral y otros mediadores que causan fuga capilar, lo que conduce a la hipotensión y falla multiorgánica. Los clones predominantes de *S. aureus* comunitarios resistentes a metilicina rara vez producen la toxina del TSS.

A continuación se exponen los criterios que se utilizan actualmente para cada uno de ellos:

#### Criterios clínicos de síndrome de choque tóxico estafilocócico (CDC)

##### Hallazgos clínicos:

- **Fiebre:** temperatura  $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$  ( $102.0^{\circ}\text{F}$ ).
- **Hipotensión:** sistólica  $\leq 90$  mmHg para adultos o  $<$  a la percentila 5 para niños menores de 16 años, caída ortostática de la presión diastólica de 15 mmHg o más al ponerse de pie desde posición sedente, síndrome ortostático o mareo ortostático.
- **Erupción:** eritrodermia macular difusa.
- **Descamación:** de una a dos semanas después del inicio de la enfermedad, especialmente palmas, plantas y dedos.
- **Involucramiento sistémico: tres o más de los siguientes.**
  - Gastrointestinal: vómito o diarrea al inicio de la enfermedad.
  - Muscular: mialgias severas o elevación de la creatinfosfokinasa  $>$  dos veces del límite normal.
  - De mucosas: hiperemia vaginal, orofaríngea o conjuntival.
  - Renal: concentración de BUN o creatinina  $>$  dos veces arriba del límite normal o sedimentación urinaria  $\geq$  cinco glóbulos blancos/HPF en ausencia de infección urinaria.
  - Hepático: bilirrubinemia o transaminasemia  $>$  dos veces arriba del límite normal.
  - Hematológico: plaquetas  $\leq 100,000/\text{mm}^3$ .
  - De sistema nervioso central: desorientación o alteración en la conciencia sin síntomas neurológicos focales en ausencia de fiebre o hipotensión.

##### Criterios de laboratorio:

##### Resultados negativos de los siguientes estudios, si se obtienen:

- Cultivo de LCR, garganta o sangre con algún otro patógeno (cultivos de sangre pueden ser positivos para *S. aureus*).
  - Test serológico negativo para fiebre de las montañas rocosas, leptospirosis o sarampión.
- 
- **Caso confirmado:** es el paciente que cumple con los criterios de laboratorio y los cinco hallazgos clínicos, incluyendo descamación,

salvo que muera antes de que ocurra la descamación.

- **Caso probable:** es el paciente que cumple con los criterios de laboratorio y en el cual hay presencia de cuatro de cinco hallazgos clínicos.

#### Síndrome de choque tóxico por estreptococo $\beta$ hemolítico del grupo A (SBHGA)<sup>5</sup>

I A. Aislamiento de SBHGA de sitio estéril (sangre, LCR, pleura, líquido peritoneal o biopsia de tejido) o

I B. de sitio no estéril (garganta, esputo, vagina, herida quirúrgica abierta o lesión cutánea superficial).

##### II A. Hipotensión

Sistólica  $\leq 90$  mmHg para adultos o  $<$  a la percentila 5 para niños.

##### II B. Dos o más de los siguientes:

Disfunción renal (en adultos, creatinina  $\geq 2$  mg/dL; en niños  $\geq$  dos veces arriba del límite normal para la edad; en pacientes que tengan daño renal previo  $\geq$  dos veces del basal).

Coagulopatía (trombocitopenia  $\leq 100,000/\text{mm}^3$  o CID).

Disfunción hepática (transaminasas o bilirrubinas  $\geq$  dos veces el límite normal; en pacientes con enfermedad hepática previa  $\geq$  dos veces de la basal).

Síndrome de dificultad respiratoria

Erupción macular generalizada; puede descamar.

Necrosis de tejidos blandos (fascitis necrosante, miositis o gangrena).

- Una enfermedad que cumpla con los criterios I A, II A y II B puede definirse como un caso confirmado.
- Diagnóstico probable puede hacerse si se cuenta con los criterios I B, II A y II B y no se encuentra otra etiología de la enfermedad.

Aunque clínicamente son indistinguibles en la mayoría de las ocasiones, el choque estreptocócico suele coincidir con bacteriemia, celulitis, fascitis necrosante o mionecrosis. El choque estafilocócico, por su parte, se caracteriza por una diarrea acuosa con vómitos, mialgias y eritrodermia generalizada.<sup>6</sup>

En un estudio de Reino Unido, las diferencias clínicas entre *S. aureus* y *S. pyogenes* que tuvieron relevancia estadística fueron la escala de Glasgow menor de 13 en 50% en el estreptocócico y 25% en el estafilocócico y la afectación de mucosas en 95% en el estafilocócico versus 31% en el estreptocócico.<sup>2</sup> Asimismo, se ha definido mayor mortalidad en infecciones invasivas estreptocócicas en comparación con las estafilocócicas (30-60% versus 5%).

Cabe recalcar que en la mayoría de los casos no se obtuvo aislamiento, lo cual no permitió la confirmación del síndrome de choque tóxico en aquellos casos que

es probable hayan sido clínicamente por *S. pyogenes*. En los casos igualmente sin aislamiento, pero clínicamente por *S. aureus*, no se realizó serología para fiebre de las montañas rocosas, leptospirosis ni sarampión (para descartar estas tres patologías y confirmar el TSS); sin embargo, en nuestro medio no se cuenta con la garrapata transmisora de la primera entidad y la segunda entidad es poco frecuente y, por último, gracias a la vacunación casi universal en nuestro país contra el sarampión, no se han detectado casos nativos del mismo en los últimos años.

La mayoría de los aspectos del manejo son iguales tanto para STSS como para TSS. Es fundamental la terapia hídrica agresiva, el control de la insuficiencia respiratoria y cardíaca y la desbridación quirúrgica oportuna de cualquier infección que lo requiera. La terapia antibiótica inicial debe incluir un betalactámico y un inhibidor de la síntesis de proteínas como la clindamicina. Se recomienda la adición de clindamicina a la penicilina (o ceftriaxona) para tratar las infecciones por *S. pyogenes* serias, puesto que la actividad antimicrobiana de la clindamicina no resulta afectada por el tamaño del inóculo (no tiene el efecto *Eagle* que se observa con los betalactámicos), tiene un efecto postantibiótico prolongado y actúa sobre las bacterias inhibiendo la síntesis de proteínas. Esta inhibición resulta en la supresión de la síntesis de M antifagocítica y las toxinas bacterianas del *S. pyogenes*. En el caso del TSS, el mejor tratamiento incluye un inhibidor bactericida de pared celular como un antibiótico antiestafilocócico resistente a betalactamasas (dicloxacilina) y el inhibidor de la síntesis de proteínas como la clindamicina.

