

REVISTA LATINOAMERICANA DE

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 31, NÚMERO 4 OCTUBRE-DICIEMBRE 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



Sociedad Española de
Infectología Pediátrica (SEIP)

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

Influenza

Marte Hernández Porras, Óscar Tamez Rivera

SEIP

Extracto del «Capítulo sobre el control y diagnóstico del niño expuesto al VIH del documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto»

María Isabel González Tomé, Antoni Noguera Julián

SLIPE

Estado actual del sarampión Comportamiento en Latinoamérica

Ismael Francisco Herrera-Benavente, Abiel Homero Mascareñas-de los Santos, Enrique Rodríguez-Barragán E, Andreu Comas-García, Uciel René Ochoa-Pérez

HIGHLIGHTS

Mycoplasma genitalium: un patógeno emergente de transmisión sexual

Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

ARTÍCULO ORIGINAL

Enfermedad fúngica invasiva por hongos filamentosos: perfil clínico-epidemiológico y de respuesta farmacológica en un Hospital de tercer nivel en México

Laura Angélica Rodríguez Dorantes, Valeria Gómez Toscano, Rodolfo Rafael Rodríguez Jurado, Luisa Díaz García

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente: nueva posición de la OMS y su impacto en pediatría

Napoleón González Saldaña, José Iván Castillo Bejarano

CASO CLÍNICO

Causa inusual de masa submaxilar en un escolar inmunocompetente

Marte Hernández-Porras, Napoleón González-Saldaña, Giancarlo Hernán Cristerna-Tarrasa, Edgar Alberto Jorge-Chang, Daniela Esmeralda Sifuentes-López, José Adrián Morales-Acevedo, José Iván Castillo-Bejarano



ZEDESEN®

90 años
Senosiain.

En la elección del **antibiótico** adecuado

ZEDESEN

es **Ceftibuteno**, una cefalosporina de 3era. generación, de **dosis única al día** con utilidad en:

1

Infecciones del tracto respiratorio

2

Infecciones del tracto urinario

3

Infecciones intestinales

NUEVO

IPAL®

Senosiain®

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 Dr. Amalia Becerra Aquino México
 Caribe Dr. 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 Piñero 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 4, octubre-diciembre de 2018, es una publicación trimestral editada por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, A.C. y Graphimedic S.A de C.V. Web: www.slippe.org www.medigraphic.org.mx. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2019-013113032800-102, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Editor responsable: Dr. Napoleón González-Saldaña. Copyright © Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C. Los conceptos publicados en los artículos son responsabilidad exclusiva de los autores y no reflejan necesariamente las opiniones o recomendaciones de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados reierte a sus autores. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación en cualquier medio impreso o digital sin previa autorización por escrito del Editor.

Arte, diseño, composición tipográfica, pre prensa, impresión y distribución por **Graphimedic, S.A. de C.V.** Tels: 8589-8527 al 32. Correo electrónico: emyc@medigraphic.com
 En internet indizada y compilada en **Medigraphic Literatura Biomédica** www.medigraphic.org.mx

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

Aguaascalientes
 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

Coordinación Editorial
 Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez

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



Dirección Científica
 Dr. Napoleón González Saldaña
 Dr. Marte Hernández Porras

Editorial

- 129 [Influenza](#)
Influenza
Marte Hernández Porras, Óscar Tamez Rivera

SEIP

- 131 [Extracto del «Capítulo sobre el control y diagnóstico del niño expuesto al VIH del documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto»](#)
Extract from the «Chapter on the control and diagnosis of the child exposed to HIV of the consensus document for the monitoring of HIV infection in relation to reproduction, pregnancy, childbirth and prophylaxis of vertical transmission of the exposed child»
María Isabel González Tomé, Antoni Noguera Julián

SLIPE

- 140 [Estado actual del sarampión. Comportamiento en Latinoamérica](#)
Current measles status. Behavior in Latin America
Ismael Francisco Herrera-Benavente, Abiel Homero Mascareñas-de los Santos, Enrique Rodríguez-Barragán E, Andreu Comas-García, Uciel René Ochoa-Pérez

Highlights

- 149 [Mycoplasma genitalium: un patógeno emergente de transmisión sexual](#)
Mycoplasma genitalium: an emerging sexually transmitted pathogen
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

Artículo original / Original article

- 152 [Enfermedad fúngica invasiva por hongos filamentosos: perfil clínico-epidemiológico y de respuesta farmacológica en un Hospital de tercer nivel en México](#)
Invasive fungal disease due to filamentous fungi: clinical-epidemiological profile and pharmacologic response in a Third Level Hospital in Mexico
Laura Angélica Rodríguez Dorantes, Valeria Gómez Toscano, Rodolfo Rafael Rodríguez Jurado, Luisa Díaz García

Artículo de revisión / Review

- 159 [Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente: nueva posición de la OMS y su impacto en pediatría](#)
Treatment of drug-resistant tuberculosis: WHO's new position and its impact on pediatrics
Napoleón González Saldaña, José Iván Castillo Bejarano

Caso clínico / Clinical case

- 167 [Causa inusual de masa submaxilar en un escolar inmunocompetente](#)
Unusual cause of submaxillary mass in an immunocompetent schoolboy
Marte Hernández-Porras, Napoleón González-Saldaña, Giancarlo Hernán Cristerna-Tarrasa, Edgar Alberto Jorge-Chang, Daniela Esmeralda Sifuentes-López, José Adrián Morales-Acevedo, José Iván Castillo-Bejarano

Influenza

Marte Hernández Porras, Óscar Tamez Rivera

Instituto Nacional de Pediatría.

El virus de la influenza es un virus ARN monocatenario de polaridad negativa que pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*. Existen tres tipos de virus de influenza: A, B y C, siendo los primeros dos los causantes de epidemias y mayor morbimortalidad a nivel mundial. Debido a que poseen un genoma segmentado y una gran variabilidad antigénica, los virus de la influenza tienen la capacidad de mutar constantemente, haciéndolos una amenaza año tras año. Esta capacidad de mutar hace que la prevención mediante vacunación sea complicada. Asimismo, la aparición de mutaciones puntuales en el gen de la neuraminidasa, denominado H275Y, ha ocasionado la aparición de resistencia contra fármacos antivirales inhibidores de la neuraminidasa.

Es muy probable que la temporada 2018-2019 tenga una connotación especial en términos de carga de la enfermedad. Durante la temporada de mayor circulación en México (semana epidemiológica 44, que inició el 8 de octubre 2018) se han reportado 375 casos de influenza y 16 defunciones, 14 de ellas por A(H1N1) y dos por influenza tipo B. Estos casos fueron reportados por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología de México, que se han visto superados en los últimos nueve años.

La actual temporada ha sido precedida por un periodo interestacional (semanas epidemiológicas 21 a 39) en las que se han reportado 875 casos de influenza, con 75 defunciones, predominando la circulación del virus A(H1N1) en el 77% de los casos. El virus de influenza A(H1N1) fue el responsable de más del 90% de las defunciones.

Los CDC (por sus siglas en inglés, *Centers for Disease Control and Prevention*) de Estados Unidos expresaron su preocupación por una intensa actividad del virus influenza, que afectó por primera vez en los últimos trece años a todos los estados, a excepción de Hawaii y Puerto Rico.

El Reino Unido, en la primera semana del año 2018, reportó 78% de aumento de las consultas por enfermedad respiratoria aguda, y 50% de hospitalizaciones por las mismas. La temporada de influenza del 2017-2018 fue catalogada por los CDC como de alta severidad para todos los grupos de edad, por lo que las acciones preventivas son importantes para limitar la propagación de la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda, además de las medidas de prevención, la aplicación de vacuna contra la influenza estacional, ya sea vacuna trivalente o tetravalente. Para la temporada 2017-2018, las cepas vacunales sugeridas por la OMS para la vacuna trivalente fueron la A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09, A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), y B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria). La vacuna cuadrivalente incluyó un segundo virus de influenza B, la cepa B/Phuket/3073/2013 (B/linaje Yamagata). Desafortunadamente, la efectividad de la vacuna de influenza 2017-2018 no fue tan alta como se esperaba. La temporada alcanzó altos índices de morbimortalidad y hospitalizaciones, particularmente en niños. Se reportaron 171 muertes pediátricas por influenza, siendo el 80% del total de fallecimientos. Se estima que la efectividad general contra infección por influenza (incluyendo todos los tipos de influenza) fue de 36% (IC = 27%-44%). En Estados Unidos, el 71% de los casos de influenza de la temporada 2017-2018 se debieron a influenza A, de los cuales el 69% fue por influenza A(H3N2), y la efectividad de la vacuna contra infección por influenza A(H3N2) fue de 25% (IC = 13%-36%). El 15% de los casos fueron por influenza A(H1N1)pdm09, y la efectividad de la vacuna contra

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

infección por influenza A(H1N1)pdm09 fue de 67% (IC = 54%-76%). La efectividad estimada contra infección por influenza B fue de 42% (IC = 25%-56%). En México, la Dirección General de Epidemiología reportó 3,550 casos de influenza durante el periodo comprendido de la semana epidemiológica 40 a la 20 de 2017-2018, respectivamente. El 62% de los casos fue por influenza A(H3N2), 23.7% por influenza B, 10% por A(H1N1). Se reportaron 133 defunciones por influenza, de las cuales el 64% fueron ocasionadas por influenza A(H3N2). El dominio del serotipo circulante A(H3N2) y la poca efectividad vacunal contra este virus contribuyeron a la alta morbimortalidad de la temporada 2017-2018. En general, la efectividad de la vacuna durante la temporada 2017-2018 fue menor en comparación con temporadas recientes. Algunos posibles factores contribuyentes de esta poca efectividad vacunal incluyen cambios en los virus circulantes predominantes, y cambios genéticos durante la cosecha viral en huevos.

La infección por influenza es un problema de salud pública que causa una alta carga económica por su alta morbimortalidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que anualmente de manera global ocurren de tres a cinco millones de casos graves de influenza, con aproximadamente 250,000 a 500,000 muertes. Estas cifras dejan en claro la importancia de las estrategias preventivas contra la influenza, principalmente la vacunación. La creación de una vacuna eficaz contra la influenza involucra un esfuerzo colectivo de múltiples centros a nivel mundial. Con base en una vigilancia epidemiológica constante, los Centros de Referencia e Investigación de Influenza de la OMS predicen cuáles serán las

cepas de virus circulantes más frecuentes en la temporada, para posteriormente ser incluidas en la vacuna. La eficacia de la vacuna depende de la semejanza entre las cepas vacunales y las cepas circulantes.

Para la temporada 2018-2019 de influenza, los componentes vacunales son las cepas A/Michigan/45/2015 A(H1N1)pdm09, A/Singapur/INFIMH-16-0019/2016(H3N2), B/Colorado/06/2017 linaje Victoria, B/Phuket/3073/2013 linaje Yamagata. La vacuna tetravalente de virus vivos atenuados, previamente no recomendada para la temporada 2017-2018, ha sido recomendada nuevamente por la OMS y los CDC para la temporada de influenza 2018-2019. Así como las vacunas recombinantes (trivalente y tetravalente) a partir de los 18 años, hasta adultos mayores. Los programas internacionales de vigilancia epidemiológica de influenza estiman que el serotipo con potencial pandémico para próximas temporadas es influenza A(H7N9).

Con los antecedentes previamente mencionados, el paso más importante para la prevención de la influenza es la vacunación. Los grupos de riesgo, mayores de 65 años y menores de cinco años de edad deben recibir la vacuna; sin embargo, la población general a cualquier edad debe ser vacunada. La vigilancia epidemiológica es vital para el control y tratamiento de la influenza, pero la prevención de esta enfermedad es tarea de todos.

Correspondencia:

Marte Hernández Porras

E-mail: martehezinp@yahoo.com.mx

Extracto del «Capítulo sobre el control y diagnóstico del niño expuesto al VIH del documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto»

María Isabel González Tomé,^{*,**} Antoni Noguera Julián,^{***,****}

Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/ Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

* Sección de Enfermedades Infecciosas Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

** Grupo de Trabajo VIH, Sociedad Española Infectología Pediátrica (SEIP).

*** Malalties Infeccioses i Resposta Inflamatòria Sistèmica en Pediatria, Unitat d'Infeccions, Servei de Pediatria, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain. Departament de Pediatria, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Madrid, Spain. Red de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica, RITIP, Madrid, Spain.

RESUMEN

La identificación precoz de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la mujer previene de manera eficiente la transmisión de la madre al niño, siempre que aseguremos el acceso al tratamiento antirretroviral, al control obstétrico y a la información adecuada por parte de los profesionales sanitarios. La profilaxis antirretroviral neonatal desde las primeras horas de vida supone un factor extra de protección, siendo vital la selección adecuada del régimen a administrar al neonato en función del riesgo de infección que presente. Actualmente, la gran mayoría de las guías abogan por la triple terapia en caso de presentar factores de riesgo para la adquisición de VIH. El seguimiento para el diagnóstico de la infección en el neonato dependerá de su edad, siendo de elección las pruebas de detección viral en los primeros meses de vida, ya que hasta los 12-18 meses pueden persistir los anticuerpos maternos transferidos a través de la placenta. En el seguimiento del hijo de madre VIH debe tenerse presente también la posibilidad de otras coinfecciones que se deben estudiar durante el seguimiento, así como los posibles efectos secundarios asociados al uso de antirretrovirales que el personal médico ha de saber reconocer. Por último, la evitación de la lactancia materna en países con recursos para dar alimentación artificial supone otro factor de protección.

Palabras clave: Embarazo, infección por el VIH, profilaxis neonatal, prevención de la transmisión materno-fetal.

Extract from the «Chapter on the control and diagnosis of the child exposed to HIV of the consensus document for the monitoring of HIV infection in relation to reproduction, pregnancy, childbirth and prophylaxis of vertical transmission of the exposed child»

ABSTRACT

Early identification of HIV infection in women efficiently prevents mother-to-child transmission, provided that we ensure access to antiretroviral treatment, obstetric care and adequate information by health-care providers. The neonatal antiretroviral prophylaxis from the very first hours of life is also a key point in the prevention of transmission, being vital the adequate selection of the regimen to be administered to the newborn considering the risk factor that the patient presents. Currently, most of the guidelines advocate for triple therapy in case of presenting risk factors for HIV acquisition. The follow-up for the diagnosis of the infection in the neonate will depend on their age. It is recommended to use viral screening tests in the first months of life, since months the maternal antibodies transferred through the placenta can persist up to 12-18 months of age. Also, other coinfections should be also studied as well as the possible side effects associated with the use of antiretrovirals that the medical personnel must be able to recognize. Finally, the avoidance of breastfeeding in countries with resources to provide artificial feeding is another factor of protection.

Key words: Pregnancy, HIV infection, neonatal prophylaxis, prevention of mother-to-child transmission.

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

INTRODUCCIÓN

La profilaxis de la transmisión vertical (TV) de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los mayores logros científicos desde el inicio de la epidemia hace 35 años. En ausencia de intervención, un tercio de los recién nacidos adquirirá la infección durante el embarazo, parto o a través de la lactancia materna. La introducción progresiva de la profilaxis antirretroviral (ARV), la evitación de la lactancia materna y la cesárea electiva han conseguido reducir las tasas de TV por debajo del 1%.

El último informe de ONUSIDA estima que la mitad de personas infectadas por VIH en el mundo son mujeres en edad fértil.¹ El 76% de las gestantes tuvieron acceso al tratamiento ARV (TAR) para su propia salud y para prevenir la TV del VIH. Por lo tanto, el número de niños expuestos al VIH en los próximos años, especialmente en países de baja renta, todavía es importante. En este artículo se resume el capítulo sobre diagnóstico y seguimiento del niño expuesto al VIH que se incluye en el Documento de Consenso Nacional español sobre el embarazo de la mujer con infección VIH.²

Diagnóstico del niño hijo de madre con infección VIH

El principal objetivo que debemos perseguir en una mujer gestante infectada por el VIH es la prevención de la TV. Por ello, es fundamental realizar TAR en todas ellas, independientemente del número de linfocitos CD4 que tengan.

Es obligatorio ofrecer a toda embarazada la información adecuada y la realización de la serología frente al VIH. La serología frente al VIH se debe indicar en la primera visita y ha de realizarse lo antes posible. Si la situación serológica con respecto al VIH es desconocida en el momento del parto, o en el postparto inmediato, se debe indicar, con carácter urgente, la realización de pruebas serológicas rápidas.