## CONCLUSIÓN

La varicela continúa siendo en nuestro medio la causa principal de STSS y TSS, a pesar de ser una

enfermedad prevenible por vacunación. La vacuna contra varicela es, por tanto, la mejor herramienta para evitar sus complicaciones. Debe mantenerse un alto índice de sospecha de STSS o TSS (e iniciar tratamiento oportuno) ante un paciente con varicela (o con un factor predisponente) que presenta una infección sobreagregada de piel y tejidos blandos (o con menor frecuencia osteoarticular), ya que la evolución a la gravedad es por lo general inmediata y el pronóstico se empobrece una vez que el paciente está hipotenso.

## REFERENCIAS

1. Strom MA, Hsu DY, Silverberg JI. Prevalence, comorbidities and mortality of toxic shock syndrome in children and adults in the USA. *Microbiol Immunol*. 2017; 61 (11): 463-473.
2. Adalat S, Dawson T, Hackett SJ, Clark JE; In association with the British Paediatric Surveillance Unit. Toxic shock syndrome surveillance in UK children. *Arch Dis Child*. 2014; 99 (12): 1078-1082.
3. Macerollo A, Martino D. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an evolving concept. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013; 3. pii: tre-03-167-4158-7.
4. Chen KY, Cheung M, Burgner DP, Curtis N. Toxic shock syndrome in Australian children. *Arch Dis Child*. 2016; 101 (8): 736-740.
5. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. *JAMA*. 1993; 269 (3): 390-391.
6. Butragueño-Laiseca L, García-Morín M, Barredo-Valderrama E, Alcaraz-Romero AJ. Síndrome de choque tóxico en una unidad de cuidados intensivos pediátricos en los últimos 15 años. *An Pediatr*. 2017; 87 (2): 63-124.

### Correspondencia:

Valeria Gómez Toscano

Insurgentes Sur Núm. 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco,

Deleg. Coyoacán, 04530, Ciudad de México.

Tel: 10840900 ext. 1364 o 1367.

E-mail: valeria\_172884@yahoo.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

### SEGUNDO LUGAR

#### Perfil epidemiológico y carga de enfermedad por tosferina en Brasil de 2010 a 2015. Revisión sistemática

Nogueira-Castro de Barros Eliana,\* Aparecido-Nunes Altacilio,\*\* Lopes-de Abreu Ariane de Jesus,\*\*\* Emoingt-Furtado Bárbara,\* Tanaka Evely,\* Cintra Otavio,+ ACT-Cintra Monica,\*\* Barbosa-Coelho Eduardo\*\*

\*GSK, Río de Janeiro, RJ, Brazil, \*\*Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Brazil, \*\*\*Shift Gestão de Serviços, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, +Scientific Affairs and Public Health, GSK, Wavre, Belgium.

**Correspondencia:** Eliana Nogueira Castro de Barros.  
E-mail: eliana.x.de-barros@gsk.com

**Objetivo:** Describir tendencias epidemiológicas de morbilidad y mortalidad por tosferina en Brasil con series de tiempo entre 2010 y 2015; antes y después de introducir la inmunización materna (IM) con la vacuna contra tétanos, difteria y tosferina acelular (dTpa) en el Programa Nacional de Inmunización en 2014. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de estudios observacionales mediante búsqueda en PubMed y Lilacs, sin restricción de idioma (2010-2015), obteniendo 73 títulos. Se recabaron datos epidemiológicos de vigilancia, hospitalizaciones, mortalidad y cobertura vacunal (hasta 2016) de las bases de datos públicas brasileñas. **Resultados:** Los nueve artículos que cumplieron los criterios muestran una tendencia al aumento en la incidencia de tosferina, principalmente entre niños < un año. Los datos epidemiológicos mostraron aumento en la incidencia de tosferina a

través de los años (tasa de incidencia [TI] promedio 2.19/100,000 habitantes para todas las edades), con un nivel máximo en 2014 (TI: 4.03/100,000 habitantes para todas las edades), afectando principalmente a lactantes (TI 175.20/100,000 niños < un año en 2014) y con una disminución en 2015 (TI promedio 1.54/100,000 habitantes para todas las edades y una TI 64.93/100,000 niños < un año). Hubo 15,703 hospitalizaciones y 415 muertes relacionadas con tosferina durante este periodo y 97.6% de las muertes ocurrieron en niños < un año. La vacuna dTpa se implementó a nivel nacional en 2014. Desde entonces, la cobertura vacunal en mujeres embarazadas fue muy baja en todas las regiones (2014: 9.2%, 2015: 40.4% y 2016: 33.8%). **Conclusión:** La incidencia de la enfermedad por tosferina ha aumentado en Brasil entre 2010 y 2014, afectando principalmente a niños < un año. La implementación de IM con dTpa podría ser uno de los factores relacionados con la reducción de la morbilidad y la mortalidad por tosferina. Es probable que la mejora de la cobertura vacunal en mujeres embarazadas disminuya la carga de la enfermedad en Brasil.

### TERCER LUGAR

#### Carga de verrugas genitales en Perú, Argentina y Ecuador: un estudio observacional

Cashat Miguel,\* Brianna Lindsay,\*\* Garcia Patricia,\*\*\* Cárcamo Cesar,\*\*\* Tatti Silvio,+ Zambrano Hector,\*\* Altland Alexandra,\*\* Monsanto Homero\*\*\*

\*MSD, México City, México, \*\*Center for Observational and Real-World Evidence, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA, \*\*\*School of Public Health and Administration, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú, +University of Buenos Aires, Department of Obstetrics, Lower Genital Tract and Vaccination Division, Buenos Aires, Argentina, \*\* Luis Vernaza General Hospital, Guayaquil, Ecuador, \*\*\*



Merck Sharp & Dohme (IA) LLC, Carolina, Puerto Rico.

**Correspondencia:** Miguel Cashat.

E-mail: miguel\_cashat@merck.com

**Objetivos:** Estimar la carga de verrugas genitales (VG) dentro del sistema de salud y las prácticas habituales de manejo en Perú, Argentina y Ecuador.

**Tipo y diseño:** Estudio observacional, transversal y multicéntrico. **Métodos:** Se reclutó una muestra de 305 médicos de Argentina, Ecuador y Perú de las áreas de atención primaria (PC), ginecología, urología, dermatología, infectología, proctología y otras. Los médicos completaron un registro diario de todos los pacientes de entre 18 y 60 años de edad que se observaron durante más de 10 días en sus consultorios y una encuesta que recogía datos demográficos, diagnóstico, patrones de referencia, procedimientos realizados, duración estimada del tratamiento y visitas requeridas.

**Análisis estadístico:** Presentación de tasas de incidencia y prevalencia de VG durante el periodo de 10 días. **Resultados:** Se observó un total de 38,320 pacientes, 75% eran mujeres. Se reportaron 1,577 casos de VG, de los cuales 1,011 fueron casos nuevos, con una prevalencia en 10 días de 4.13% y una incidencia de 2.69%. La prevalencia de VG fue mayor en hombres (6.73%) que en mujeres (3.28%). La incidencia de VG fue mayor en hombres (4.21%) que en mujeres (2.19%). Ética: el estudio fue revisado y aprobado por los comités de ética de las instituciones/países participantes, incluyendo el uso de consentimiento informado por escrito.

**Conclusión:** Las VG representan una carga de salud sustancial en Argentina, Ecuador y Perú. Las estimaciones de prevalencia e incidencia variaron considerablemente según la especialidad del médico y el sexo del paciente. Se necesitan más estudios en América Latina para seguir comprendiendo y caracterizando la carga clínica, económica y humanística de las VG para evaluar la necesidad de implementar estrategias preventivas como la vacunación contra el VPH, la educación del paciente y su asesoramiento. Se atendieron 38,320 pacientes, 75% eran mujeres y 25% hombres. Se detectaron 1,577 casos de VG, de los cuales 1,019 fueron nuevos casos, 68% en mujeres y 32% en hombres. La prevalencia general de VG fue de 4.16%; 2.28% en Perú, 5.51% en Ecuador y 5.1% en Argentina. De los casos de VG observados, 52.7% fue el primer episodio reportado en la vida del paciente, 12.5% fueron casos sin episodio en los 12 meses anteriores y 34.8% fueron casos existentes. Perú reportó la mayor proporción

de casos de primera vez, 64.0%, Ecuador y Argentina reportaron 50.4% y 48.2% respectivamente.

## Investigación clínica

### PRIMER LUGAR

#### Distribución de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en población pediátrica en México (1993-2016)

Echániz-Avilés Gabriela, Carnalla-Barajas María-Noemí, Soto-Noguerón Araceli, Hernández-Salgado Margarita, Velázquez-Meza María Elena, y Grupo GIVEBPVAc. Instituto Nacional de Salud Pública.

**Correspondencia:** Gabriela Echániz-Avilés. Universidad Núm. 655, Col. Santa María Ahuacatlán, Cerrada Los Pinos y Caminera. Cuernavaca, Morelos, México. E-mail: igechaniz@insp.mx

*Streptococcus pneumoniae* es la causa principal de morbilidad y mortalidad en todo el mundo en niños y adultos, pues ocasiona meningitis, sepsis, bacteremia, neumonía, otitis media y conjuntivitis. Existen más de 96 serotipos, los cuales difieren en la invasividad, virulencia y resistencia a antibióticos. **Objetivo:** Analizar la distribución de serotipos capsulares de *S. pneumoniae* causantes de enfermedad invasiva y no invasiva en población pediátrica en México durante el periodo 1993-2016. **Material y métodos:** Se analizaron cepas de *S. pneumoniae* obtenidas durante el periodo 1993-2016 de pacientes de 23 hospitales pediátricos, los cuales forman parte de la Red SIREVA-México y del Grupo Interinstitucional para la Vigilancia de Enfermedades Bacterianas Prevenibles por Vacunación GIVEBPVAc. Todos los aislamientos se tipificaron mediante la reacción de Quellung con sueros del Statens Serum Institut®. El análisis se realizó con la prueba de chi cuadrada con el programa SPSS Statistic versión 20. **Resultados:** Se analizó un total de 2,661 aislamientos de *S. pneumoniae* en población pediátrica de 0 a 17.11 años de edad durante el periodo 1993-2016, de los cuales 1,515 (56.9%) fueron del sexo masculino y 1,146 (43.1%) del sexo femenino. Sesenta y ocho por ciento de las muestras se aislaron en pacientes menores de cinco años, 1,431 (53.8%) aislamientos fueron invasivos y 1,230 (46.2%) no invasivos, encontrándose 19.7% causantes de sepsis y bacteremias, 18.8% de meningitis, 47.5% de neumonía, 6.4% de otitis media, 3.2% de conjuntivitis, 1.9% de fibrosis quística, 1.5% de abscesos, 0.7% de peritonitis y 0.3% de artritis. Se detectaron 61

serotipos/serogrupos diferentes. Los serotipos más frecuentes a través del periodo de estudio fueron 19A (13.8%), 19F (11.2%), 23F (9.4%), 6B (8.8%), 14 (6.5%), 6A (5.3%), 35B (4.6%) y tres (3.2%), los cuales se detectaron en 62.8% de los aislamientos. Los serotipos observados con mayor frecuencia durante el periodo prevacunado fueron 23F (13.8%), 19F (13.4%), 6B (11.9%), 14 (10.2%); mientras que en el periodo postvacunal fueron 19A (23.5%), 35B (7.1%), 15B (4%), 15C (2.7%), 23A (2.6%), 23B (2.9%), 6C (2.3%) y N/T (3.4%). El serotipo más prevalente en el periodo postvacunal fue el 19A ( $p < 0.05$ ), el cual se encontró en 48.7% en niños menores de cinco años de edad. Las coberturas teóricas de los serotipos vacunales para PCV7, PCV10, PCV13 y PPSV23 fue de 42.3, 165, 68.3 y 71.8%, respectivamente. **Conclusión:** Después de la introducción de las PCVs se observa una disminución de los serotipos vacunales, lo cual redujo las enfermedades invasivas en esta población y un reemplazo de serotipos no vacunales en el periodo postvacunal. El serotipo 19A fue el más predominante después de la introducción de la vacuna.