A la hora de realizar el diagnóstico de la infección VIH, debemos tener en cuenta si el niño es mayor o menor de 18 meses de edad, ya que, en el menor de 18 meses, la detección de anticuerpos no es indicativa de infección, pues pueden ser de transferencia materna. Por ello, para el diagnóstico precoz, se utilizarán pruebas virológicas como son la PCR DNA VIH que demuestra secuencias del virus integrado y la PCR RNA VIH que detecta RNA viral libre en plasma, siendo esta técnica la más disponible en la

mayoría de los centros. La sensibilidad de ambas aumenta con la edad, siendo inferior al 50% durante la primera semana de vida, aumentando a partir de la tercera semana de vida y alcanzando > 90-100% a partir de los 2-3 meses en ausencia de lactancia materna. Ambas pruebas muestran alta especificidad. Con respecto a las mismas, han de tenerse presente varios aspectos:

- I. Que en el caso de que el neonato reciba profilaxis antirretroviral con doble o triple terapia la sensibilidad de las dos PCR: DNA/RNA y en especial la de RNA puede ser menor. Por todo ello, es importante repetir las pruebas a la segunda semana de haber suspendido la profilaxis (en torno a la sexta semana de vida) y, posteriormente, a las 12 semanas.
- II. Es importante disponer de al menos 1 mL de plasma, lo que a veces es complicado en el caso de los neonatos, pues de no ser así la sensibilidad desciende (especialmente la de la PCR RNA).
- III. Se deben utilizar en el niño *primers* que hayan sido capaces de detectar el virus materno para evitar falsos negativos en el caso de subtipos virales distintos del B, sobre todo con técnicas de PCR RNA (por ejemplo, en el caso de los hijos de madres de origen asiático o africano con subtipos no-B de VIH, particularmente los casos del grupo O).²⁻⁵
- IV. El esquema que se recomienda para el diagnóstico de la infección en recién nacido hijo de madre VIH queda recogido en el [cuadro 1](#) y supone los siguientes pasos:
 - Detección de RNA y/o DNA viral en las primeras 48 horas de vida (no utilizar sangre de cordón por posible falso positivo). Si en este momento las pruebas virológicas son positivas, indicaría que ha existido una infección intraútero. Éstas deben repetirse dos semanas después de suspender la profilaxis y a los cuatro meses. En casos de alto riesgo de TV puede realizarse una determinación extra entre los 15-21 días de vida.
 - Si se obtiene un resultado positivo de alguna de estas técnicas, deben repetirse en una muestra diferente de sangre para confirmar la infección y descartar un falso positivo. Se considera que existe infección en un niño < 18 meses si presenta al menos dos PCR de RNA y/o DNA de VIH positivas en determinaciones de sangre diferentes.⁴⁻⁷

- En la actualidad, se puede descartar con bastante fiabilidad la infección a los cuatro meses, si tiene al menos dos PCR de RNA y/o DNA de VIH negativas en determinaciones de sangre diferente, obtenidas una por encima de las 6-8 semanas de vida (ya sin profilaxis antirretroviral) y otra obtenida \geq 3-4 meses.⁴⁻⁷ No obstante, todavía se sigue recomendando confirmar la serorreversión de los anticuerpos maternos por el hecho de detectar transmisiones inadvertidas por premasticación, lactancia materna encubierta y por si se hubieran utilizado *primers* no capaces del cuantificar/detectar el subtipo viral en el caso de subtipos no B y esto haya pasado inadvertido.
- En el caso de hijos de madre con infección por VIH-2 (madres de zona endémica con ELISA positivo y WB para VIH-1 indeterminado en las que se confirma infección por VIH-2), se ha de seguir el mismo esquema diagnóstico pero se usarán PCR específicas para VIH-2.

Por tanto, las recomendaciones son:

- I. La determinación de RNA y/o DNA viral en las primeras 48 horas de vida (no utilizar sangre de cordón). **(B-I)**.
- II. Repetir la determinación de RNA y/o DNA viral a las dos semanas de haber suspendido la profilaxis antirretroviral y a los \geq 3-4 meses. **(A-II)**.

Profilaxis antirretroviral en el periodo neonatal

El régimen de profilaxis antirretroviral a administrar al neonato viene determinado por el riesgo teórico de TV de la infección VIH que exista, el cual depende, fundamentalmente, de que la embarazada reciba o no TAR y de la carga viral de la madre en el parto. Así, el riesgo actual de TV es menor al 1% si la madre recibe TAR y tiene carga viral $<$ 50 copias/mL en el momento del parto. Aunque no existe un dintel específico para TV, se ha estimado en estudios de cohortes que, en madres con TAR, el riesgo de TV fue del 0.05-0.3% si la carga viral era $<$ 50 copias/mL, del 1.1-1.5% ante viremias entre 50-399 copias/mL y del 2.8-4.1% cuando la carga era $>$ 400 copias/mL.⁸

Aunque la carga viral plasmática es el factor de riesgo más importante, existen otros factores de riesgo, entre los que se incluyen la prematuridad, el tipo de parto, tiempo de bolsa rota, la coexistencia de otras infecciones de transmisión sexual, sangrado importante durante el parto y la situación clínica de la madre.

Con respecto al momento de la administración de la profilaxis, ésta debe iniciarse lo antes posible, especialmente si la madre no recibe TAR. Aunque no se conoce el momento óptimo, se recomienda empezar en las primeras 4-6 horas de vida, siendo muy limitado el valor de la misma a partir de las 72 horas como se infiere de los resultados derivados de estudios en animales y de datos de estudios observacionales en niños.⁹

Cuadro I. Diagnóstico de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los $<$ 18 meses.

Edad	Actuación	Comentarios
0-48 horas de vida	Iniciar profilaxis antirretroviral Solicitar PCR RNA/DNA VIH en las primeras 48 horas	Si negativa repetir a las seis semanas de vida Si positiva, repetir en otra muestra para confirmar infección intraútero y/o descartar falso positivo [#] Considerar realizar CMV en orina o en saliva en la primera semana de vida para descartar infección congénita por CMV*
6 semanas de vida [‡]	Solicitar PCR RNA/DNA VIH	Si negativa, repetir a los cuatro meses de vida
4 meses de vida	Interrumpir profilaxis a las 4s de vida Solicitar PCR RNA/DNA VIH	Si positiva, repetir en otra muestra para confirmar infección y descartar falso positivo [#] Si negativa: Infección prácticamente descartada
12-18 meses	ELISA	Si positiva, repetir en otra muestra para confirmar infección y descartar falso positivo [#] Comprobar desaparición de anticuerpos frente a VIH Edad media de serorreversión: 13.9 meses (en torno a 12 meses), pero pueden permanecer positivos en algunos niños hasta aproximadamente los 18 meses

[#] Si se confirma infección en algún momento, remitir al especialista sin demora para iniciar tratamiento antirretroviral (TAR).

* La transmisión vertical (TV) de la infección por CMV es más frecuente en madres VIH, y de ahí la consideración de realizar cribado de CMV congénito en esta población.

[‡] Si alto riesgo de TV, se puede repetir la PCR RNA/DNA entre los 15-21 días de vida.

Tipos de regímenes en función del riesgo de TV

El estudio NICHD-HPTN 040/P1043, en el que se incluyeron 1,735 niños alimentados con lactancia artificial y cuyas madres no habían recibido profilaxis antirretroviral durante el embarazo o parto, demostró que la administración de biterapia (AZT seis semanas + tres dosis de nevirapina en la primera semana) o triple terapia (AZT + 3TC + nelfinavir seis semanas) fue claramente más eficaz para reducir la tasa de TV intraparto de VIH al niño que la monoterapia con AZT seis semanas (2.2, 2.5 y 4.9%, respectivamente; $p = 0.046$). En este estudio se demuestra que en aquellos casos en los que la madre no haya recibido tratamiento durante el embarazo y parto no debería darse sólo monoterapia con AZT al neonato. Tampoco consiguen detectar diferencias significativas entre la triple y

la biterapia (ha de tenerse en cuenta que en la triple terapia se usó nelfinavir). Por otro lado, en los últimos años ha habido un claro incremento en el uso de triple terapia en muchos países como Reino Unido, Irlanda, Canadá o España en casos de alto riesgo de TV.^{11,12} Por lo tanto, la profilaxis antirretroviral en el neonato (*Cuadro II*) consistirá en:

- Monoterapia con AZT durante cuatro semanas en el caso de hijos de madres con infección VIH que hayan recibido TAR durante el embarazo, tengan carga viral < 50 copias/mL en el parto y no presenten otros factores de riesgo.
- Triple terapia (AZT, 3TC y NVP) en caso de:
 - a. Madre sin TAR en el embarazo, haya recibido o no profilaxis en el parto.

Cuadro II. Dosificación de los antirretrovirales usados para la prevención de la infección VIH en el hijo nacido de madre con infección VIH.²

Antirretroviral	Dosificación	Efectos secundarios y monitorización
AZT: Zidovudina (1 cm ³ = 10 mg):	<p>RN a término o < 35 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral*: 4 mg/kg/12 horas. Oral (AZT: 0.4 cm³/kg/12 horas) <p>Ejemplos: 2-3 kg: 1 mL 3-4 kg: 1.5 mL 4-5 kg: 2 mL</p> <ul style="list-style-type: none"> • IV: 1.5 mg/kg/6 horas o 3 mg/kg/12 horas • Iniciar en las primeras 4-6 horas de vida • Administrar cuatro semanas, pasando a oral en cuanto sea posible (recordar dosis oral es mayor*) <p>Entre 30 y ≤ 34 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral: 2 mg/kg/12 horas, oral (AZT oral: 0.2 cm³/kg/12 horas) durante las primeras dos semanas, luego de 3 mg/kg/12 horas, oral (AZT oral: 0.3 cm³/kg/12 horas) hasta las cuatro semanas de vida • (Si IV: usar 2/3 de la dosis oral = 1.5 mg/kg/12 horas y 2.3 mg/kg/12 horas) <p>En < 30 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral: 2 mg/kg/12 horas, oral (AZT oral: 0.2 cm³/kg/12 horas) durante cuatro semanas. Si IV: 2/3 de la dosis oral <p>En el caso de infección por VIH-2: AZT durante cuatro semanas</p>	<p>Anemia macrocítica (Reversible al suspender), Neutropenia</p>
3TC = Lamivudina (1 cm ³ = 10 mg)	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 2 mg/kg/12 horas (Lamivudina 0.2 cm³/kg/12 horas) • Inicio en las primeras 12 horas de vida (se puede dar a la vez que se inicia la AZT) • Mantener cuatro semanas • No existe preparado IV. Las dosis en el prematuro no han sido establecidas 	<p>Anemia, neutropenia, síntomas gastrointestinales</p>

Continúa Cuadro II. Dosificación de los antirretrovirales usados para la prevención de la infección VIH en el hijo nacido de madre con infección VIH.²

Antirretroviral	Dosificación	Efectos secundarios y monitorización
NVP = Nevirapina (1 cm ³ = 10 mg)	<p>Pauta 1:⁴ NVP diaria durante 15 días:⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral: 2 mg/kg/día (1 vez al día) (NVP: 0.2 cm³/kg/24 horas) durante la primera semana de vida • Subir a 4 mg/kg/día (cada 24 horas: una vez al día) (NVP: 0.4 cm³/kg/24 horas) durante la segunda semana de vida <p>Pauta 2: NVP en pauta de tres días¹⁰</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primera dosis dentro de las primeras 48 horas de vida • Segunda dosis 48 horas tras la primera dosis • Tercera dosis 96 horas tras la segunda dosis • Dosis de NVP en esta pauta: 12 mg oral en una sola dosis si el peso del recién nacido es > 2 kg y 8 mg oral en una sola dosis, si el peso del recién nacido es 1.5-2 kg (4 mg/kg/dosis). Luego suspender • Se administrará durante las primeras 12 horas de vida • No existe preparado IV. Las dosis en el prematuro no han sido del todo establecidas, especialmente en el < 34 s^{**} <p>Pauta 3: Estudio IMPACCT 1115 ^{***}</p> <p>Dosis: 6 mg/kg/12 horas durante las primeras cuatro semanas de vida</p> <p>Después: 200 mg/m²/12 horas</p>	<p>*Pauta 1: si la madre ha recibido NVP durante el embarazo o al menos más de tres días antes del parto, iniciar NVP en el neonato a las 48 horas de vida a 4 mg/kg/día puesto que este fármaco tiene un efecto inductor sobre el hígado y atraviesa muy bien la placenta</p> <p>Vigilar hipertransaminemia, neutropenia, rash</p> <p>** En < 34 semanas y/o < 2 kg administrar sólo dosis única de 2 mg/kg al nacimiento, si no dio tiempo a administrárselo a la madre 2-3 horas antes del parto</p> <p>*** (Estudio de dosis de NVP en el neonato a término con alto riesgo de TV o PCR DNA/RNA + a las 48 horas de vida). Todavía en marcha por lo que requiere consulta con expertos y monitorización exhaustiva</p>
RAL: Raltegravir: ISENTRESS 100 mg granulado para suspensión oral (cada sobre contiene 100 mg de raltegravir (potásico) para suspensión oral (precisa reconstrucción, importante revisar ficha técnica) ¹	<p>Pauta estudio IMPACCT 1110 en neonatos > 37 semanas y de > 2 kg no expuestos a RAL en el embarazo/parto^a</p> <p>Pauta estudio IMPACCT 1110 en neonatos > 37 semanas y de > 2 kg no expuestos a RAL en el embarazo/parto^a</p> <p>Nacimiento ^b - hasta séptimo día: 1.5 mg/kg/día</p> <p>8° y 28 días: 3 mg/kg/12 horas</p> <p>> 4 semanas: 6 mg/kg/12 horas</p>	<p>Estudio en marcha todavía. Requiere consulta con expertos y monitorización exhaustiva</p> <p>Comprobar interacciones o incompatibilidades con otros medicamentos y que el neonato no presenta ictericia para fototerapia</p>

^a No hay datos de dosificación en pretérminos (< 37 semanas) o en < 2,000 gramos.

^b Si la madre recibió RAL 2-24 horas antes del parto la dosis al neonato debe demorarse hasta las 24-48 horas de vida ya que existe paso transplacentario)

- Madre diagnosticada tarde en el embarazo con poco tiempo de TAR (≥ 28 semanas) y con carga viral > 50 copias/mL en el parto.
- Madre con TAR, pero con carga viral > 50 copias/mL en el parto.
- Niño hijo de madre VIH que ha sido diagnosticada tras el parto (fallo de detección) o cuya madre se detecta positiva en el parto o en las primeras 72 horas.
- Madre con riesgo de infección VIH hasta confirmarse la serología para VIH. Así, en caso de ELISA o test rápido positivo, se debe iniciar profilaxis con triple terapia en el recién nacido en espera del Western Blot materno u otra prueba confirmatoria, pudiendo suspenderse

la profilaxis si se tratase de un falso positivo en la madre.

Nuevos datos de seguridad y eficacia de los antirretrovirales en el periodo neonatal

Con respecto al uso de otras drogas en el periodo neonatal, no hay datos de la mayoría de ellas. Se muestran los datos que hay hasta la fecha de los más utilizados en el neonato.

Nevirapina: se están publicando nuevos estudios en los que usan dosis mayores de NVP en neonatos de alto riesgo en combinación con AZT y 3TC para alcanzar rangos terapéuticos (> 3,000 ng/mL). En ellos se siguen las directrices del IMPACT 1115¹³

que explora la adecuación de estas dosis de NVP (6 mg/kg/12 horas durante cuatro semanas, seguidas de 200 mg/m²/12 horas) con dos análogos en niños a término con alto riesgo de infección intraútero o hijos de madre que no han recibido TAR durante la gestación.¹⁴ En las guías americanas algunos expertos recomiendan ya el uso de estas dosis de NVP en niños a término con alto riesgo de TV del virus o en aquéllos con PCR DNA/RNA positiva ya a las 48 horas de vida.³

Raltegravir (RAL): hay presentación pediátrica. No está aprobado en menor de cuatro semanas o < 3 kg de peso. Cruza muy bien la placenta. En el caso de administración a la madre, al menos tres horas antes del parto, se han detectado niveles iguales o mayores en el neonato que se incrementaron en el 50% de ellos tras el parto y se mantuvieron durante las primeras 36 horas. Aunque teóricamente podría aumentar la bilirrubina indirecta en el neonato (según estudios en animales), parece que para ello se necesitarían niveles muy elevados, si bien ha de considerarse que este riesgo es mayor en pretérminos. Teniendo en cuenta estos datos, parece que la adición de RAL a la madre en el parto en escenarios de alto riesgo sin control de la carga viral puede tener un valor preventivo añadido en el niño, si bien, son estrategias aún en estudio y se precisan más datos de seguridad y eficacia, especialmente en el prematuro.¹⁶

Respecto a su uso en neonatos del estudio IMPAACT P1110, se están explorando dosis en neonatos > 37 semanas y de > 2 kg no expuestos a RAL en el embarazo/parto y sin tratamiento concomitante con fármacos no permitidos (fenitoína, fenobarbital, rifampicina) de 1.5 mg/kg/día desde las 48 horas de vida hasta los siete días, seguidos de 3 mg/kg/12 horas entre ocho y 28 días, y 6 mg/kg/12 horas a partir de las cuatro semanas de vida, con buenos datos de seguridad y eficacia hasta la fecha.¹⁷ Por tanto, los estudios sugieren que RAL podría considerarse como profilaxis en el recién nacido a término de alto riesgo en el caso de madres con resistencia a varios antirretrovirales que no están recibiendo RAL en la gestación o parto, siendo quizás prudente también evitarlo en madres que hayan recibido ATV/r por su implicación en la hiperbilirrubinemia, si bien no hay datos al respecto. Siempre que se plantee su uso en niños que presentan alto riesgo de TV, se debe solicitar el apoyo de expertos, la monitorización ha de ser exhaustiva y se debería solicitar farmacocinética si existe esta posibilidad.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r): se han descrito casos de toxicidad, sobre todo en pretérminos (bloqueo

cardíaco, insuficiencia suprarrenal, aumento de la 17-OH-progesterona, etcétera), por lo que se recomienda no utilizarlo como profilaxis de TV de VIH en el neonato (concretamente, hasta alcanzar al menos las 42 semanas de edad gestacional y a partir de los 14 días de vida como refiere la FDA).¹⁷ Recientemente, se ha publicado un estudio (ANRS 121734) para la prevención de TV durante la lactancia en que se aleatorizaron 1,273 lactantes al recibir LPV/r o AZT siendo éstos mayores de siete días y 2 kg de peso y la toxicidad similar en ambos grupos: 251 niños (51%) tuvo un evento grado 3-4 en el grupo de LPV/r versus 246 (50%) en el de AZT. Los eventos más comunes fueron anemia (n = 214; 17%), neutropenia (n = 138; 11%), malaria (n = 24; 2%), hiponatremia (n = 22; 2%) y neumonía (n = 20; 2%).¹⁹ Así, este estudio aporta más datos acerca del uso de LPV/r en el neonato < 14 días, si bien todavía son insuficientes y los estudios de seguridad en este rango de edad siguen en marcha.

Sólo en casos muy especiales y tras la discusión con expertos, por ejemplo, en **caso de multiresistencia** podrían valorarse otras pautas, siendo necesaria en estos casos una monitorización exhaustiva de la seguridad. En este último caso, si la madre presenta fracaso virológico debería solicitarse lo antes posible un test de resistencia. Hasta tener dichos resultados se debe comenzar AZT + 3TC + NVP en las primeras horas de vida del niño. En hijos de madres con TAR y carga viral indetectable y, por tanto, bajo riesgo de TV, aunque el virus materno presente resistencia a AZT, la mayoría de las guías todavía recomiendan el uso de la misma en el neonato durante cuatro semanas, ya que las cepas sensibles a AZT parecen transmitirse con más facilidad. Debe tenerse presente que todavía no se sabe si las pautas personalizadas son más eficaces que la estándar. Por otro lado, parece que la TV de las cepas resistentes podría ser menor, si bien, en ambas situaciones ésta puede producirse, y se han descrito casos de TV de virus con resistencia a antirretrovirales.^{20,21}

Los hijos de madres con **infección por VIH-2** deberán recibir profilaxis con AZT durante cuatro semanas, si bien el riesgo de TV del VIH-2 es mucho menor.⁴

Por último, respecto al **prematuro** todavía existen pocos datos en cuanto al uso de ARV, especialmente en el < 34 semanas, con excepción del AZT cuyas dosis están descritas. Por ello, en caso de pretérminos < 34 semanas con alto riesgo de TV se recomienda el uso de AZT durante cuatro semanas valorando la adición de una dosis de 200 mg de NVP a la madre (si ésta no recibe tratamiento con

no análogos) al menos horas antes del parto para facilitar el paso transplacentario. Nunca debe usarse en monoterapia y siempre debe cuidarse el régimen materno posterior para evitar la aparición de resistencias.^{4,22} También podría administrarse NVP en dosis única al neonato pretérmino < 34 semanas al nacimiento si no hubo tiempo de dárselo a la madre. En este caso, en función de estudios previos, la dosis recomendada es de 2 mg/kg.²³ No se han reportado casos de toxicidad con dosis única de nevirapina. En niños a término no se recomienda administrar dosis única de NVP durante el parto, ya que la terapia combinada neonatal *per se* supone ya un descenso del 50% en la TV.¹⁰

Recomendaciones

1. Los hijos de madres que hayan recibido TAR alcanzando carga viral < 50 copias/mL en el parto y sin otros factores de riesgo recibirán monoterapia con AZT durante cuatro semanas. **(A-I)**.
2. En aquellos casos en los que exista un riesgo importante de TV de VIH debe iniciarse triple terapia, sobre todo, en madres sin TAR durante el embarazo y parto y/o carga viral > 50 copias/mL a pesar de recibirlo. **(A-I)**.
3. En el caso de niños pretérmino, especialmente < 34 semanas, se recomienda sólo el uso de AZT durante cuatro semanas. **(A-II)**. En estos casos, puede considerarse la administración de una dosis única de nevirapina a la madre en el parto o, si es posible, al niño en las primeras horas de vida en situaciones de alto riesgo. **(B-III)**.
4. En casos de multiresistencia, ha de solicitarse la opinión de expertos pues todavía hay datos insuficientes sobre seguridad y eficacia de pautas alternativas y en caso de ser necesarias se precisa una monitorización exhaustiva. **(C-III)**.

COMORBILIDADES EN EL NIÑO EXPUESTO A VIH

Actualmente, la mayoría de gestantes realizan un adecuado control de la gestación y presentan pocas comorbilidades. Sin embargo, existen distintas patologías que son más frecuentes en estos recién nacidos²⁴ como la diabetes gestacional, la prematuridad, la restricción del crecimiento intrauterino y el síndrome de abstinencia, sobre todo a opiáceos. También son más comunes las coinfecciones maternas susceptibles de TV (herpes simple genital, citomegalovirus, lúes, toxoplasma, tuberculosis, virus

de la hepatitis B y C, virus del papiloma humano, malaria y enfermedad de Chagas); en la mayoría de los casos, el manejo pediátrico del riesgo de infección no es distinto al de la población general.

No se ha descrito una mayor incidencia de malformaciones en los niños expuestos a ARV. Efavirenz sigue incluido en la categoría D («prueba positiva de riesgo fetal humano») de la FDA, aunque estudios epidemiológicos no han confirmado una mayor incidencia de defectos de cierre del tubo neural a la esperada. Asimismo, en mayo de 2018, ocurrió una alerta que relacionaba la exposición a dolutegravir en el momento de la concepción con riesgo de defectos del tubo neural, por lo que es preferible evitar este fármaco en la mujer con deseo reproductivo.²⁵ Se recomienda incluir de forma prospectiva y anónima a toda gestante que reciba ARV en el *Antiretroviral Pregnancy Registry* (www.apregistry.com).

TOXICIDAD ASOCIADA A LA EXPOSICIÓN A ARV

Las alteraciones hematológicas son muy comunes en el niño expuesto a VIH y ARV. En el niño a término la exposición a ZDV es la causa principal de una anemia macrocítica sin repercusión clínica, con un nadir en los valores de hemoglobina que coincide con la finalización de la profilaxis (a las 4-6 semanas de vida), para normalizarse a partir de entonces.²⁶ Para el seguimiento de esta toxicidad, es suficiente realizar un hemograma/bioquímica junto con las extracciones destinadas al estudio de la TV del VIH. La exposición a nevirapina y atazanavir pueden traducirse en una elevación no sintomática de las transaminasas y de la bilirrubina, respectivamente.

La exposición a análogos de nucleósidos, especialmente didanosina, estavudina y ZDV, se ha relacionado con toxicidad mitocondrial, generalmente subclínica.²⁷ La determinación del lactato plasmático sólo debe solicitarse a los pacientes con patología sugestiva de disfunción mitocondrial (convulsiones, retraso psicomotor, mal estado general, náuseas, vómitos, hipertransaminasemia, etcétera).

ACTUACIONES PREVENTIVAS

El lactante en quien el estudio por PCR no permita descartar de forma razonable la TV del VIH (situación excepcional hoy en día) recibirá trimetropim-sulfametoxazol (150 mg/m² y día de trimetoprima en 1-2 dosis), tres días a la semana (consecutivos o alternos), a partir de las seis semanas de vida como

profilaxis primaria de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Deberá mantenerse este tratamiento hasta descartar la infección por VIH.

El lactante sano expuesto al VIH tiene, al nacimiento, niveles más bajos de anticuerpos específicos transferidos por vía transplacentaria.²⁸ La respuesta vacunal de estos pacientes es igual que en la población general y el calendario a aplicar es el mismo, aunque debe hacerse de forma rigurosa. No debe administrarse la vacuna BCG hasta que se descarte la TV del VIH. Se recomienda la vacunación antigripal anual, para evitar la gripe en el conviviente inmunodeprimido.

SEGUIMIENTO A MEDIO Y LARGO PLAZO

Durante la atención del niño expuesto a VIH se producen situaciones que comportan una importante carga emocional para las familias y problemas de índole social, especialmente en madres inmigrantes, adolescentes o consumidoras de drogas. Es importante detectar estas necesidades y colaborar con los profesionales adecuados para garantizar un cumplimiento terapéutico y un seguimiento clínico correctos.

No disponemos aún de datos suficientes para evaluar la potencial toxicidad a largo plazo de la exposición intraútero a ARV, aunque los datos disponibles no han identificado mayor morbilidad a la esperada.

ALIMENTACIÓN DEL NIÑO EXPUESTO A VIH

La lactancia materna supone un riesgo añadido de transmisión del VIH de 10-16%. La única estrategia preventiva eficaz es la sustitución de la lactancia materna por la alimentación con fórmula adaptada cuando ésta sea asequible, factible, aceptable, sostenible y segura. En nuestro entorno, debe desaconsejarse la lactancia materna para prevenir la TV del VIH. Estudios recientes en países de baja renta han reportado tasas de TV inferiores al 1% en madres que lactan bajo TAR.²⁹

Asimismo, se debe evitar la premasticación de los alimentos por parte de la madre para el niño, ya que se ha descrito algún caso de TV por esta vía.

REFERENCIAS

1. ONUSIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2017. Accesible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
2. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/ Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. Enero de 2018. Accesible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_borrador_9_ene_GUIA_PRACTICA_PARA_EL_SEGUIMIENTO_DE_LA_INFECCION_POR_VIH_EN_LA_REPRODUCCION.pdf
3. Panel on Treatment of HIV-infected pregnant women and prevention of perinatal transmission. recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-Infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Available in: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Last access (March 2017).
4. De Ruiter A, Mercey D, Anderson J, Chakraborty R, Clayden P, Foster G et al. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. *HIV Med.* 2008; 9 (7): 452-502.
5. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon MC, Ciraru-Vigneron N et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr.* 2012; 160 (1): 60-6.e1.
6. Havens PL, Mofenson LM and the Committee on Pediatric AIDS. Evaluation and Management of the Infant Exposed to HIV-1 in the United States. *Pediatrics.* 2009; 123: 175-187.
7. Read JS and the Committee on Pediatric AIDS. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics* 2007; 120 (6): 1547-1562.
8. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis.* 2015; 61 (11): 1715-1725.
9. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1998; 339 (20): 1409-1414.
10. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH et al. NICHD HPTN040/PACTG 1043 Protocol Team. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med.* 2012; 366 (25): 2368-2379.
11. Prieto LM, González-Tomé MI, Muñoz E, Fernández-Ibieta M, Soto B, Del Rosal T et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV-1 and risk factors for infection in Spain: 2000-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31 (10): 1053-1058.
12. Kakkar FW, Samson L, Vaudry W, Brophy J, Le Meur JB, Lapointe N et al. Safety of combination antiretroviral prophylaxis in high-risk HIV-exposed newborns: a retrospective review of the Canadian experience. *J Int AIDS Soc.* 2016; 19 (1): 20520.
13. Chadwick EG, Qin M, Bryson Y et al. Establishing a treatment dose of nevirapine for full-term neonates with perinatal HIV infection: IMPAACTP1115. 21st International AIDS Conference; July 18-22, 2016; Durban, South Africa; LBPE011.
14. Bolaris MA, Keller MA, Robbins BL, Podany AT, Fletcher CV. Nevirapine plasma concentrations in human immunodeficiency virus-exposed neonates receiving high-dose nevirapine prophylaxis as part of 3-drug regimen. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017; 6 (1): 102-104.
15. Lau E, Brophy J, Samson L, Kakkar F, Campbell DM, Yudin MH et al. Nevirapine pharmacokinetics and safety

- in neonates receiving combination antiretroviral therapy for prevention of vertical HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017; 74 (5): 493-498.
16. Clarke DF, Acosta EP, Rizk ML, Bryson YJ, Spector SA, Mofenson LM et al. Raltegravir pharmacokinetics in neonates following maternal dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 67 (3): 310-315.
 17. Clarke DF, Acosta EP, Chain A, Cababasay M, Wang J, Calabrese K et al. IMPAACT P1110: raltegravir pharmacokinetics and safety in hiv-1 exposed neonates: dose-finding study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection 2017, In: Seattle (EEUU) 13 ta 16 from February of 2017. Available in http://impaactnetwork.org/DocFiles/CROI2017/P1110_Clarke_CROI2017_poster.pdf
 18. Boxwell D, Cao K, Lewis L, Marcus K, Nikhar B. Neonatal toxicity of Kaletra oral solution: LPV, ethanol or prophylyene glycol? 18th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston MA 2011.
 19. Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK, Meda N, Hofmeyr GJ, Vallo R et al. Extended pre-exposure prophylaxis with lopinavir-ritonavir versus lamivudine to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding up to 50 weeks in infants in Africa (ANRS 12174): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387 (10018): 566-573.
 20. Bauer GR, Colgrove RC, Larussa PS, Pitt J, Welles SL. Antiretroviral resistance in viral isolates from HIV-1-transmitting mothers and their infants. *AIDS*. 2006; 20 (13): 1707-1712.
 21. De Jose MI, Ramos JT, Alvarez S, Jimenez JL, Muñoz-Fernández MA. Vertical transmission of HIV-1 variants resistant to reverse transcriptase and protease inhibitors. *Arch Intern Med*. 2001; 161 (22): 2738-2739.
 22. Capretti MG, Marsico C, Conti M, Corvaglia LT, Arcuri S, Faldella G et al. Nevirapine prophylaxis to prevent HIV-1 mother-to-child transmission: pharmacokinetic considerations in preterm infants. *New Microbiol*. 2016; 39 (4): 314-316.
 23. Mugabo P, Els I, Smith J, Rabie H, Smith P, Mirochnick M et al. Nevirapine plasma concentrations in premature infants exposed to single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *S Afr Med J*. 2011; 101 (9): 655-658.
 24. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS*. 2004; 18 (17): 2337-2339.
 25. World Health Organization. Statement on DTG- Geneva 18 May 2018. Access in: http://www.who.int/medicines/publications/dugalets/Statement_on_DTG_18May_2018finaua=1
 26. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1173-1180.
 27. Noguera-Julian A, Morén C, Rovira N, Garrabou G, Catalán M, Sánchez E et al. Decreased mitochondrial function among healthy infants exposed to antiretrovirals during gestation, delivery and the neonatal period. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34 (12): 1349-1354.
 28. Jones CE, Naidoo S, De Beer C, Esser M, Kampmann B, Hesselting AC. Maternal HIV infection and antibody responses against vaccine-preventable diseases in uninfected infants. *JAMA*. 2011; 305 (6): 576-584.
 29. Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, Fowler MG, Mofenson LM, Owor M et al. Prevention of HIV-1 transmission through breastfeeding: efficacy and safety of maternal antiretroviral therapy versus infant nevirapine prophylaxis for duration of breastfeeding in hiv-1-infected women with high CD4 Cell Count (IMPAACT PROMISE): a randomized, open-label, clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 77 (4): 383-392.

Estado actual del sarampión Comportamiento en Latinoamérica

Ismael Francisco Herrera-Benavente,* Abiel Homero Mascareñas-de los Santos,**
Enrique Rodríguez-Barragán E,*** Andreu Comas-García,* Uciel René Ochoa-Pérez*

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

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

*** Director Médico del Hospital Ángeles, Ciudad Juárez, Chihuahua.

RESUMEN

El sarampión es una enfermedad exantemática, febril, muy contagiosa que es ocasionada por un virus ARN del género *Morbillivirus*. Ha sido y es actualmente responsable de un gran número de muertes en el mundo, principalmente en niños menores de cinco años de aquellos países que no aplican la vacuna contra el sarampión. La mejor manera de prevenir el sarampión es mediante la vacunación. Es posible su erradicación mundial.

Palabras clave: Sarampión, virus ARN, vacunación, inmunidad.

Current measles status Behavior in Latin America

ABSTRACT

Measles is a disease, exanthematic, febrile, very contagious that is caused by a RNA virus of the genus Morbillivirus. It has been and is currently responsible for a large number of deaths in the world, mainly in children under five years of age in those countries that do not apply the vaccine against the measles. The best way to prevent measles is through vaccination. Global eradication is possible.