## SEGUNDO LUGAR

### Etiología del empiema pleural en niños en la era vacunal

Badía Federica, Gutiérrez Claudia, Mota María Inés, Varela Adriana, Assandri Elizabeth, Le Pera Valeria, Machado Maren Karina, Pujadas Mónica, Pérez María Catalina, Algorta Gabriela

Laboratorio de Microbiología, Clínicas Pediátricas, Centro Hospitalario Pereira Rossell. ASSE. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

**Correspondencia:** Gabriela Algorta. B. Artigas s/n, Montevideo, Uruguay.

E-mail: algortagabriela@gmail.com

**Introducción:** El empiema pleural (EP) es una complicación en niños hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad (NAC). La vacunación universal desde 1994 para *H. influenzae* tipo b, la vacuna neumocócica conjugada 7, valente (VNC7) en 2008, sustituida en 2010 por VNC13, disminuyeron las hospitalizaciones por NAC. **Objetivo:** Describir la etiología del EP en los niños hospitalizados en un hospital pediátrico de referencia. **Metodología:** Se estudiaron niños menores de 15 años hospitalizados por EP en tres periodos: prevacunación (2005-2007), incorporación VCN7/13 (2008-2010) y postvacunación (2011-2016). Se presentan frecuencias y tasas por

10,000 egresos con intervalos de confianza en 95%. Se analizan grupos etarios, aislamientos en sangre y/o líquido pleural, serotipos de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* y susceptibilidad a los antibióticos. El estudio contó con el visto bueno de las autoridades institucionales. **Resultados:** Entre 2005 y 2016 egresaron 912 niños. Las tasas promedio anuales fueron 111 (91.8-133), 55 (41.9-68.8) y 29 (18-40) en cada periodo. Existe diferencia estadísticamente significativa entre ellos. Las tasas promedio anuales de empiema por etiología en el primer y en el tercer periodo fueron *S. pneumoniae* 36 (26.3-45.5) y seis (1.2-10.7); *H. influenzae* 0.67 (0.54-0.8) y 2.3 (2.01-2.59); *S. aureus* 2.89 (2.62-3.15) y 1.32 (1.09-1.54); *S. pyogenes* 0.67 (0.54-0.8) y 0.82 (0.65-1.0). Se observó una disminución de los serotipos de *S. pneumoniae* contenidos en VCN7 y de los seis adicionales de VCN13. Todas las cepas aisladas fueron susceptibles a penicilina. *H. influenzae* no tipificable fue aislado con mayor frecuencia, *H. influenzae* serotipo b se aisló en cuatro casos y en el último periodo. Todos fueron no productores de betalactamasas, salvo dos cepas no tipificables y un serotipo b. Veintidós de 25 *S. aureus* aislados fueron meticilino resistentes. **Conclusión:** Las hospitalizaciones disminuyeron significativamente. *S. pneumoniae* sigue siendo el agente que con más frecuencia se aísla.

## SEGUNDO LUGAR

### Tratamiento de la pediculosis capitis mediante criogenización

Díaz-Miranda Juan José, Ponce-García Gustavo, Garza Elizondo Karina, Aguilar-Vázquez Azucena Ruth, Pinedo Vargas Ana Laura, Díaz-Cintra Sofía  
Innovaciones Aplicadas en Pediatría S.A. de C.V.

**Correspondencia:** Ana Laura Pinedo Vargas. Calle Alicia Núm. 2, Col. Maravillas, Cuernavaca, Morelos, México.  
E-mail: yoldi@unam.mx

**Objetivo:** Se propone un procedimiento inocuo, rápido y eficaz para tratar la pediculosis capitis. El procedimiento emplea la nebulización durante tres segundos de nitrógeno líquido (N-L). El tratamiento elimina los ectoparásitos en todas sus etapas de desarrollo, carece de efectos tóxicos, no daña el cuero cabelludo ni cabello, no contamina el medio ambiente y puede aplicarse en mujeres embarazadas e inclusive en niños. La crioterapia es de uso común en dermatología cosmética y para tratar lesiones cutáneas superficiales benignas y malignas. El N-L

se utiliza en un dispositivo portátil con 250 cm<sup>3</sup>, se esparce en forma nebulizada mediante un spray de barrido sobre el cabello de la persona parasitada.

**Material y métodos:** Estudios *in vitro*: se colectaron muestras de cabellos humanos infestados y se colocaron en cámaras de incubación para videograbar el desarrollo de los huevos hasta la eclosión de las ninfas. Con el uso de microscopía de luz se documentó el efecto en los piojos, incluyendo liendres (G2), al aplicar N-L nebulizado a una distancia de 20 cm. Estudios *in vivo*: inicialmente en un voluntario infestado se documentó el efecto de mortalidad en los piojos, así como en el cuero cabelludo (su composición estructural) y en el cabello sometido a congelación directa. Posteriormente se trataron, con el consentimiento informado de los padres, más de 200 menores infestados, comprobando en todos ellos la efectividad del procedimiento mediante una revisión ocular con lupas 4X y cámara Welch Allyn realizada a las dos horas y a los siete días postratamiento. En el análisis cuantitativo y cualitativo pudo demostrarse que el tratamiento es 100% efectivo en todas las etapas del ciclo de vida de los piojos tratados con N-L nebulizado y el cuero cabelludo no tuvo alteraciones. **Conclusión:** El estudio demuestra la eficacia de la criogenización como método seguro y eficaz para el tratamiento de la pediculosis capitis de niños en edad escolar. Este procedimiento, comparado con los que existen actualmente en el mercado, es más rápido y efectivo, ya que mata a los parásitos adultos, sus estadios larvarios y liendres en un tiempo de tres segundos. **Agradecimientos:** Institucionales Unidad de Microscopía del INB-UNAM, Martha Rebollo, Ana Ma. Malagón Leal. Proyecto aprobado por el CONACYT del Programa de Estímulos a la Innovación, No. 241867, modalidad PROINNOVA.

## TERCER LUGAR

### En lactantes coinfectados con virus Chikungunya y virus del dengue (DENV) hay supresión competitiva de DENV

Rivero-Gómez Ricardo, Mussaret-Bano Zaidi Jacobson, García-Cordero Julio, Corzo-Gómez Josselin, González-y Almeida María Elena, Bonilla-Moreno Raúl, Villegas-

Sepúlveda Nicolás, Flores-Romo L, Cedillo-Barrón Leopoldo

Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Hospital General O'Horán, Servicios de Salud de Yucatán.

**Correspondencia:** Ricardo Rivero-Gómez. Avenida Itzaes s/n x Av. Jacinto Canek, colonia Centro, 97000 Mérida, Yuc. Mérida, México.