Key words: Measles, RNA virus, vaccination, immunity.

INTRODUCCIÓN

El sarampión es una enfermedad aguda, altamente contagiosa, ocasionada por un virus ARN del género *Morbillivirus*. Ha sido causa de una elevada morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En las tres últimas décadas, la incidencia y el número de muertes han disminuido gracias al uso de las vacunas atenuadas, lo mismo que la neumonía, la ceguera y las afecciones neurológicas crónicas asociadas.¹ En los últimos años, se estimó que la vacunación previno 20.3 millones de muertes,² factor clave que ayudó a cumplir la meta de reducir la mortalidad infantil del 4o. Objetivo del Desarrollo del Milenio.³ El éxito de la vacunación ha traído un efecto paradójico en la población al disminuir la importancia de la enfer-

medad y su valor, agravado por las consecuencias de los grupos o personalidades antivacunas. En la actualidad se presentan más de 100,000 muertes anuales en el mundo. La enfermedad no presenta estados infecciosos latentes o persistentes y ningún reservorio animal mantiene la transmisión del virus, características que hacen posible la erradicación.^{4,5}

EL VIRUS

El virus sarampión pertenece al orden *Mononegavirales*, familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Paramyxovirinae*, género *Morbillivirus*, especie *Morbillivirus* sarampión y sólo cuenta con un único serotipo.⁶ Es un virus que cuenta con envoltura (bicapa lipídica obtenida de la célula blanco), estructuralmente es plemórfico y su diámetro va desde los 125 hasta los 250 nm. El genoma está compuesto por una molécula ARN en sentido negativo, no segmentado, con una longitud de 15,894 nucleótidos. Dicho genoma está dividido en seis marcos abiertos de lectura que además cuentan con una amplia región intergénica

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

de función desconocida entre los genes M y F. El genoma codifica seis proteínas estructurales: nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), matriz (M), fusión (F), hemaglutinina (H) y proteína grande (L) y dos proteínas no estructurales V y C que son codificadas dentro del gen de la fosfoproteína. El genoma está cubierto por las proteínas de la nucleocápside (N, P y L), las cuales tienen simetría helicoidal conformada por el ARN. Entre la nucleocápside y la membrana lipídica hay un segundo componente estructural constituido por la proteína M que envuelve internamente a la nucleoproteína (Figura 1).

Los genes H y F codifican dos proteínas, la H y F. Estas dos glicoproteínas están ancladas a la proteína de matriz (M) y atraviesan la envoltura viral. La glicoproteína de superficie H se une a múltiples receptores celulares expresados en linfocitos, monocitos, macrófagos, células dendríticas y epiteliales,^{7,8} que determinan el tropismo del virus. Los anticuerpos neutralizantes de tipo IgG contra esta proteína son los que ofrecen la inmunidad de por vida después de padecer la enfermedad, ya que bloquean la unión a receptores de células hospedadoras.⁹ La glicoproteína de superficie F es la responsable de la fusión de la envoltura viral con la membrana celular del huésped, lo que permite la entrada de la nucleocápside al citoplasma celular.¹⁰ El gen P codifica la proteína P y dos proteínas no estructurales, la proteína C y la proteína V, que funcionan coordinadamente en la replicación viral, regulación y represión, respectivamente.

Desde el punto genético, el virus puede ser caracterizado mediante la secuenciación de un segmento de 450 pares de bases localizados en la región variable del gen N. La caracterización genética del virus de tipo salvaje es importante para documentar

las vías de transmisión, distinguir las cepas endémicas de las importadas en las investigaciones de brotes, vigilancia mundial de las cepas circulantes de tipo salvaje y verificar su eliminación mediante la demostración de la ausencia de cepas víricas endémicas.¹¹ La genotipificación también puede diferenciar entre los virus vacunales y de tipo salvaje, que es importante para evaluar los eventos adversos asociados a la vacuna.¹²

Los virus de tipo salvaje se han dividido en cladas que contienen genotipos basados en las diferencias que presentan los genes hemaglutinina (H) y nucleoproteína (N). Hasta el momento la Organización Mundial para la Salud (OMS) ha reconocido ocho cladas (A, B, C, D, E, F, G y H), las cuales a su vez, se han subdividido en 24 genotipos (A, B1, B2, B3, C1, C2, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, E, F, G1, G2, G3, H1, H2).¹³ De acuerdo a los *Centers Diseases of Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos de América, dentro de un genotipo puede haber múltiples linajes genéticos distintos.¹⁴ Los 450 nucleótidos que codifican los 150 aminoácidos carboxilo-terminales de la nucleoproteína tienen hasta un 12% de variación de nucleótidos entre genotipos. En la actualidad, los genotipos B1, D1, E, F y G1 ya se han extinguido y los genotipos circulantes desde 1990 son los A (incluyendo a los de las cepas vacunales que pertenecen a este genotipo), B2, B3, C1, C2, D2, D3, D4, D5, D6, D8, D8, D9, D10, D11, G2, G3, H1, H2. Sólo 13 de los 24 genotipos conocidos se detectaron entre 2005 y 2014, y sólo ocho desde 2009, lo que sugiere que muchos genotipos ya no circulan.¹⁵ Durante el 2014, se identificaron seis genotipos a nivel global, B3, D4, D8, D9, G3, H1.¹⁴

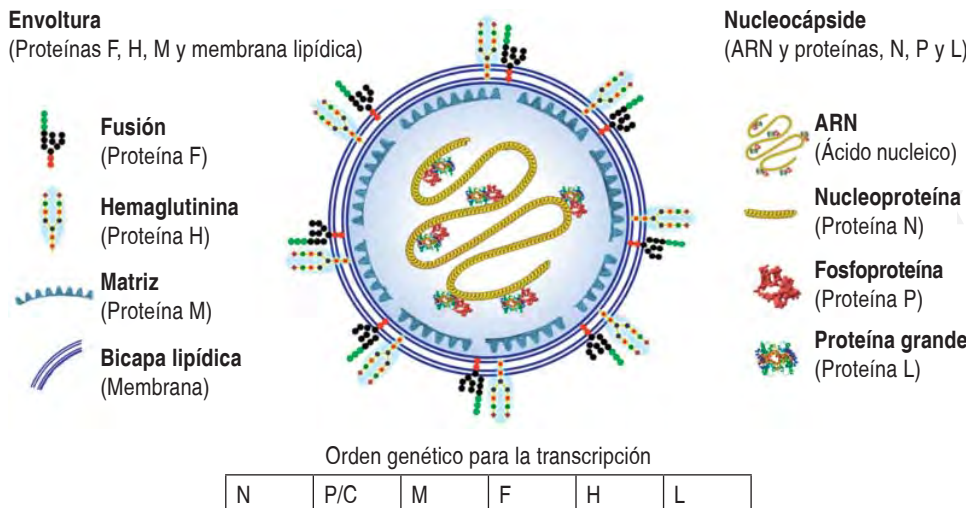


Figura 1.

Virus del sarampión.

A pesar de su diversidad genotípica y el hecho de que los virus ARN mutan constantemente, éste es un virus antigénicamente monotípico.¹⁶ Las vacunas atenuadas derivadas del único genotipo del virus aislado en la década de 1950¹⁷ (cepas Schwarz, Edmonston-Zagreb, Enders y Moraten) continúan siendo protectoras en todo el mundo, ya que los epítipes neutralizantes de la proteína hemaglutinina que confieren protección están altamente conservados.¹⁸

INCIDENCIA Y MORTALIDAD

Debido a que la mayoría de los casos y de muertes se producen en países con sistemas deficientes de registro de enfermedades, se desconocen con exactitud las tasas de incidencia y mortalidad a nivel global. Los datos que se manejan en la actualidad se basan en la red mundial de laboratorio de sarampión y rubéola de la OMS.¹⁹

El número de casos notificados disminuyó en todo el mundo entre 2000 y 2015 en un 70%, (853,479 a 254,928 casos).² A nivel mundial, la gran mayoría de los casos informados en 2015 fueron de África (40%), Pacífico Occidental (27%), Sudeste Asiático (12%) y la Región Europea (11%). Entre 2000 y 2015, las muertes estimadas disminuyeron en un 79% (651,600 a 134,200).² Las regiones con mayor mortalidad fueron la región de África y la región del sudeste Asiático.

En la *figura 2* podemos observar la evolución de la incidencia en América Latina desde 1980 hasta el 21 de septiembre del 2018.²⁰ Es importante hacer hincapié en el hecho de que, a partir del año 2011, se ha observado un incremento en el número de casos. En la *figura 3* se puede observar los países con mayor número de casos en los últimos ocho años, ocupando los primeros lugares: Canadá, Estados Unidos de

Norteamérica, Brasil y la República Bolivariana de Venezuela.

De enero hasta el 21 de septiembre de 2018, se han notificado 6,629 casos confirmados, incluidas 72 defunciones, en 11 países de la región de las Américas: Antigua y Barbuda (un caso), Argentina (11 casos), Brasil (1,735 casos, incluidas 10 defunciones), Canadá (22 casos), Colombia (85 casos), Ecuador (19 casos), Estados Unidos de América (124 casos), Guatemala (un caso), México (cinco casos), Perú (21 casos) y la República Bolivariana de Venezuela (4,605 casos, incluidas 62 defunciones).²¹

EPIDEMIOLOGÍA

El virus se transmite por vía respiratoria^{22,23} y con las mayores tasas de contagio (hasta 18 casos secundarios de un individuo enfermo en poblaciones susceptibles).^{24,25} Este virus se propaga rápidamente en poblaciones susceptibles y requiere altos niveles de inmunidad poblacional (89-94%) para interrumpir la transmisión. En aquellas regiones donde la transmisión del virus es endémico, se caracteriza por epidemias estacionales anuales superpuestas a ciclos epidémicos más largos de dos a cinco años, como resultado de la acumulación de personas susceptibles en sucesivas cohortes de nacimientos y el posterior descenso en el número de individuos susceptibles después de un brote.²⁶ Los brotes anuales suelen ocurrir a finales del invierno y principios de primavera en climas templados²⁶ y en regiones tropicales los patrones estacionales son mucho más variables.²⁷

Los recién nacidos y lactantes son protegidos por los anticuerpos maternos adquiridos pasivamente en los primeros meses de vida.²⁸ Los anticuerpos también pueden interferir con la respuesta de la

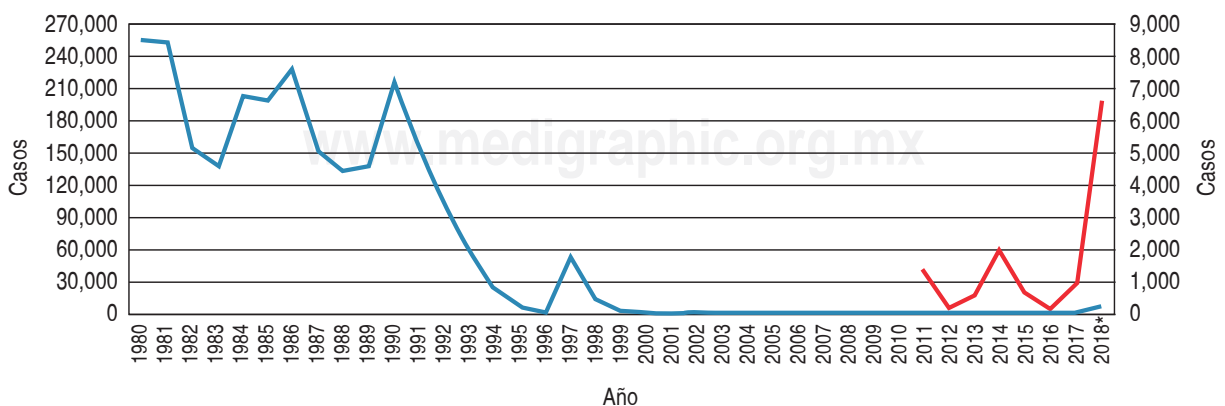


Figura 2. Incidencia del sarampión en América Latina: 1980-2018 (*21 de septiembre).

Casos por año por país: 2011-2018 (21 septiembre)

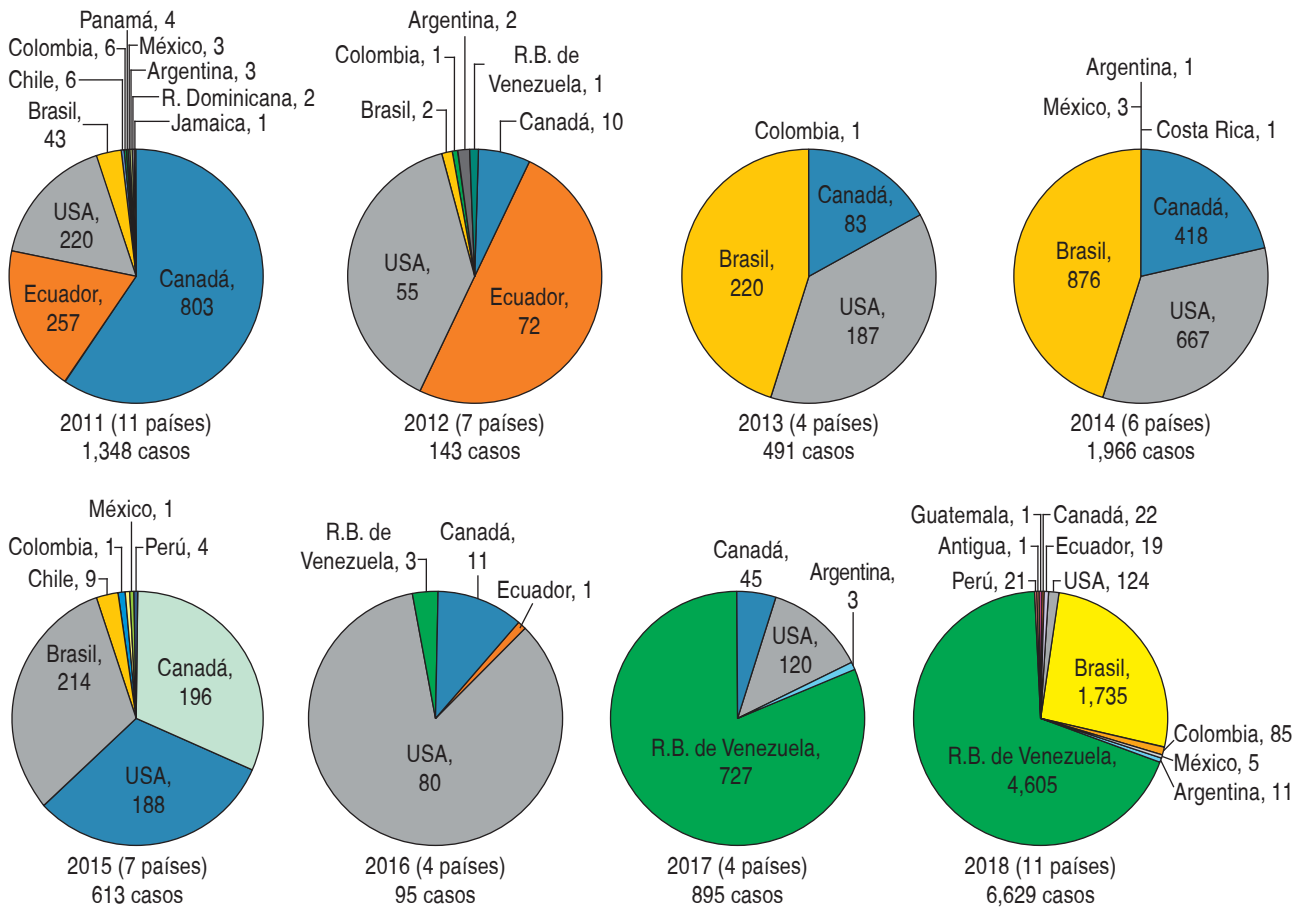


Figura 3. Casos de sarampión en América Latina.

vacuna al neutralizar el virus.²⁸ Las mujeres con inmunidad inducida por la vacuna se vuelven susceptibles a una edad más temprana que las mujeres con antecedentes de infección por el virus de tipo salvaje, ya que los niveles de anticuerpos son generalmente más altos.^{29,30}

La edad promedio del pico de incidencia varía en función de la tasa de disminución de los anticuerpos maternos protectores, a la edad a la que los niños adquieren inmunidad protectora contra la vacunación y a la tasa de contacto entre individuos susceptibles e infecciosos. En entornos urbanos densamente poblados con baja cobertura vacunal, la enfermedad se presenta en lactantes y en niños pequeños. Al aumentar la cobertura de vacunación y, por consiguiente, los niveles de inmunidad en la población, la distribución de la enfermedad se presenta más en la adolescencia y edad adulta. El aumento de la cobertura de vacunación y de los niveles de inmu-

nidad en la población, la distribución por edad se traslada más hacia la adolescencia y edad adulta.³¹ Además de la cambiante distribución por edad de los casos, los brotes se han reconocido cada vez más en poblaciones con deficiencias inmunológicas a pesar de la alta cobertura vacunal, incluidos los casos en individuos que recibieron dos dosis de vacuna.^{32,33}

INMUNIDAD

La respuesta inmune al virus es crucial para la eliminación viral y el establecimiento de inmunidad protectora. La inmunidad innata ocurre durante la fase prodrómica de la enfermedad. Las proteínas virales V y C suprimen la producción de interferón del huésped, facilitando la replicación del virus.³⁴ La inmunidad adaptativa consiste en respuestas celular y humoral, que son esenciales para la recuperación y el establecimiento de una inmunidad protectora a largo plazo, respectivamente.