E-mail: ricardo\_rivero10@hotmail.com

**Objetivo:** Determinar la respuesta serológica y la dinámica intracelular de las coinfecciones del virus del dengue (DENV) y virus Chikungunya (CHIKV). Tipo y diseño de estudio. Estudio experimental con serie de casos prospectivo. **Material y métodos:** Durante 2015 se recolectaron muestras sanguíneas de 24 pacientes de dos meses a 82 años durante un brote de CHIKV en Yucatán. La presencia de DENV y CHIKV se realizó por RT-PCR y la detección de anticuerpos por ELISA. Se inocularon células HMEC-1 de la siguiente manera: monoinfección DENV, monoinfección CHIKV, coinfección DENV1-CHIKV y coinfección DENV2-CHIKV. Se midieron los títulos virales a las 24, 48 y 72 horas. **Resultados:** Nueve pacientes (38%) presentaron coinfección, de los cuales ocho eran niños. Ninguno de los pacientes presentó enfermedad grave. En los pacientes coinfectados únicamente se observó la seroconversión a ambos virus en los cuatro mayores de cinco años; los cinco pacientes menores de dos años presentaron seroconversión de IgG a CHIKV, pero no a DENV. Cinco de los lactantes tenían IgG anti-DENV en sus muestras agudas. Los títulos virales en las células monoinfectadas con CHIKV fueron más de 200 veces más altos que en las células monoinfectadas con DENV-1 y DENV-2 y estas proporciones se mantuvieron en los ensayos de células coinfectadas. **Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que en Yucatán la coinfección DENV-CHIKV ocurrió con mayor frecuencia en pacientes pediátricos y no se asoció a mayor severidad clínica, como otros investigadores lo han descrito. La ausencia de seroconversión a IgG contra DENV en los lactantes coinfectados puede explicarse por la presencia de anticuerpos maternos, supresión viral competitiva del DENV por CHIKV y por una respuesta inmunológica inmadura. Estas dinámicas de coinfección tienen implicaciones importantes para el diseño de vacunas polivalentes y combinadas.

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**

**ADIMOD®**  
Pidotimod  
Solución

**FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:**

Cada frasco contiene:  
Pidotimod 400 mg 800 mg  
Vehículo cbp 7 ml 7 ml

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

**ADIMOD®** (Pidotimod) presenta una actividad inmunostimulante e inmunorreguladora sobre los linfocitos T, está indicado en problemas de inmunodeficiencia secundaria y primaria con alteración en la maduración de los linfocitos T, en infecciones del sistema respiratorio.

**CONTRAINDICACIONES:**

No debe administrarse simultáneamente en el tratamiento inmunosupresor ni en pacientes con hipersensibilidad conocida al producto.

**PRECAUCIONES GENERALES:**

Por precaución no deberá administrarse en el primer trimestre del embarazo y a falta de mayores datos que justifiquen su inocuidad durante el embarazo.

**RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**

Como todo medicamento nuevo y ante la falta de suficiente experiencia clínica, no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo. En el transcurso del embarazo, sólo debe emplearse **ADIMOD®** tomando en cuenta el factor riesgo-beneficio y bajo la supervisión médica. No se elimina por la leche.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:**

Generalmente es bien tolerado pero puede presentarse rara vez diarrea en algunos pacientes. A dosis altas y basándose en experiencia con animales, puede presentarse sedación, ataxia, disnea y cianosis.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:**

**ADIMOD®** no interfiere con el empleo de antibióticos ni modifica los efectos colaterales ocasionados por los mismos. **ADIMOD®** puede interactuar con aquellos medicamentos que bloquean o estimulan la actividad linfocítica, como es el caso de la timostimulina. También puede interferir con aquellos mecanismos que de alguna manera están conectados con la IGE como es el caso de síndromes hiper-IgE. La ingesta de Pidotimod con alimentos se traduce en un retardo en la absorción del medicamento y reducción de su biodisponibilidad hasta del 50%.

**PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:**

**ADIMOD®** no ocasiona ningún efecto adverso de carcinogénesis. Tampoco se han encontrado alteraciones mutagénicas, teratogénicas y sobre la fertilidad.

**DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Vía de Administración: Oral.

**Dosis en adultos:** Fase aguda, un frasco monodosis de 800 mg, dos veces al día, dos horas antes o dos horas después de los alimentos, durante 15 días.

**Dosis en ancianos y niños:** Fase aguda, un frasco monodosis de 400 mg, dos veces al día, dos horas antes o dos horas después de los alimentos, durante 15 días.

**Como profiláctico:**

**Adultos:** Un frasco monodosis de 800 mg, una vez al día, dos horas antes o dos horas después de los alimentos, durante 60 días.

**Ancianos y niños:** Un frasco monodosis de 400 mg, una vez al día, dos horas antes o dos horas después de los alimentos, durante 60 días.

**MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:**

No existen datos de sobredosis cuando se administra a dosis mayores a las recomendadas. Sin embargo, basándose en modelos animales de experimentación, la toxicidad aguda de Pidotimod es baja: más de 4 g/kg de peso en ratones por vía oral y más de 2 g/kg por vía IV en perros. En estos casos se presentó ligera sedación, disminución de los reflejos, ataxia, disnea y cianosis que desaparecieron 24 horas después de discontinuar el tratamiento y mediante lavado gástrico, carbón activado y medidas de sostén.

**PRESENTACIONES:**

Caja con 10 frascos de 400 mg/7 ml  
Caja con 10 frascos de 800 mg/7 ml

**LEYENDAS DE PROTECCIÓN:**

No se deje al alcance de los niños.  
Su venta requiere receta médica.  
No se use en el primer trimestre del embarazo.  
Reporte la sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

Reg. Núm. 445M94, SSA IV  
© Marca Registrada  
IPPA

ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO, S.A. de C.V.  
Av. División del Norte No. 3311, Col. Candelaria, Coyoacán  
C.P. 04380, Deleg. Coyoacán, D.F., México

Bajo licencia de: Pollichem, S. A.

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**

**ADIMOD®**  
Pidotimod  
Tabletas

**Adimod®**  
Inmunorregulador Oral  
**PIDOTIMOD**

**FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:**

Cada TABLETA contiene:  
Pidotimod..... 400 mg 800 mg  
Excipiente cbp 1 tableta 1 tableta

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

**ADIMOD®** (Pidotimod) presenta una actividad inmunostimulante e inmunorreguladora sobre los linfocitos T, está indicado en problemas de inmunodeficiencia secundaria y primaria con alteración en la maduración de los linfocitos T, en infecciones del sistema respiratorio.

**CONTRAINDICACIONES:**

No debe administrarse simultáneamente en el tratamiento inmunosupresor ni en pacientes con hipersensibilidad conocida al producto.

**PRECAUCIONES GENERALES:**

Por precaución no deberá administrarse en el primer trimestre del embarazo y a falta de mayores datos que justifiquen su inocuidad durante el embarazo.

**RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**

Como todo medicamento nuevo y ante la falta de suficiente experiencia clínica, no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo. En el transcurso del embarazo, sólo debe emplearse **ADIMOD®** tomando en cuenta el factor riesgo-beneficio y bajo la supervisión médica. No se elimina por la leche.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:**

Generalmente es bien tolerado pero puede presentarse rara vez diarrea en algunos pacientes. A dosis altas y basándose en experiencia con animales, puede presentarse sedación, ataxia, disnea y cianosis.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:**

**ADIMOD®** no interfiere con el empleo de antibióticos ni modifica los efectos colaterales ocasionados por los mismos. **ADIMOD®** puede interactuar con aquellos medicamentos que bloquean o estimulan la actividad linfocítica, como es el caso de la timostimulina. También puede interferir con aquellos mecanismos que de alguna manera están conectados con la IGE como es el caso de síndromes hiper-IgE. La ingesta de Pidotimod con alimentos se traduce en un retardo en la absorción del medicamento y reducción de su biodisponibilidad hasta del 50%.

**PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:**

**ADIMOD®** no ocasiona ningún efecto adverso de carcinogénesis. Tampoco se han encontrado alteraciones mutagénicas, teratogénicas y sobre la fertilidad.

**DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Vía de Administración: Oral.

**FASE AGUDA:**

**Dosis en adultos:** Tomar 2 tabletas de 400 mg o 1 tableta de 800 mg, dos veces al día, dos horas antes o dos horas después de los alimentos y durante 15 días.

**Dosis en ancianos y niños:** Tomar 1 tableta de 400 mg, dos veces al día, dos horas antes o dos horas después de los alimentos y durante 15 días.

**FASE PROFILÁCTICA:**

**Dosis en adultos:** Tomar 2 tabletas de 400 mg o 1 tableta de 800 mg, 1 vez al día, dos horas antes o dos horas después de los alimentos y durante 60 días.

**Ancianos y niños:** Tomar 1 tableta de 400 mg, 1 vez al día, dos horas antes o dos horas después de los alimentos y durante 60 días.

**MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:**

No existen datos de sobredosis cuando se administra a dosis mayores a las recomendadas. Sin embargo, basándose en modelos animales de experimentación, la toxicidad aguda de Pidotimod es baja: más de 4 g/kg de peso en ratones por vía oral y más de 2 g/kg por vía IV en perros. En estos casos se presentó ligera sedación, disminución de los reflejos, ataxia, disnea y cianosis que desaparecieron 24 horas después de discontinuar el tratamiento y mediante lavado gástrico, carbón activado y medidas de sostén.

**PRESENTACIONES:**

Caja con 20, 30 ó 60 tabletas de 400 mg  
Caja con 20, 30 ó 60 tabletas de 800 mg

**LEYENDAS DE PROTECCIÓN:**

No se deje al alcance de los niños.  
Su venta requiere receta médica.  
No se use en el primer trimestre del embarazo.  
Reporte la sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

Reg. Núm. 594M94, SSA IV  
© Marca Registrada  
IPPA

ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO, S.A. de C.V.  
Av. División del Norte No. 3311, Col. Candelaria, Coyoacán  
C.P. 04380, Deleg. Coyoacán, D.F., México

Bajo licencia de: Pollichem, S. A.

Fortalece la respuesta inmunológica<sup>2</sup>

**Referencias:**

- Ferrario B et al. Pidotimod: the state of art. *Clinical and Molecular Allergy* 2015;13(8):1-10
- Wacher N. La relación médico-paciente y su papel en el apego al tratamiento. *Revista CONAMED* 2002;7(3)

Aviso SSA No.: 183300202C371

ARMSTRONG®

ARMSTRONG LABORATORIOS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.

# Adel®

## FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada tableta contiene:  
Clarithromicina 250 mg 500 mg  
Excipiente cdp 1 tableta

El frasco con granulado contiene:  
Clarithromicina 1.25g 2.50 g  
Excipiente cdp

Cada 5 ml contienen 125 y 250 mg de Claritromicina, respectivamente

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Adel está indicado en: Infecciones de las vías respiratorias altas (amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis); Infecciones de las vías respiratorias bajas (bronquitis, neumonía); Infecciones de la piel y tejidos blandos (foliculitis, celulitis, erisipela, impétigo); Infecciones diseminadas o localizadas por *Mycobacterium avium* o *M. intracellulare*. En presencia de supresión ácida para la erradicación de *H. pylori* disminuyendo la recurrencia de úlcera duodenal. Estudios *in vitro* e *in vivo* y resultados clínicos preliminares indican que puede ser efectiva en mono o multiterapia, y en aquellas infecciones en donde el germen causal sea sensible a la claritromicina. Adel es resistente a las betalactamasas bacterianas, por lo que está indicado contra cepas de *M. catarrhalis*, *H. influenzae* y *S. aureus* resistente a las penicilinas, ampicilinas y cefalosporinas. Adel penetra al interior de las células, y por ello es eficaz contra infecciones originadas por *Chlamydia* y *Mycoplasma*. El metabolito 14-OH-claritromicina es de 1 a 2 veces más activo que el compuesto original, actuando contra los patógenos que causan infecciones respiratorias en la comunidad. Ambos compuestos, claritromicina y OH-claritromicina, ejercen una acción antibacteriana sinérgica o aditiva sobre *H. influenzae* *in vitro* e *in vivo*, dependiendo de la cepa bacteriana. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula o cualquier otro antibiótico macrólido; pacientes bajo tratamiento con terfenadina, cisaprida, pimozide, y rifabutín ya que se ha asociado a prolongación del segmento Q-T, arritmias cardíacas incluyendo taquicardia, fibrilación ventricular y torsades de pointes. **PRECAUCIONES GENERALES:** Adel se excreta principalmente por hígado y riñón. En pacientes con insuficiencia hepática sin insuficiencia renal, puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis. En insuficiencia renal severa, con o sin insuficiencia hepática, se debe reducir la dosis a la mitad o aumentar el período de administración. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Adel no debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia excepto, en circunstancias clínicas en donde el riesgo-beneficio así lo amerite. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Al igual que con otros antibióticos puede presentarse náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal y diarrea, trastornos de naturaleza leve y transitoria. Un bajo número de pacientes requieren discontinuar el tratamiento. Se ha informado colitis pseudomembranosa de leve a grave con el uso de macrólidos. Disfunción hepática, incluyendo elevaciones de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica con o sin ictericia. Estas disfunciones hepáticas pueden llegar a ser severas pero generalmente reversibles. En raras ocasiones se ha informado de insuficiencia hepática con resultado fatal y en general ha sido asociada con enfermedades subyacentes o medicación concomitante. Reacciones alérgicas: urticaria, erupciones cutáneas leves hasta anafilaxis y el síndrome de Stevens-Johnson. Rara vez se les ha asociado con arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular y torsades de pointes en pacientes con intervalos QT prolongados. Otros efectos: urticaria, cefalea, elevación transitoria de la TGO, glositis, estomatitis y moniliasis oral. En pacientes con SIDA que reciben altas dosis, se han informado eventos adversos serios: náuseas, vómito, dolor abdominal, mal sabor de boca, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación. Con baja incidencia: disnea, insomnio y boca seca. Los valores de análisis de laboratorio se elevaron, excepto leucocitos, en pocos pacientes que recibieron 400 mg al día. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** La administración concomitante de claritromicina con teofilina, carbamacepina y digoxina refleja aumento de los niveles séricos de estas últimas por lo que se deben monitorizar. Medicamentos que utilizan el sistema metabólico P-450 como warfarina, triazolam, lovastatina, fenitoína, ya que puede asociarse a un aumento de los niveles séricos de estos. En pacientes infectados con VIH parece que claritromicina interfiere con la absorción de zidovudina oral, elevando concentraciones de ésta; lo que puede evitarse espaciando las dosis de claritromicina y zidovudina. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Los estudios efectuados no han demostrado efecto carcinogénico, mutagénico, teratogénico ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: TABLETAS:** La dosis diaria recomendada es de 250 a 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. Pacientes con infecciones por MAC se recomienda de 500 a 1000 mg cada 12 horas hasta la mejoría del paciente. En erradicación de *H. pylori* se recomienda triple terapia con claritromicina 500 mg c/12 horas, amoxicilina 1g c/12 hrs y omeprazol 40 mg dosis única o dividida en dos tomas durante 10 días. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. **SUSPENSIÓN:** La dosis diaria recomendada es de 7.5 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg dos veces al día durante 5 a 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. El tratamiento para faringitis estreptocócica debe ser durante por lo menos 10 días, en niños con infecciones por micobacterias la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg/día dividida en dos tomas durante el tiempo que sea necesario. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** Hasta el momento no se han reportado casos de sobredosificación o ingesta accidental; sin embargo se sugiere medidas generales. Al igual que otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina sean reducidos de manera significativa por hemodiálisis o diálisis peritoneal. **PRESENTACIONES: TABLETAS:** Caja con 10 tabletas de 500 mg. Caja con 10 tabletas de 250 mg. **SUSPENSIÓN:** Caja con frasco con granulados para reconstituir 60 ml, donde cada 5 ml contienen 125 mg o 250 mg. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey 221 38137 Celaya, Gto.