La inmunidad humoral inicial es por anticuerpos IgM que surgen en el momento de la erupción y persisten durante seis a ocho semanas. Los anticuerpos de tipo IgM aparecen después de la aparición del exantema y son detectados comúnmente mediante la técnica de inmunoensayo enzimático.³⁵ Posteriormente, se producen los anticuerpos IgG en contra de la nucleoproteína. La eficacia de los anticuerpos para prevenir la enfermedad se demuestra por la protección conferida por los anticuerpos maternos pasivamente adquiridos y la administración inmunoglobulina postexposición.³⁶ La respuesta inmune celular es importante para la eliminación viral, como lo demuestra el hecho que los niños con agammaglobulinemia se recuperan, pero los niños con deficiencias de células T desarrollan una enfermedad grave o mortal.³⁷ El sarampión fue la primera infección inmunosupresora descrita.³⁸ Las deficiencias inmunes innata y adaptativa pueden hacer que las personas sean más susceptibles a infecciones bacterianas y virales secundarias.³⁹ Se cree que la supresión inmune y el aumento asociado del riesgo de infecciones secundarias duran varias semanas o meses después de haber padecido la enfermedad.^{40,41}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación es de 10 días desde el momento de la infección hasta el inicio de la fiebre o de 14 días hasta la aparición del exantema,⁴² promedio de 12.5 días (11.8 a 13.2 días),⁴³ aunque podría ser más prolongado.⁴⁴ La fase de contagio inicia a los tres o cuatro días antes de la aparición del exantema y persiste cuatro días después, coincidiendo con los picos de viremia y cuando la tos y la coriza son más intensas, lo que facilita la transmisión. El ARN del virus puede detectarse durante varios meses en sangre, orina y muestras nasofaríngeas después del inicio de la erupción.⁴⁵

El exantema es de tipo maculopapular eritematoso. La enfermedad comienza con fiebre, tos, coriza y conjuntivitis. Las manchas de Koplik aparecen en la mucosa bucal como pequeñas pápulas blancas y brindan la oportunidad de diagnosticar clínicamente uno o dos días antes de la erupción y es considerado como un signo patognomónico de la enfermedad. La erupción aparece tres a cuatro días después del inicio de la fiebre; se presenta en un inicio en cara y en la parte posterior de las orejas, para extenderse al tronco y extremidades. La fiebre y los síntomas catarrales generalmente alcanzan el pico con la erupción, que persiste durante tres a cuatro días (*Figura 4*). La erupción puede ser mínima en niños con sarampión

modificado por la vacuna y pueden no tener tos, coriza o conjuntivitis.⁴⁶ Los niños desnutridos pueden desarrollar una erupción con pigmentación profunda que se descama durante la recuperación.⁴⁷ Como la erupción representa una infiltración linfocítica perivasculare, los niños con inmunidad celular alterada, como aquellos infectados con VIH, podrían no desarrollar el exantema característico o podría retrasarse.⁴⁸ La recuperación generalmente ocurre dentro de una semana posterior al inicio de la erupción en personas que no cursaron con complicaciones propias de la enfermedad. La definición de caso que consiste en una erupción maculopapular generalizada, fiebre (≥ 38.3 °C), tos, coriza o conjuntivitis, tiene una alta sensibilidad (75-90%), pero un valor predictivo positivo bajo cuando la incidencia es baja, destacando la necesidad de confirmación serológica.⁴⁹

Las complicaciones pueden afectar la mayoría de los sistemas de órganos y son más comunes en lactantes, adultos mayores de 20 años, mujeres embarazadas y personas inmunodeprimidas o desnutridas, especialmente niños con deficiencia de vitamina A.⁵⁰ El tracto respiratorio es un sitio frecuente de complicaciones. La neumonía representa la mayoría de la morbilidad y mortalidad asociadas⁵¹ y es causada por patógenos virales y/o bacterianos secundarios, pero puede deberse al virus como consecuencia de la neumonía de células gigantes de Hecht.⁵² Otras complicaciones del tracto respiratorio incluyen laringotraqueobronquitis (crup) y otitis media. La diarrea se debe a infecciones secundarias

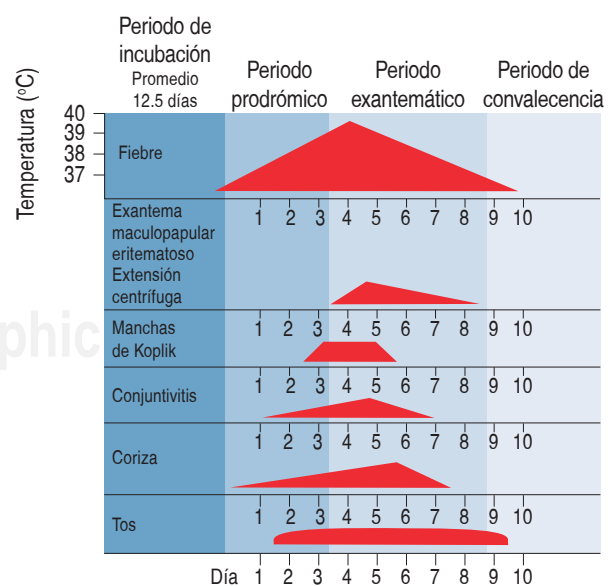


Figura 4. Curso clínico de la enfermedad.

por bacterias o protozoos. La queratoconjuntivitis fue una causa frecuente de ceguera antes del uso generalizado de la vacuna y suplementos de vitamina A.⁵³ El sarampión en el embarazo se asocia con un mayor riesgo de bajo peso al nacer, aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina y muerte materna.⁵⁴

Aunque de manera infrecuente, la infección puede causar complicaciones neurológicas, éstas son:

1. Encefalomiелitis diseminada aguda (enfermedad autoinmune desmielinizante desencadenada por el virus), que se produce en días o semanas y ocurre en aproximadamente uno de cada 1,000 casos.⁵⁵
2. Encefalitis por cuerpos de inclusión (infección progresiva del virus que produce deterioro neurológico y muerte en individuos con inmunidad celular deteriorada), que se presenta a los siguientes meses de la fase aguda de la enfermedad.^{55,56}
3. Panencefalitis esclerosante subaguda complicación tardía del que ocurre en aproximadamente 1:10,000 a 1:100,000 casos cinco a 10 años después de la enfermedad aguda, causada por la respuesta del huésped a la producción de viriones mutados con ensamblaje defectuoso.^{55,57} La vacunación reduce la incidencia de panencefalitis esclerosante subaguda.⁵⁸

Finalmente, el índice de letalidad oscila en menos de uno en 1,000 casos.⁵⁹ Esta variación está determinada por la edad promedio de la infección, el estado nutricional e inmunológico de la población, la cobertura de la vacuna y el acceso a la atención médica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sarampión es fundamentalmente clínico. Se tiene que pensar en toda persona que presente fiebre y un exantema generalizado, particularmente en brotes o en pacientes con antecedentes de viajes a áreas endémicas. El diagnóstico diferencial se hace con otras infecciones virales agudas, entre las que se incluyen rubéola, virus del herpesvirus humano tipo 6, dengue y parvovirus B19. El historial médico y el examen físico deben enfocarse a las características clínicas y las posibles complicaciones, como neumonía, otitis media, queratoconjuntivitis y diarrea. El personal de atención médica debe tomar las medidas adecuadas, incluido el rápido aislamiento de casos infecciosos, para prevenir la transmisión dentro de los entornos de atención de la salud.⁶⁰ El diagnóstico clínico es difícil en aquellos casos en que el médico no está

familiarizado con la enfermedad, niños inmunocomprometidos y desnutridos en quienes la erupción puede estar ausente o alterada, y en individuos con anticuerpos preexistentes de inmunidad materna, inmunoglobulina o vacunación previa que pueden tener un periodo de incubación más largo, enfermedad prodrómica más leve y una erupción cutánea menos aparente que los casos típicos.

El método de laboratorio más común para confirmar la infección es la detección de anticuerpos séricos IgM específicos,³⁵ casi todas las personas enfermas tendrán anticuerpos IgM específicos detectables después de cuatro días.⁶¹ Los anticuerpos IgM específicos alcanzan su máximo dentro de una a tres semanas después de la aparición de la erupción y disminuyen a niveles indetectables posterior a las cuatro a ocho semanas. La infección aguda también puede confirmarse serológicamente midiendo los niveles de anticuerpos IgG específicos en sueros pareados con dos semanas de diferencia entre uno y el otro; si éstos aumentaron cuatro veces el valor inicial, entonces la prueba se toma como positiva y el paciente es diagnosticado con sarampión. La presencia de anticuerpos IgG en una sola muestra de suero únicamente es evidencia de una infección o inmunización previa. Los inmunoensayos enzimáticos son los que se utilizan con mayor frecuencia y detectan la presencia de anticuerpos. La prueba de oro con la sensibilidad más alta es el ensayo de neutralización por reducción de placa.⁶² La infección se puede confirmar mediante la detección de ARN viral mediante RT-PCR utilizando muestras faríngeas, nasales, nasofaríngeas y de orina antes de que se detecten anticuerpos IgM específicos.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en terapia de apoyo, tratamiento de las infecciones bacterianas secundarias y el suministro de vitamina A. La OMS recomienda la administración de una dosis diaria de 200,000 UI de vitamina A en dos días consecutivos para todos los niños mayores de un año de edad. En niños más pequeños se recomiendan dosis más bajas, específicamente 100,000 UI por día para niños de seis a 12 meses y 50,000 UI por día para niños menores de seis meses.⁶³ Para niños con evidencia clínica de deficiencia de vitamina A, se recomienda una tercera dosis dos a cuatro semanas después.⁶⁴ Dos dosis de vitamina A, pero no una dosis única, se han asociado con una reducción en el riesgo de mortalidad en niños menores de dos años y una reducción en el

riesgo de mortalidad específica de neumonía.⁶⁴ No hay terapia antiviral específica, aunque la ribavirina, el interferón alfa y otros medicamentos antivirales se han usado para tratar casos graves.⁶⁵ La evidencia que respalda el uso de antibióticos profilácticos en niños es limitada y no se recomienda su uso,⁶⁶ pero los antibióticos están indicados para personas que tienen evidencia clínica de infección bacteriana, incluyendo neumonía y otitis media.

PREVENCIÓN

El sarampión se previene mediante la vacunación. Las vacunas actualmente autorizadas son vacunas virales atenuadas que se replican dentro del huésped y que inducen inmunidad protectora.⁶³ Las vacunas se administran en combinación con las de rubéola, paperas o varicela.

La OMS recomienda la primera dosis de la vacuna a los nueve meses de edad en entornos endémicos, pero a partir de los seis meses de edad en algunas circunstancias, incluso durante brotes, para poblaciones desplazadas y refugiados, para niños infectados y expuestos al VIH y niños con alto riesgo de contraer sarampión, pero que permiten flexibilidad según la epidemiología local.⁶³ Las proporciones de niños que desarrollan niveles protectores de anticuerpos después de la vacunación son de aproximadamente 85% a los nueve meses de edad y 95% a los 12 meses de edad.⁶⁷ Cuando la vacuna se administra a niños menores de nueve meses de edad, una menor proporción desarrolla inmunidad protectora debido al efecto inhibitorio de los anticuerpos maternos y la inmadurez del sistema inmunológico.⁶⁸ Administrar la primera dosis de la vacuna a los 12-15 meses da como resultado una mayor proporción de niños protegidos, pero sólo puede realizarse en entornos donde el riesgo es bajo.

REFERENCIAS

- Shanks GD, Waller M, Briem H, Gottfredsson M. Age-specific measles mortality during the late 19th-early 20th centuries. *Epidemiol Infect.* 2015; 143: 3434-3441.
- Patel MK, Gacic-Dobo M, Strebel PM, Dabbagh A, Mulders MN, Okwo-Bele JM et al. Progress toward regional measles elimination-worldwide, 2000-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65 (44): 1228-1233.
- Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet.* 2015; 385 (9966): 430-440.
- Meeting of the International Task Force for Disease Eradication, November 2015. *Weekly Epidemiol Rec.* 2016; 91: 61-71.
- Moss WJ, Strebel P. Biological feasibility of measles eradication. *J Infect Dis.* 2011; 204: S47-53.
- Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Arch Virol.* 2017; 162 (8): 2505-2538.
- Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y. SLAM (CDw150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature.* 2000; 406: 893-897.
- Mühlebach MD, Mateo M, Sinn PL, Prüfer S, Uhlig KM, Leonard VH et al. Adherens junction protein nectin-4 is the epithelial receptor for measles virus. *Nature.* 2011; 480 (7378): 530-553.
- Tahara M, Ohno S, Sakai K, Ito Y, Fukuhara H, Komase K et al. The receptor-binding site of the measles virus hemagglutinin protein itself constitutes a conserved neutralizing epitope. *J Virol.* 2013; 87 (6): 3583-3586.
- Plattet P, Alves L, Herren M, Aguilar HC. Measles virus fusion protein: structure, function and inhibition. *Viruses.* 2016; 8: 112.
- Mulders MN, Truong AT, Muller CP. Monitoring of measles elimination using molecular epidemiology. *Vaccine.* 2001; 19: 2245-2249.
- Moss WJ, Scott S, Ndhlovu Z, Monze M, Cutts FT, Quinn TC et al. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 viral load during acute measles. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28 (1): 63-65.
- WHO. Measles virus nomenclature update: 2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012; 87: 73-81.
- <https://www.cdc.gov/measles/lab-tools/genetic-analysis.html>. [Consulted 12 October of 2018].
- Perry RT, Murray JS, Gacic-Dobo M, Dabbagh A, Mulders MN, Strebel PM et al. Progress toward regional measles elimination-worldwide, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64 (44): 1246-1251.
- Beatty SM, Lee B. Constraints on the genetic and antigenic variability of measles virus. *Viruses.* 2016; 8: 109.
- Enders JF, Peebles TC. Propagation in tissue cultures of cytopathogenic agents from patients with measles. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1954; 86: 277-286.
- Fulton BO, Sachs D, Beatty SM, Won ST, Lee B, Palese P et al. Mutational analysis of measles virus suggests constraints on antigenic variation of the glycoproteins. *Cell Reports.* 2015; 11 (9): 1331-1338.
- Mulders MN, Rota PA, Icenogle JP, Brown KE, Takeda M, Rey GJ et al. Global Measles and Rubella Laboratory Network Support for Elimination Goals, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65 (17): 438-442.
- http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/. [Consulted 12 October of 2018].
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Sarampión. 21 de septiembre de 2018, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2018.
- Remington PL, Hall WN, Davis IH, Herald A, Gunn RA. Airborne transmission of measles in a physician's office. *JAMA.* 1985; 253: 1574-1577.
- Hope K, Boyd R, Conaty S, Maywood P. Measles transmission in health care waiting rooms: implications for public health response. *Western Pac Surveill Response J.* 2012; 3 (3): 33-38.
- Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Method Med Res.* 1993; 2: 23-41.

25. Anderson RMR. Infectious diseases of humans. Oxford: Oxford University Press, 1991.
26. Fine PE, Clarkson JA. Measles in England and Wales-I: an analysis of factors underlying seasonal patterns. *Int J Epidemiol.* 1982; 11: 5-14.
27. Ferrari MJ, Grais RF, Bharti N, Conlan AJ, Bjørnstad ON, Wolfson LJ et al. The dynamics of measles in sub-Saharan Africa. *Nature.* 2008; 451 (7179): 679-684.
28. Albrecht P, Ennis FA, Saltzman EJ, Krugman S. Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: mechanism of measles vaccine failure. *J Pediatr.* 1977; 91: 715-718.
29. Leuridan E, Hens N, Hutse V, Ieven M, Aerts M, Van Damme P. Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ.* 2010; 340: 1626.
30. Waaijborg S, Hahné SJ, Mollema L, Smits GP, Berbers GA, van der Klis FR et al. Waning of maternal antibodies against measles, mumps, rubella, and varicella in communities with contrasting vaccination coverage. *J Infect Dis.* 2013; 208 (1): 10-16.
31. Durrheim DN, Crowcroft NS, Strebel PM. Measles-the epidemiology of elimination. *Vaccine.* 2014; 32: 6880-6883.
32. Sugerman DE, Barskey AE, Delea MG, Ortega-Sanchez IR, Bi D, Ralston KJ et al. Measles outbreak in a highly vaccinated population, San Diego, 2008: role of the intentionally undervaccinated. *Pediatrics.* 2010; 125 (4): 747-755.
33. Phadke VK, Bednarczyk RA, Salmon DA, Omer SB. Association between vaccine refusal and vaccine-preventable diseases in the United States: A review of measles and pertussis. *JAMA.* 2016; 315: 1149-1158.
34. Nakatsu Y, Takeda M, Ohno S, Shirogane Y, Iwasaki M, Yanagi Y. Measles virus circumvents the host interferon response by different actions of the C and V proteins. *J Virol.* 2008; 82: 8296-8306.
35. Bellini WJ, Helfand RF. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. *J Infect Dis.* 2003; 187: S283-290.
36. Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, Jones MA. Post-exposure passive immunisation for preventing measles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: Cd010056.
37. Good RA, Zak SJ. Disturbances in gamma globulin synthesis as experiments of nature. *Pediatrics.* 1956; 18: 109-149.
38. von Pirquet C. Das Verhalten der kutanen Tuberkulinreaktion während der Masern. *Dtsch Med Wochenschr.* 1908; 34 (30): 1297-1300.
39. Griffin DE. Measles virus-induced suppression of immune responses. *Immunol Rev.* 2010; 236: 176-189.
40. Tamashiro VG, Perez HH, Griffin DE. Prospective study of the magnitude and duration of changes in tuberculin reactivity during uncomplicated and complicated measles. *Pediatr Infect Dis J.* 1987; 6: 451-454.
41. Akramuzzaman SM, Cutts FT, Wheeler JG, Hossain MJ. Increased childhood morbidity after measles is short-term in urban Bangladesh. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 723-735.
42. Sartwell PE. The incubation period and the dynamics of infectious disease. *Am J Epidemiol.* 1966; 83: 204-206.
43. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9: 291-300.
44. Fitzgerald TL, Durrheim DN, Merritt TD, Birch C, Tran T. Measles with a possible 23 day incubation period. *Commun Dis Intel Quart Report.* 2012; 36: E277-80.
45. Riddell MA, Moss WJ, Hauer D, Monze M, Griffin DE. Slow clearance of measles virus RNA after acute infection. *J Clin Virol.* 2007; 39: 312-317.
46. Choe YJ, Hu JK, Song KM, Cho H, Yoon HS, Kim ST et al. Evaluation of an expanded case definition for vaccine-modified measles in a school outbreak in South Korea in 2010. *Jpn J Infect Dis.* 2012; 65 (5): 371-375.
47. Morley D. Severe measles in the tropics. I. *BMJ.* 1969; 1: 297-300.
48. Moss WJ, Cutts F, Griffin DE. Implications of the human immunodeficiency virus epidemic for control and eradication of measles. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 106-112.
49. Hutchins SS, Papania MJ, Amler R, Maes EF, Grabowsky M, Bromberg K et al. Evaluation of the measles clinical case definition. *J Infect Dis.* 2004; 189 (Suppl. 1): S153-59.
50. Stevens GA, Bennett JE, Hennocq Q, Lu Y, De-Regil LM, Rogers L et al. Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: a pooled analysis of population-based surveys. *Lancet Glob Health.* 2015; 3 (9): e528-536.
51. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis.* 2004; 189: S4-16.
52. Enders JF, Mc CK, Mitus A, Cheatham WJ. Isolation of measles virus at autopsy in cases of giant-cell pneumonia without rash. *N Engl J Med.* 1959; 261: 875-881.
53. Foster A, Sommer A. Childhood blindness from corneal ulceration in Africa: causes, prevention, and treatment. *Bull World Health Organ.* 1986; 64: 619-623.
54. Ogbuanu IU, Zeko S, Chu SY, Muroa C, Gerber S, De Wee R et al. Maternal, fetal, and neonatal outcomes associated with measles during pregnancy: Namibia, 2009-2010. *Clin Infect Dis.* 2014; 58 (8): 1086-1092.
55. Griffin DE. Measles virus and the nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2014; 123: 577-590.
56. Hardie DR, Albertyn C, Heckmann JM, Smuts HE. Molecular characterisation of virus in the brains of patients with measles inclusion body encephalitis (MIBE). *Virol J.* 2013; 10: 283.
57. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, Schechter R, Hacker JK, Preas C et al. Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication is more common than we think. *Clin Infect Dis.* 2017; 65 (2): 226-232. doi: 10.1093/cid/cix302.
58. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol.* 2007; 36: 1334-1348.
59. Wolfson LJ, Grais RF, Luquero FJ, Birmingham ME, Strebel PM. Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *Int J Epidemiol.* 2009; 38: 192-205.
60. Maltezou HC, Wicker S. Measles in health-care settings. *Am J Infect Cont.* 2013; 41: 661-663.
61. Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, Maes EF, Guris D, Bellini WJ. Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset. *J Infect Dis.* 1997; 175: 195-199.
62. Cohen BJ, Doblas D, Andrews N. Comparison of plaque reduction neutralisation test (PRNT) and measles virus-specific IgG ELISA for assessing immunogenicity of measles vaccination. *Vaccine.* 2008; 26: 6392-6397.
63. WHO. Measles vaccines: WHO position paper-April 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017; 92: 205-227.
64. Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 4: Cd001479.

65. Barnard DL. Inhibitors of measles virus. *Antiv Chem Chemother*. 2004; 15: 111-119.
66. Kabra SK, Lodha R. Antibiotics for preventing complications in children with measles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 8: Cd001477.
67. Moss WJ, Scott S. The immunological basis for immunization serie. Module 7: Measles-Update 2009. Geneva: World Health Organization, 2009.
68. Gans HA, Arvin AM, Galinus J, Logan L, DeHovitz R, Maldonado Y. Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. *JAMA*. 1998; 280: 527-532.

Correspondencia:

Dr. Abiel Homero Mascareñas-de los Santos

E-mail: a_mascarenas@hotmail.com

***Mycoplasma genitalium*: un patógeno emergente de transmisión sexual**

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

Mycoplasma genitalium pertenece, junto con otros micoplasmas y ureaplasmas, a la familia *Mycoplasmataceae*, clase *Mollicutes*. Están ampliamente distribuidos en los seres humanos, mamíferos, aves, reptiles, peces y otros vertebrados, así como en las plantas. Los micoplasmas genitales representan un grupo complejo de microorganismos que se han asociado con una amplia gama de enfermedades infecciosas en adultos y niños. La mayoría de las investigaciones se ha concentrado en pacientes masculinos con uretritis, pero *M. genitalium* se ha observado implicado en la enfermedad pélvica inflamatoria, neumonía, artritis y complicaciones del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El modo de la infección de las enfermedades causadas por *M. genitalium* es la transmisión por vía sexual; a menudo parece ser asintomática y crónica. *M. genitalium* puede estar asociada con mujeres y hombres que tienen relaciones sexuales con personas del mismo sexo y parejas bisexuales; los heterosexuales lo adquieren por el contagio de alguna pareja que haya tenido relaciones bisexuales.

Palabras clave: Enfermedad de transmisión sexual, micoplasma, epididimitis, prostatitis, enfermedad pélvica inflamatoria.

Mycoplasma genitalium: an emerging sexually transmitted pathogen

ABSTRACT

Mycoplasma genitalium belongs along with other mycoplasmas and ureaplasmas, to the family *Mycoplasmataceae*, class *Mollicutes*. They are widely distributed in humans, mammals, birds, reptiles, fish and other vertebrates, as well as in plants. Genital mycoplasmas represent a complex group of microorganisms that have been associated with a wide range of infectious diseases in adults and children. Most of the research has focused on male patients with urethritis, but *M. genitalium* has been implicated in pelvic inflammatory disease, pneumonia, arthritis and complications of acquired immunodeficiency syndrome. The mode of infection of diseases caused by *M. genitalium* is sexual transmission; these diseases often appear to be asymptomatic and chronic. *M. genitalium* may be associated with women and men who have sex with same-sex couples, bisexual couples and heterosexuals acquire it through the contagion of a couple who has had bisexual relationships.

Key words: Sexually transmitted disease, mycoplasma, epididymitis, prostatitis, pelvic inflammatory disease.

INTRODUCCIÓN

Mycoplasma genitalium fue aislado en 1980 por Tully y colaboradores, después de una incubación prolongada, en dos de 13 hombres con síndrome de uretritis no gonocócica. Este organismo es difícil de aislar de muestras clínicas con técnica de cultivo convencional; su diagnóstico requiere el uso de prueba de amplificación sensible a ácido nucleico (NAAT, por sus siglas en inglés).^{1,2}

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

M. genitalium pertenece, junto con otros micoplasmas y ureaplasmas, a la familia *Mycoplasmataceae*, clase *Mollicutes*. Están ampliamente distribuidos en los seres humanos, mamíferos, aves, reptiles, peces y otros vertebrados, así como en las plantas. Se diferencian de las demás bacterias en que carecen de una pared celular rígida. *M. genitalium* es el más pequeño entre los micoplasmas con diámetro celular de solamente 300 nm y un tamaño de genoma de únicamente 580 kpb capaz de autorreplicarse.¹

Los micoplasmas genitales representan un grupo complejo y único de microorganismos que se han asociado con una amplia gama de enfermedades infecciosas en adultos y niños. La mayoría de las investigaciones se han concentrado en pacientes

masculinos con uretritis, pero *M. genitalium* se ha observado implicado en la enfermedad pélvica inflamatoria, neumonía, artritis y complicaciones del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.¹

El modo exacto de la infección y el patrón de las enfermedades causadas por *M. genitalium* es transmitido por vía sexual, la infección a menudo parece ser asintomática y crónica.²

EPIDEMIOLOGÍA

M. genitalium es una bacteria que está presente en alrededor de 1% de la población general de 16 a 44 años. *M. genitalium* puede estar asociada con mujeres y hombres que tiene relaciones sexuales con personas del mismo sexo y parejas bisexuales; los heterosexuales lo adquieren por el contagio de alguna pareja que haya tenido relaciones bisexuales. Se ha encontrado una fuerte asociación de *M. genitalium* y hombres de raza negra.^{3,4}

PATOGÉNESIS

La fisiopatología de la infección por *M. genitalium* en el humano se caracteriza por una etapa de colonización del epitelio urogenital; sigue a una etapa aguda de multiplicación activa del micoplasma, inflamación del tejido y la consecuente aparición de signos y síntomas urogenitales. Si durante esta fase no se aplica la terapia antimicrobiana correspondiente, la infección se convierte en crónica; en la mayoría de los casos, ocurre la desaparición total o parcial de las manifestaciones clínicas con la falsa suposición de una «mejoría total» por los pacientes, mientras continúa la multiplicación de *M. genitalium* en el epitelio urogenital.⁵

La patogénesis molecular exacta de *M. genitalium* es vaga, pero se ha sugerido que en el tejido el daño es sólo parcialmente causado por toxinas del micoplasma y metabolitos dañinos, tales como el peróxido de hidrógeno y superóxido. Los micoplasmas pueden interactuar con muchos componentes del sistema inmune, induciendo la activación de macrófagos y la producción de citoquinas. Algunos componentes de la célula pueden actuar como superantígenos, y podrían inducir manifestaciones autoinmunes. *M. genitalium* puede invadir células epiteliales, que pueden ofrecer protección contra antibióticos.¹

ETIOLOGÍA

M. genitalium está asociado con diversas infecciones genitourinarias, fracaso en la concepción y morbimortalidad neonatal. La falta de conocimiento

concluyente con respecto al potencial patogénico de *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. en muchas condiciones se debe a su alta frecuencia en personas sanas y deficientes estudios de investigación. Además, el aislamiento de *M. genitalium*, como ya hemos comentado, es difícil. La situación está cambiando debido a la introducción de métodos moleculares en la detección de micoplasmas de los genitales.^{1,3,5}

Los estudios sistemáticos que unen *M. genitalium* a las complicaciones como epididimitis y prostatitis son carentes. Sin embargo, el ADN de *M. genitalium* se ha encontrado tanto en la uretra de hombres con epididimitis, y en el tejido prostático de hombres con prostatitis. La detección de *M. genitalium* en hombres con uretritis no gonocócica aguda también se ha asociado significativamente con balanitis y postitis. *M. genitalium* se une a los espermatozoides, pero no hay pruebas de su papel en la calidad del espermatozoides.^{1,3,5}

En las mujeres, la presencia de *M. genitalium* se asocia con cervicitis y uretritis. *M. genitalium* puede ser detectado en el endometrio de mujeres con enfermedad pélvica inflamatoria y es muy raro encontrarlo en la trompa uterinas.^{1,3,5,6}

También se confirmó que *M. genitalium* se asocia con la enfermedad pélvica inflamatoria, independientemente de gonococo o clamidia. Varios estudios basados en PCR en diversas poblaciones confirman que *M. genitalium* se asocia con enfermedad pélvica inflamatoria. En estas infecciones *M. genitalium* se diagnostica en 13-16% de los casos. Los estudios serológicos sugieren una fuerte asociación entre la infección pasada con *M. genitalium* y la infertilidad por factor tubario.¹

Es posible que *M. genitalium* tenga un comportamiento similar al de *Ureaplasma* spp., microorganismo de transmisión sexual cuya presencia es en la vagina. El reservorio de *M. genitalium* podría encontrarse en el ecosistema vaginal, pudiendo causar por extensión cervicitis e infecciones del tracto reproductivo superior. Una alta prevalencia de *M. genitalium* en el tracto genital inferior de mujeres con flujo vaginal se detecta en forma significativamente mayor en la vagina que en el cérvix de las pacientes.^{3,6}

DIAGNÓSTICO

Los micoplasmas genitales pueden ser cultivados en caldo enriquecido que contenga arginina, urea y el indicador rojo fenol. Este caldo se inocula con la muestra y se incuba aeróbicamente a 35 °C. El cultivo de *M. genitalium* es difícil, requiere mucho tiempo y tiene una duración de hasta ocho semanas. Ésta es la razón por la que el cultivo de

M. genitalium se utiliza sólo con fines de investigación. PCR cuantitativa es una herramienta útil para la detección de *M. genitalium* en una serie de muestras con cargas bacterianas, incluyendo hisopos vaginales y cervicales, hisopos uretrales y en primera orina de la mañana. Para el diagnóstico de las infecciones causadas por este patógeno se requieren ensayos con alta sensibilidad (bajo límite de detección), dado que se encuentra en baja concentración en las muestras clínicas obtenidas (exudados endocervicales y orina).^{1,6}

TRATAMIENTO

El tratamiento actual recomendado para la infección por *M. genitalium* es azitromicina; en caso de síntomas persistentes de uretritis o la detección de resistencia a los macrólidos, se recomienda la terapia de moxifloxacino 400 mg al día durante 7-10 días.^{1,6}

REFERENCIAS

1. Plečko V, Zele Starčević L, Tripković V, Rezo Vranješ V, Skerlev M. *Mycoplasma genitalium*: clinical significance and diagnosis. Acta Dermatovenerol Croat. 2013; 21 (4): 236-240.
2. Gübelin HW, Martínez TA, Céspedes PP, Fich SF, Fuenzalida CH y cols. Aplicación de método molecular en la detección de *Mycoplasma genitalium* en hombres y en mujeres embarazadas. Rev Chil Infect. 2006; 23 (1): 15-19.
3. Casin I, Vexiau-Robert D, De la Salmoniere P, Eche A, Grandry B, Janier M. High prevalence of *Mycoplasma genitalium* in the lower genital tract of women attending a sexually transmitted disease clinic in Paris, France. Sex Transm Dis. 2002; 29: 353-359.
4. Sonnenberg P, Ison CA, Clifton S, Field N, Tanton C, Soldan K et al. Epidemiology of *Mycoplasma genitalium* in British men and women aged 16-44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). Int J Epidemiol. 2015; 44 (6): 1982-1994.
5. Mondeja RB, Skov JJ, Rodríguez PN, Capote TM, Rodríguez GI, Fernández MC. Detección de *Mycoplasma genitalium* mediante Reacción en cadena de la polimerasa en muestras urogenitales de individuos cubanos sexualmente activos. Vacci Monitor. 2014; 23 (1): 17-23.
6. Sethi S, Singh G; Samanta P, Sharma M. *Mycoplasma genitalium*: an emerging sexually transmitted pathogen. Indian J Med Res. 2012; 136: 942-955.