| Nombre          | Reg.No.       | Autorización IPP    |
|-----------------|---------------|---------------------|
| Adel tabletas   | 121M97 SSA IV | HEAR-310261/RM 2002 |
| Adel suspensión | 506M97 SSA IV | GEAR-307887/RM 2002 |

No. de autorización IPPP: 04310105329  
No. de entrada: 123300202C0200



Senosiain®

# Rezplen®



**FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada tableta contiene: Claritromicina 500 mg. Clorhidrato de ambroxol 45 mg. Excipiente cbp 1 tableta. Hecha la mezcla cada 100 ml contienen: Claritromicina al 33.07% equivalente a Claritromicina Clorhidrato de ambroxol Vehículo cbp. Hecha la mezcla cada 5 ml contienen 250 mg de Claritromicina y 15 mg de clorhidrato de ambroxol. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Rezplen está indicado en: Infecciones de las vías respiratorias altas (amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis); Infecciones de las vías respiratorias bajas (bronquitis, neumonía); Infecciones diseminadas o localizadas por *Mycobacterium avium* o *M. intracellulare*. Estudios *in vitro* e *in vivo* y resultados clínicos preliminares indican que puede ser efectiva en mono o multiterapia y en aquellas infecciones en donde el germen causal sea sensible a la claritromicina. Rezplen es resistente a las betalactamasas bacterianas, por lo que está indicado contra cepas de *B. catarrhalis*, *H. influenzae* y *S. aureus* resistente a las penicilinas, ampicilinas y cefalosporinas. Rezplen penetra al interior de las células y por ello es eficaz contra infecciones originadas por *Chlamydia* y *Mycoplasma*. El metabolito 14-OH-claritromicina es de 1 a 2 veces más activo que el compuesto original, actuando contra los patógenos que causan infecciones respiratorias en la comunidad. Ambos compuestos, claritromicina y OH-claritromicina, ejercen una acción antibacteriana sinérgica o aditiva sobre *H. influenzae* *in vitro* e *in vivo*, dependiendo de la cepa bacteriana. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula o a cualquier otro antibiótico macrólido; pacientes bajo tratamiento con terfenadina, cisaprida, pimozide, y rifabutín ya que se ha asociado a prolongación del segmento Q-T, arritmias cardíacas incluyendo taquicardia, fibrilación ventricular y torsades de Pointes. **PRECAUCIONES GENERALES:** Rezplen se excreta principalmente por hígado y riñón; en pacientes con insuficiencia hepática sin insuficiencia renal, puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis. En insuficiencia renal severa, con o sin insuficiencia hepática, se debe reducir la dosis a la mitad o aumentar el período de administración. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Rezplen no debe emplearse durante el embarazo ni la lactancia excepto, en circunstancias clínicas en donde el riesgo-beneficio así lo amerite. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Al igual que con otros antibióticos puede presentarse náuseas, vómito, dispepsia, dolor abdominal y diarrea, trastornos de naturaleza leve y transitoria. Un bajo número de pacientes requieren discontinuar el tratamiento. Se ha informado colitis pseudomembranosa de leve a grave con el uso de macrólidos. Disfunción hepática, incluyendo elevaciones de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica con o sin ictericia. Estas disfunciones hepáticas pueden llegar a ser severas pero son generalmente reversibles. En raras ocasiones se ha informado de insuficiencia hepática con resultado fatal y en general ha sido asociada con enfermedades subyacentes o medicación concomitante. **Reacciones alérgicas:** urticaria, erupciones cutáneas leves hasta anafilaxis y el síndrome de Stevens-Johnson. Rara vez se les ha asociado con arritmias ventriculares incluyendo taquicardia ventricular y torsades de Pointes en pacientes con intervalos QT prolongados. Otros efectos: urticaria, cefalea, elevación transitoria de la TGO, glositis, estomatitis y moniliasis oral. En pacientes con SIDA que reciben altas dosis, se han informado eventos adversos serios: náuseas, vómito, dolor abdominal, mal sabor de boca, diarrea, rash, flatulencia, cefalea, constipación. Con baja incidencia: disnea, insomnio y boca seca. En pocos pacientes que recibieron 400 mg al día los valores de análisis de laboratorio se elevaron, excepto leucocitos. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** La administración concomitante de claritromicina con teofilina, carbamacepina y digoxina refleja aumento de los niveles séricos de estas últimas por lo que se deben monitorizar. Algo similar ocurre con medicamentos que utilizan el sistema metabólico P-450 como warfarina, triazolam, lovastatina, fenitoína. En pacientes infectados con VIH parece que claritromicina interfiere con la absorción de zidovudina oral, elevando concentraciones de ésta; lo que puede evitarse espaciando las dosis de claritromicina y zidovudina. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Rezplen tabletas:** La dosis diaria recomendada es de 500 mg dos veces al día durante 5 a 14 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. Pacientes con infecciones por MAC se recomienda de 500 a 1000 mg cada 12 horas hasta la mejoría del paciente. En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe reducirse a la mitad. **Rezplen suspensión:** La dosis diaria recomendada de claritromicina es de 7.5 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 500 mg dos veces al día por un lapso de 5 – 10 días dependiendo del patógeno y la severidad de la infección. El tratamiento para faringitis estreptocócica debe ser cuando menos 10 días; en niños con infecciones por micobacterias la dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg dos veces al día durante el tiempo que sea necesario. **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL. MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTO):** Hasta el momento no se han reportado casos de sobredosificación o ingesta accidental; sin embargo, se sugiere medidas generales. Al igual que otros macrólidos, no se espera que los niveles séricos de claritromicina sean reducidos de manera significativa por hemodiálisis o diálisis peritoneal. **PRESENTACION: Rezplen tabletas:** Caja con 10 tabletas. **Rezplen suspensión:** Frasco con granulados para reconstituir 60 ml, donde cada 5 ml contiene 250 mg de Claritromicina y 15 mg de Clorhidrato de Ambroxol. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. Hecha la mezcla, el producto se conserva 14 días a temperatura ambiente. **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