Correspondencia:

Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco

E-mail: ivan_abdel_raman@yahoo.com.mx

ivan.zuniga@imss.gob.mx

Enfermedad fúngica invasiva por hongos filamentosos: perfil clínico-epidemiológico y de respuesta farmacológica en un Hospital de tercer nivel en México

Laura Angélica Rodríguez Dorantes,* Valeria Gómez Toscano,** Rodolfo Rafael Rodríguez Jurado,***
Luisa Díaz García****

*Residente de Infectología Pediátrica, **Médico adscrito al servicio de Infectología, ***Jefe de departamento de Anatomía Patológica, ****Asesora de investigación. Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

Invasive fungal disease due to filamentous fungi: clinical-epidemiological profile and pharmacologic response in a Third Level Hospital in Mexico

ABSTRACT

Introducción: Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son una de las causas de morbimortalidad en pacientes inmunosuprimidos. Dentro de los hongos filamentosos, el más frecuente es *Aspergillus spp.* seguido de *Hyalohyphomycosis sp.* y *Zygomycetes sp.* causantes de mucormicosis. Su aislamiento microbiológico puede ser difícil, por lo que es importante la sospecha diagnóstica de acuerdo con los factores de riesgo asociados, así como el inicio temprano del tratamiento específico para mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Objetivos: Describir las características epidemiológicas, clínicas y de respuesta farmacológica en los pacientes pediátricos con IFI por hongos filamentosos del 01 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría. **Material y métodos:** Se realizó una lista de pacientes con diagnóstico de IFI de las hojas de egresos hospitalarios de la base de datos de patología y de micología. Se obtuvo información correspondiente a las variables del estudio de los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con IFI de acuerdo con los criterios de EORTC/MSG. Se capturó la información en una base de datos en Excel y se realizó análisis estadístico descriptivo con el paquete comercial SPSS 21.0. **Resultados:** Se identificaron 31 pacientes: 18 (58%) con aspergilosis, nueve (30%) con fusariosis y cuatro (12%) con mucormicosis. La población masculina fue ligeramente más afectada con 17 (55%) pacientes diagnosticados de este sexo. El rango de edad afectado fue desde los 16 días de vida hasta los 16 años. Los principales diagnósticos de base que causaron la inmunosupresión fueron en los hematooncológicos: leucemia aguda linfocítica y en aquellos con inmunodeficiencias primarias: enfermedad granulomatosa crónica. En aspergilosis, la presentación más frecuente fue la forma pulmonar con 61% (11), seguida de la cerebral con 17% (3), la cutánea con 11% (2), y finalmente la rinosinusal y la otomastoidea con 6% (1) cada una. De los casos de fusariosis, tres (33%) cursaron con ectima gangrenoso y dos (22%) con bacteriemia, entre otros. Para mucormicosis, 75%

Introduction: The invasive fungi disease (IFD) are cause of morbidity and mortality in immunodeficient patients. Among the filament fungi, the most frequent is *Aspergillus spp.*, follow by *Hyalohyphomycosis* y *Zygomycetes* that causes mucormycosis. Its microbiological determination could be difficult; therefore, it is important de diagnosis suspicion according to risk factors and if so, start specific treatment and increase the disease prognosis.

Objectives: To describe the epidemiological and clinic features, and the pharmacological response among pediatric patients with IFD by filament fungi between January 1st, 2011 to December 31st, 2017 from Instituto Nacional de Pediatría. **Material y methods:** It was made a patient list, who had an IFD, took from hospital discharge data, and data from Pathology and Mycology Services. It was taken information from the clinical records corresponding to the statistical variables that included patient with IFI according to ECORTC/MSG diagnosis criteria. The information was included in an Excel program database and analyzed by SPSS 21.0 descript statistic. **Results:** 31 patients were identified: 18 (58%) had Aspergillosis, 9 (30%) Fusariosis, and 4 (12) Mucormycosis. The age range was from 16 days-old to 16 years old. The most important comorbidities for immunosuppression were oncohematological causes: acute lymphoblastic leukemia, and Primary Immunodeficiencies: chronic granulomatosis disease. In Aspergillosis the most frequent clinical presentation was pulmonary 61% (11), follow by brain 17% (3), skin 11% (2), rhinosinual and otomastoid 6% (1) each one. Of the cases fusariosis that in total were 9 cases 3 (33%) ecthyma gangrenosum, 2 (22%) with bacteremia and other presentations that included only one patient was neurological impairment. For Mucormycosis, four patients were reported. 75% rhinoorbital and one case representing 25% as necrotizing enterocolitis. The 80% received monotherapy, 60%

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

de los pacientes presentaron afectación rinoorbitaria, y sólo un caso que representó el 25%, se manifestó como enterocolitis necrosante. El 80% recibió monoterapia, 60% con voriconazol y 20% con anfotericina. La duración del tratamiento promedio fue de 116 días (14-540 días). **Conclusiones:** El estudio replicó resultados similares a los descritos en otras poblaciones. De acuerdo con las características clínicas referidas, es importante tener un alto índice de sospecha de las IFI por hongos filamentosos en pacientes inmunosuprimidos para realizar un diagnóstico oportuno e iniciar el tratamiento adecuado lo antes posible, con la finalidad a su vez de mejorar el pronóstico en estos pacientes.

Palabras clave: Hongos filamentosos, enfermedad fúngica invasiva.

*with voriconazole and 20% with amphotericin duration of the average treatment was 116 days (14-540 days). **Conclusions:** The study replicated similar results in other clinical studies. According to the clinical characteristics referred to keep high suspected of these infections due to the fatal outcome with which they usually attend.*

Key words: Invasive fungal disease, filamentous fungi.

INTRODUCCIÓN

La importancia de las IFI por hongos filamentosos radica en que confieren una alta mortalidad. Se debe considerar en los pacientes con inmunocompromiso y gravemente enfermos.^{1,2} En los últimos años se ha modificado la epidemiología de estas infecciones, dada la mayor supervivencia en enfermos hematooncológicos, el mayor número de pacientes trasplantados, así como el uso de profilaxis que incrementa la incidencia de los hongos filamentosos. Existe información mundial sobre la epidemiología de estas enfermedades, clínica, tratamiento y respuesta al mismo; sin embargo, en México hay escasa información al respecto. El Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de tercer nivel, centro de referencia para enfermedades hematooncológicas, inmunodeficiencias primarias y trasplante de células hematopoyéticas, donde la principal causa de muerte es la infecciosa. La carga de pacientes susceptibles a estas infecciones es importante.

El objetivo es describir las características epidemiológicas, clínicas y de respuesta farmacológica de los pacientes pediátricos con IFI por hongos filamentosos del 01 de enero del 2011 al 31 de diciembre de 2017 del Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ejes del estudio: observacional, retrospectivo, descriptivo y retrolectivo.

Se realizó una lista de pacientes con diagnóstico de IFI por hongos filamentosos (especies de *Aspergillus*, *Fusarium* y *Zygomycetes*) de las hojas de egresos hospitalarios y bases de datos de patología y micología.

Se obtuvo información correspondiente a las variables del estudio de los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con IFI por hongos filamentosos de acuerdo con los criterios de EORTC/MSG.³ Se capturó la información en una base de datos de Excel y se realizó análisis estadístico en SPSS 21.0.

RESULTADOS

Frecuencia de pacientes con IFI por hongos filamentosos

Se identificaron 31 pacientes que cumplieron los criterios para IFI por hongos filamentosos en el periodo de 2011 a 2017, de los cuales 18 (58%) fueron diagnosticados con aspergilosis, nueve (30%) con fusariosis y cuatro (12%) con mucormicosis (*Figura 1*).

Distribución por sexo y edad de la población de estudio

Se observó una frecuencia ligeramente mayor en la población masculina con 17 casos (55%). El rango de edad iba desde los 16 días de vida hasta los 16 años; el grupo de edad más frecuente fue el de los tres años, en el que se presentaron cinco casos.

Tipo de inmunosupresión de los pacientes con IFI por hongos filamentosos

Los diagnósticos de base que causaron la inmunosupresión fueron leucemia aguda linfoblástica en 11 casos, enfermedad granulomatosa crónica de la infancia en cuatro casos, anemia aplásica en tres casos, leucemia aguda mieloide en dos casos y un

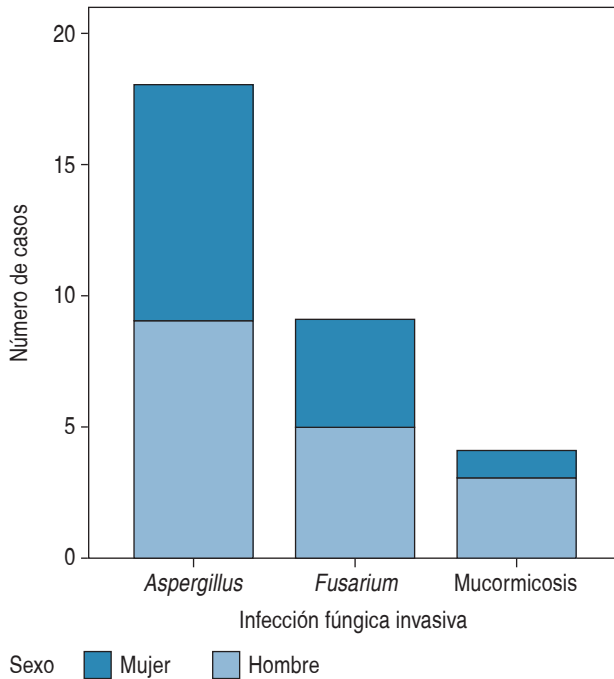


Figura 1. Tipo de infección fúngica invasiva y frecuencia de acuerdo con sexo.

caso de cada uno de los siguientes: síndrome de hiper-IgE, agammaglobulinemia, Wiskott Aldrich, osteosarcoma osteoblástico, trombocitopenia amegacariocítica, prematurez, sarcoma, linfoma de Hodgkin, inmunodeficiencia combinada grave, post-TAMO día +444, y un paciente sano al cual no se le identificó ninguna inmunodeficiencia. En los cuadros se mencionan de acuerdo con dos grupos, el de enfermedades hematológicas (EHO) y otro de inmunodeficiencias primarias (IDPs) (*Cuadro I*).

Dentro del grupo de los pacientes hematológicos, la fase de la quimioterapia, en la cual se encontraban era de inducción, que también tiene relación con el hecho de que la mayor parte de los pacientes tenían leucemia aguda.

Presentación clínica de las IFI por hongos filamentosos, tratamiento indicado (fármaco y días de tratamiento) y desenlace de acuerdo con el tipo de micosis invasiva

En el análisis acorde a cada especie de hongo filamentosos:

En aspergilosis, la presentación más frecuente fue la pulmonar con 11 casos (61.1%), seguida de cerebral

Cuadro I. Diagnósticos que causan inmunosupresión.

Diagnósticos de los pacientes con inmunodeficiencias primarias		
	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad granulomatosa crónica	4	40.0
Hiper IgE	1	10.0
Agammaglobulinemia	1	10.0
Prematurez	1	10.0
Wiskott Aldrich	1	10.0
Sano	1	10.0
Inmunodeficiencia combinada grave	1	10.0
Total	10	100.0
Diagnósticos de los pacientes con enfermedades hematológicas.		
	Frecuencia	Porcentaje
LAL	11	52.4
Anemia aplásica	3	14.3
LAM	2	9.5
Osteosarcoma osteoblástico	1	4.8
Trombocitopenia amegacariocítica	1	4.8
Sarcoma	1	4.8
Linfoma de Hodgkin	1	4.8
Post TAMO + 444	1	4.8
Total	21	100.0

Cuadro II. Presentación clínica en aspergilosis.

Presentación clínica		
	Frecuencia	Porcentaje
Pulmonar	11	61.1
Cerebral	3	16.7
Piel	2	11.1
Otomastoidea	1	5.6
Rinosinusal	1	5.6
Total	18	100.0

en tres de ellos (16.7%), cutánea en dos (11.1%), rinosinusal y otomastoidea, con un caso cada una (5.6%) (*Cuadro II*).

Las alteraciones encontradas por estudios de imagen en el caso de la pulmonar fueron bronquiectasias en 16%, consolidación en 11% y nódulos pulmonares en 11%. En el caso de los pacientes con afectación al sistema nervioso central, las alteraciones reportadas por tomografía fueron lesiones

hipodensas cerebrales sugerentes de isquemia cerebral (*Figura 2*).

De los aislamientos, en nueve casos se tipificó sólo el género *Aspergillus spp.*, en el resto de los casos sí se logró la identificación de la especie: *A. flavus* en dos pacientes, seguida de un caso de *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. versicolor*.

En cuanto al tratamiento, el 40% recibió voriconazol como monoterapia y como segunda opción más utilizada fue la combinación de voriconazol con anfotericina B complejo lipídico.

A pesar del tratamiento, la mayoría tuvo un desenlace fatal (60% de los casos).

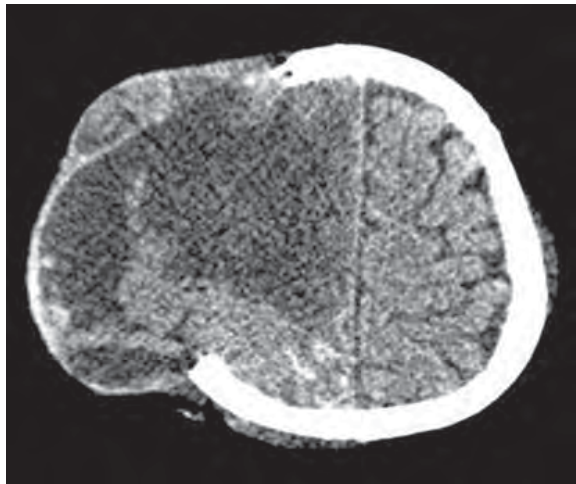


Figura 2. Absceso cerebral por *Aspergillus spp.* TC de cráneo con contraste, ventana de tejidos blandos, corte axial. Masculino de 16 años. Anemia aplásica. En el hemisferio derecho del cerebro hay una zona de menor densidad que se extiende por fuera de la calota, presenta pared definida y gruesa por fuera, misma que sobresale con el contraste (absceso cerebral). Se observa aparente realce de las leptomeninges en los surcos en lóbulo parietal derecho (meningitis).

Cuadro III. Presentación clínica en fusariosis.		
Presentación clínica		
	Frecuencia	Porcentaje
Alteraciones cutáneas	2	22.2
Fascitis necrosante	1	11.1
Fiebre sin foco	1	11.1
Deterioro neurológico	1	11.1
Alteraciones gastrointestinales	1	11.1
Síntomas respiratorios	1	11.1
Bacteriemia	2	22.2

En el caso de fusariosis, se identificaron nueve casos como *Fusarium spp.*, de los cuales dos (22.2%) presentaron alteraciones en piel, descritos como ectima gangrenoso y otro con fascitis necrosante con afectación rinosinusal, dos pacientes (22.2%) con bacteriemia por *Fusarium spp.* y otra presentación incluyó sólo a un paciente con deterioro neurológico, otro con alteraciones gastrointestinales, otro con síntomas respiratorios inferiores, y uno sólo con fiebre sin foco (*Cuadro III*). En cuanto al cuadro clínico, 78% tuvo fiebre y el resto se refirió eutérmico.

De los nueve pacientes, sólo a dos se le realizó estudio imagenológico; en el que presentó afectación pulmonar, la resonancia magnética se reportó como en panal de abeja (*Figura 3*) y en el otro sólo se observó afectación de tejidos blandos (ocular).

Los aislamientos se hicieron en orina en cuatro (44%) pacientes, en piel y sangre en dos (22%), sólo sangre en dos (22%) y a uno (11%) en tejido ocular.

El tratamiento que más se indicó fue voriconazol en 33%, seguido de anfotericina en 22%, y la combinación de anfotericina con voriconazol también en 22%, otro paciente recibió combinación de posaconazol con anfotericina y otro más, combinación de voriconazol con caspofungina.

Estos pacientes tuvieron mejor respuesta al tratamiento, ya que el 66% se curó.

Se reportaron cuatro pacientes con mucormicosis identificados del género *Rhizopus spp.*, de los cuales en 2 (50%) se describió como rinosinusal, otro caso como celulitis periorbitaria y un caso (25%) como enterocolitis necrosante (*Cuadro IV*).



Figura 3. Aspergilosis pulmonar angioinvasiva. TC de tórax sin contraste, ventana para pulmón, corte axial. Masculino de cinco años. Leucemia linfoblástica aguda. Imagen nodular con componente sólido y en vidrio despolido (signo de halo). Flecha roja.

Cuadro IV. Presentación clínica en mucormicosis.		
	Frecuencia	Porcentaje
Alteraciones rinosinusales	2	50.0
Celulitis periorbitaria	1	25.0
Alteraciones gastrointestinales	1	25.0
Total	4	100.0

Un paciente no recibió tratamiento, puesto que fue diagnosticado *post mortem*, un día después de la cirugía se obtuvo la pieza patológica, que se trató de una resección de porción intestinal. Dos pacientes recibieron tratamiento con anfotericina B complejo lipídico, otro paciente recibió voriconazol con anfotericina B como tratamiento empírico (se desconocía el hongo filamentosos del que se trataba, puesto que voriconazol no tiene actividad contra los mucorales). De ellos, el 50% falleció.