| Producto           | Reg. No.        |
|--------------------|-----------------|
| Rezplen tabletas   | 531M2003 SSA IV |
| Rezplen suspensión | 616M2004 SSA IV |

No. de entrada: 133300202C6826



Itra®

Senosiain®

REZP-01A-16

# CARTAGENA TE ESPERA AGOSTO 2019



XVIII CONGRESO LATINOAMERICANO  
DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA  
Informes [pio.lopez@ceiponline.org](mailto:pio.lopez@ceiponline.org)

# Faboterapia

Rápida acción **Neutralizante del veneno** por **animales ponzoñosos**



La fórmula del éxito en las intoxicaciones causadas por animales ponzoñosos es:

$$S = (pmf) t^2$$

· Salud · Paciente · Médico · Faboterápico · Tiempo

**Silanes**

Hacemos de la vida una historia saludable.

- ✓ Seguros y eficaces.
- ✓ Rápida recuperación del paciente.
- ✓ Economía en el tratamiento.

Contacto comercial Tel.: 5488 3711 ó 5488 3781  
esandoval@silanes.com.mx ó mcastro@silanes.com.mx

Instituto  
**Bioclon**



Texto completo / *Full text*

**[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)**

Acceso abierto / *Open access*

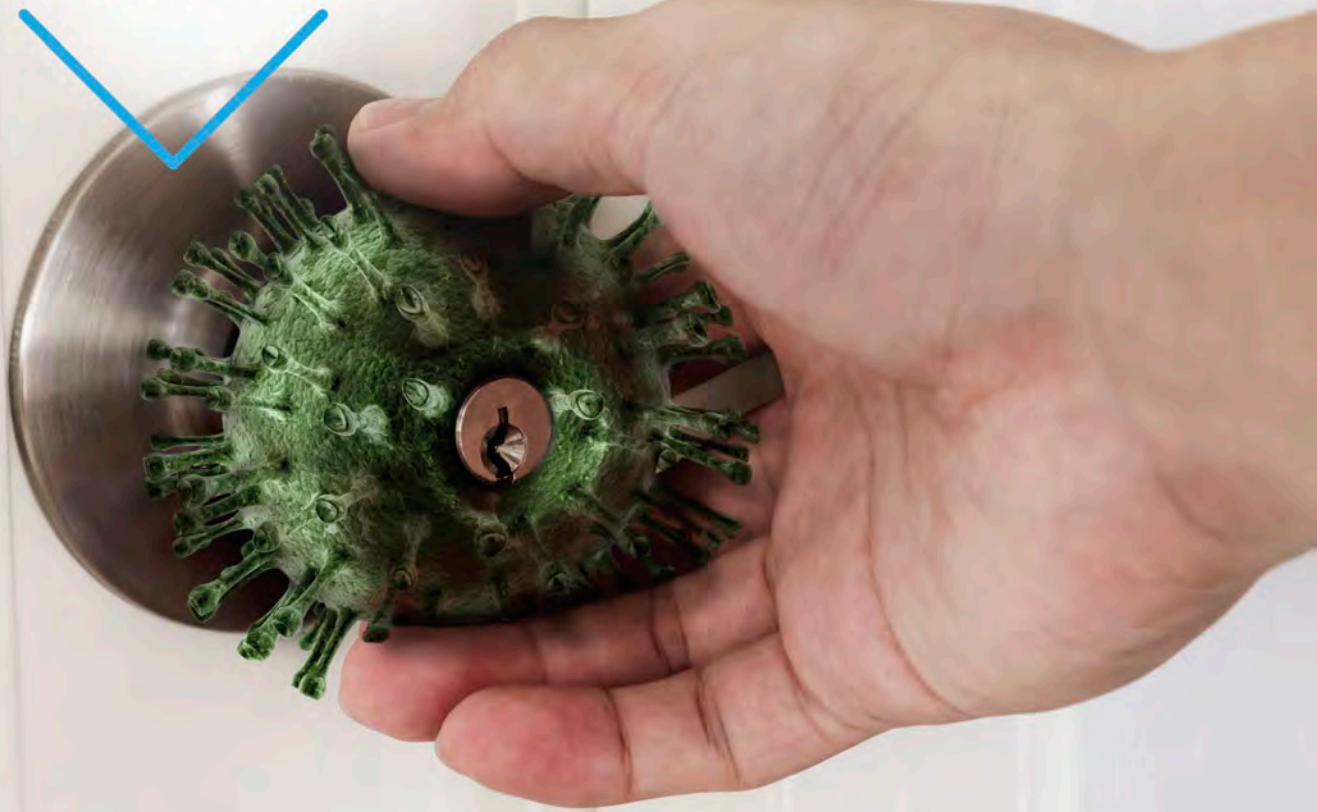




El riesgo de influenza  
está en todas partes.

**Seltaferon**<sup>®</sup>  
Oseltamivir 75

también.



Antiviral **SELECTIVO** para influenza

No. de Aviso de Publicidad: 173300202C6923

Seltaferon Reg. Núm: 179M2016 SSA IV



*La unión que da la solución*

# Rezplen®

Claritromicina/Ambroxol

90 años  
Senosiain.

Única combinación de  
**claritromicina y ambroxol**  
que elimina la infección y facilita la  
expectoración en procesos que cursan  
con **hipersecreción**



Itra. 

Senosiain.