DISCUSIÓN

En cuanto a lo que se ha descrito a nivel mundial acerca de la prevalencia de infecciones fúngicas, la aspergilosis invasiva en leucemias tiene una prevalencia del 2.6 al 13.4%, mientras que en TAMO va del 1.6 al 2.3%. En términos generales, la prevalencia de infecciones fúngicas (en la que se incluyen tanto levaduras como hongos filamentosos) en leucemias va del 4.6 al 18.7%, y en TAMO del 3.4 al 11.3%, mientras que en mucormicosis es de 1.2 por millón. A través de reportes nacionales y mundiales se estimó la siguiente carga de IFI en la población mexicana en 2010 (se incluyó tanto a población pediátrica como adulta): aspergilosis invasiva en pacientes con leucemia, 0.45/100,000 habitantes; mucormicosis, 0.12/100,000; IFI en TAMO alogénico, 0.013/100,000; y aspergilosis invasiva en TAMO alogénico, 0.0036.⁴ Con lo anterior, se observa claramente una mayor prevalencia de aspergilosis invasiva en pacientes con leucemia, y la menor prevalencia para mucormicosis, similar a lo encontrado en nuestro estudio.

En cuanto a la presentación clínica, la aspergilosis pulmonar invasiva es la más frecuente y de la cual aproximadamente el 50% tiene síntomas específicos de infección respiratoria (tos, disnea y dolor pleurítico); sin embargo, una gran parte muestra solamente síntomas inespecíficos. Después de la presentación

pulmonar, la siguiente es la cerebral (6-15%). Esto es congruente también con nuestro estudio, puesto que la presentación pulmonar fue del 60% y la cerebral del 16%. La forma cutánea suele ser más frecuente en niños que en adultos (8-41%), y en este caso ocurrió en el 11%, además la presentación más común está dada por lesiones papulares necróticas, al igual que en este estudio.

Tanto en este estudio como en otros, *Fusarium spp.* se encuentra en segundo lugar de las IFI por hongos filamentosos, los sitios anatómicos más frecuentemente afectados en pacientes inmunocomprometidos son pulmón, seguido de piel, tubo digestivo, hígado y SNC. La forma cutánea (que en esta revisión ocurrió en un 33%) se manifiesta con lesiones metastásicas muy pleomórficas que evolucionan a necrosis central, tal como se describieron nuestros casos.

Fusarium spp. se aisló en sangre sólo en un 22%, contrario a lo que menciona la literatura donde se reporta su aislamiento en hemocultivo hasta en un 50%.⁵

De los cuatro pacientes con mucormicosis, tres tenían patología hematooncológica y el restante fue un paciente prematuro de 34 semanas de gestación. Las formas más frecuentes de presentación de mucormicosis suelen ser la rinoorbitosinusal, seguido de la pulmonar. Así se reportó en este grupo, pues la presentación más frecuente fue sinusal en 50%, aunque no se identificó ninguno con pulmonar. Llama la atención el paciente prematuro de 34 semanas de gestación que presentó cuadro de enterocolitis, al cual se le realizó resección intestinal y se identificó mucormicosis, pues es una forma de presentación muy rara. En este grupo etario, el principal hongo asociado es *Candida*, seguido de *Aspergillus spp.* Sin embargo, cuando existe micosis en el tracto gastrointestinal de un paciente de esta edad, hasta un 54% es mucormicosis, a diferencia de otros grupos de la edad pediátrica.⁵

En el caso de las IDP, el ejemplo clásico está dado por los enfermos granulomatosos crónicos, quienes tienen predisposición de presentar aspergilosis pulmonar invasiva por un defecto de fagocitosis. En este estudio, fueron el grupo más afectado con un 40%, en quienes el curso de la enfermedad fue además indolente. La fiebre se presenta sólo en un 60%, como se encontró en este reporte. Después de la afectación pulmonar se describe la ósea, sin identificar en este análisis ningún caso.

En el caso del diagnóstico de los pacientes con IDP y *Aspergillus*, el 100% fue diagnóstico probado, ya que contó con aislamiento o visualización directa 90%

en pulmón y 10% cerebral. En el caso de los hematológicos, en dos (20%) fue probable con apoyo diagnóstico del galactomanano y la presentación clínica, en el resto sí se logró la visualización directa.

Es de notar que *Fusarium spp.* se aisló en la orina de 4/9 pacientes; sin embargo, en ninguno se refirió sintomatología urinaria (por lo que pudo ser contaminante, sobre todo si no se corroboró su crecimiento); en una búsqueda de la literatura los reportes de fusariosis urinaria son escasos.⁶

Todos los pacientes con mucormicosis fueron diagnosticados únicamente por el servicio de patología, lo cual podría deberse quizás al envío de material insuficiente o mal tomado al servicio de micología.

En cuanto a las imágenes por tomografía, es bien sabido que en los pacientes con enfermedades hematológicas, dada la neutropenia con la que cursan, son predominantemente angioinvasivas y las imágenes típicas consisten en nódulos que se encuentran rodeados de un halo, lo que se conoce como «signo del halo» (evidente en nuestro grupo de pacientes hematológicos, no así en el de IDP). Sin embargo, en ninguno de los dos grupos se identificó el «signo de aire creciente» (que representa la separación del tejido necrótico del resto del tejido pulmonar sano y usualmente ocurre de dos a tres semanas después del inicio del tratamiento y con la recuperación granulocítica, siendo un indicador de respuesta favorable); esto debido quizás a que estas imágenes típicas se han descrito más en adultos y a que no se les dio seguimiento radiológico posterior (Figuras 3 y 4).

No se identificaron aspergilomas. En cuanto al resto de las lesiones descritas en las tomografías pulmonares, los nódulos son los más frecuentemente encontrados en las enfermedades hematológicas (van desde 5.5% en el caso de tumores sólidos hasta 57% en el caso de leucemias o receptores de trasplante) y en las IDP (20%). En esta serie se encontraron nódulos en un 33% del grupo hematológico y en un 14% del grupo de IDP. En tanto las cavidades pueden aparecer hasta en el 20% de los pacientes tanto hematológicos como de IDP, aquí sólo un paciente de cada grupo las manifestó. En aspergilosis cerebral, la presentación clínica e imagenológica puede variar como cerebritis, absceso, meningitis y ventriculitis.⁷ En este estudio se encontraron tres casos con lesiones hipodensas a nivel de sistema nervioso central, en una se observó absceso cerebral que protruyó a través del cráneo en la zona de drenaje quirúrgico.

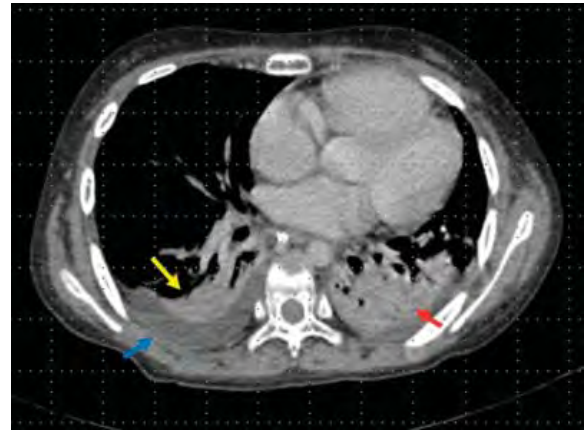


Figura 4. Aspergilosis pulmonar invasiva no angioinvasiva.

TC de tórax con contraste IV en ventana de mediastino, corte axial.

Femenino de 11 años. Leucemia aguda linfoblástica.

Zonas de consolidación en forma de cuña en ambos lóbulos inferiores, con realce heterogéneo en el lado izquierdo (flecha roja, consolidación con datos de necrosis), con signos de colapso del lado derecho (flecha amarilla, consolidación). Aparente engrosamiento pleural derecho (flecha azul).

Imagen en color en <http://www.medicographic.com/riip>

En cuanto al tratamiento, un 60% de los pacientes que sobrevivieron recibió monoterapia con voriconazol y 20% con anfotericina B, en comparación con los pacientes que fallecieron, quienes, en su mayoría (62%), recibieron terapia combinada de voriconazol más polieno o más equinocandina (lo que indica que los pacientes que murieron no tuvieron beneficio extra con el uso de terapia combinada, debido seguramente a que se encontraban más graves o no habían respondido a la monoterapia). En los tres tipos de IFIs descritos, el manejo empírico inicial incluye monoterapia (en el caso de aspergilosis y fusariosis voriconazol o anfotericina, ambos con resultados óptimos y el voriconazol con menos efectos adversos; en el caso de mucormicosis anfotericina B, donde es controversial el beneficio si se agrega posaconazol o equinocandina).⁸

En un estudio realizado por Zaotus et al. se reportó una mortalidad por aspergilosis invasiva del 18%, mientras que otro estudio de Borges refirió una mortalidad por *A. fumigatus* de 52% y por *A. flavus* de 11%. Pana et al. describieron una mortalidad del 33% por hongos filamentosos no aspergilaes. Nuestro estudio reveló tasas más altas de mortalidad en promedio para los tres tipos de IFIs (de hasta 50%, aunque en el caso de fusariosis fue de un 33% de este estudio versus el 50% que se reporta en la literatura, posiblemente porque se trataron las formas «urinarias» con una presentación menos invasiva.⁹

CONCLUSIONES

El orden de frecuencia de las IFIs buscadas fue muy similar a lo reportado en la literatura mundial, y aunque no se conocen con exactitud los datos en México, los resultados estimados son similares a lo descrito en el Instituto Nacional de Pediatría.

La presentación clínica fue similar también a lo ya descrito en pediatría, aunque con algunas diferencias importantes en cuanto a que en mucormicosis no se identificaron formas pulmonares.

En lo que respecta al tratamiento de las IFI por hongos filamentosos, se deberá considerar siempre el inicio con monoterapia, ya que no se observó ningún beneficio con la terapia combinada, pero sí se describe el incremento de los efectos adversos y los costos.

La mortalidad en nuestro medio es mayor que la reportada, lo que sugiere más que un tratamiento inadecuado, un diagnóstico tardío de estas infecciones. Por ello, es fundamental mantener una alta sospecha de IFI por hongo filamentosos en los pacientes persistentemente febriles a pesar de una antibioticoterapia adecuada con alguna patología hematooncológica o IDP (principalmente los encontrados en el estudio), puesto que muchos de ellos pueden presentar síntomas inespecíficos.

REFERENCIAS

1. Feigin RD, Cherry J, Demmler GJ, Kaplan S. Textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 2014.
2. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Microorganismos causantes de mucormicosis y entomofetoromicosis. En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8va edición EUA, Elsevier. pp. 3254-3266.
3. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the IDSA*. 2008; 46 (12): 1813-1821. <http://doi.org/10.1086/588660>.
4. Corzo-León DE, Armstrong-James D, Denning DW. Burden of serious fungal infections in Mexico. *Mycoses*. 2015; 58 (Suppl 5): 34-44.
5. Pana, Lehrnbecher. Recognition and clinical presentation of invasive fungal disease in neonates and children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2017. 6(Suppl 1), S12-S21.
6. Su H, Zhang Q, Li L, Zhao Y, Zhu J, Zhu M. Urinary tract infection (UTI) caused by *Fusarium proliferatum* in an agranulocytosis patient and a review of published reports. *Mycopathologia*. 2016; 181 (1-2): 131-135.
7. Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ. Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6 (Suppl. 1): S22-S31.
8. Abidi MZ, Sohail MR, Cummins N, Wilhelm M et al. Stability in the cumulative incidence, severity and mortality of 101 cases of invasive mucormycosis in high-risk patients from 1995 to 2011: a comparison of eras immediately before and after the availability of voriconazole and echinocandin amphotericin combination therapies. *Mycoses*. 2014; 57 (11): 687-698. Epub 2014.
9. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive (fungal) disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6 (Suppl. 1): S3-S11.

Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente: nueva posición de la OMS y su impacto en pediatría

Napoleón González Saldaña,* José Iván Castillo Bejarano*

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

RESUMEN

La tuberculosis es la causa número uno de muerte atribuible por un solo microorganismo a nivel mundial. La mortalidad de la tuberculosis farmacorresistente oscila entre 40 y 70%, más alta que algunos tipos de cáncer. La Organización Mundial de la Salud recomienda a partir de agosto de 2018 un nuevo esquema de tratamiento para tuberculosis farmacorresistente; sin embargo, parte de la nueva reagrupación contempla dentro del grupo A fármacos como la bedaquilina, el cual cuenta con pocos estudios en niños. El presente trabajo pretende describir los estudios realizados en niños sobre cada grupo de fármacos y los esquemas de tratamiento.

Palabras clave: Tuberculosis, tuberculosis farmacorresistente, tuberculosis extremadamente resistente.

Treatment of drug-resistant tuberculosis: WHO's new position and its impact on pediatrics

ABSTRACT

Tuberculosis is the leader cause of death attributable to a single microorganism worldwide. The mortality of drug-resistant tuberculosis ranges between 40 and 70%, higher than some types of cancer. The World Health Organization recommends as of august 2018 a new treatment scheme for drug-resistant tuberculosis; although, part of the new groups, such as the group A, includes drugs like bedaquiline, which has few studies in children. The aim of our work is to describe the studies carried out in children on each group of drugs and the treatment schemes.

Key words: Tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, extensively drug-resistant tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es la causa de muerte líder atribuible a un solo microorganismo a nivel mundial, por encima del VIH. Las infecciones por TB resistente a fármacos de primera línea tienen una mortalidad del 40 y de 70% cuando presentan resistencia a fármacos de segunda línea, más alta que algunos tipos de cáncer. Durante 2016 hubo un total de 240,000 muertes asociadas a TB multifarmacorresistente (TB-MFR).¹

El aumento en el número de casos de TB-MFR pone en riesgo la meta emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de eliminar la TB para el año 2035. Entre 2009 y 2016 se observó un incremen-

to anual del 20% en el número de casos de resistencia a rifampicina e isoniacida. El número de casos fue de 250,000 a 490,000, aunque hay una relación directa con la mejoría de las pruebas diagnósticas moleculares y de sensibilidad fenotípica.²

El tratamiento de la TB-MFR en niños es un desafío para el clínico debido a la falta de aprobación de nuevos fármacos, a la escasa información farmacocinética acerca de los medicamentos ya disponibles y a la poca confirmación del diagnóstico. En el presente trabajo se analizarán los diferentes fármacos y esquemas terapéuticos disponibles para el manejo de estos casos.

EPIDEMIOLOGÍA

El aumento de los casos de TB-MFR en adultos obedece a dos factores, el primero es la transmisión de cepas resistentes y el segundo son las mutaciones de las micobacterias secundarias a un inadecuado

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

cuado tratamiento de la TB farmacosusceptible; sin embargo, en niños el aumento del número de casos puede estar ligado directamente a la transmisión de un adulto. Esta afirmación se ha documentado debido a que en la mayoría de los casos se identifica el contacto en un adulto y a que el perfil de sensibilidad y espoligotipo de los aislamientos coincide con el caso primario.³

Durante 2016 a nivel mundial el 4.1% de casos nuevos (IC 95%, 2.8-5.3%) y 19% de casos previamente tratados (IC 95%, 9.8-27%) correspondieron a TB-MFR (*Cuadro I*). Un total de 490,000 nuevos casos de TB-MFR ocurrieron durante 2016 con un adicional de 110,000 casos de monorresistencia a rifampicina. Países como China, India y la Federación Rusa comprenden el 47% del total de casos.¹

En la región de las Américas de acuerdo con el último reporte de la Organización Panamericana de la Salud se presentaron 282,000 casos nuevos y recaídas de TB en 2017, con una tasa de incidencia de 28 por 100,000 habitantes, lo que corresponde a un 3% de la carga mundial. La tasa más alta fue en el Caribe con 61.2 por 100,000 habitantes. Los casos documentados de TB-MFR fueron 11,000; sin embargo, es probable que la cifra oscile entre 9,900 y 13,000 casos, con más de 500 muertes asociadas. El 2.9% (1.4-4.3%) de los casos de TB-MFR fueron casos nuevos y el 13% (6.9-20%) fueron casos previamente tratados.^{4,5}

Aunque en la región de las Américas se documentaron 11,000 casos de TB-MFR, se estima que casi 7,000 no son diagnosticados ni tratados. Países

como Perú (3,500), Brasil (2,400) y México (970) concentran el 60.6% del total de casos de la región, esta casuística corresponde a un 9%, 3% y 3% del total de casos de TB por país, respectivamente. El acceso universal a las pruebas de sensibilidad (PS) es clave para el diagnóstico, durante 2017 sólo 33% de los casos contaron con PS, 3,000 menos que el año previo.⁴

La TB en Perú representa uno de los problemas de salud pública más importantes, con tasas de incidencia superiores a 100 casos por 100,000 habitantes. Durante 2015 fueron notificados 30,988 casos de TB de los cuales 1,366 fueron TB-MFR.⁶

De acuerdo con el último informe de la reunión de países de baja incidencia de TB en las Américas, en Chile la prevalencia de casos de TB-MFR fue del 1%, de los cuales 15 casos correspondieron a personas con TB extremadamente resistente (TB-XDR). En Cuba durante 2015 se realizaron 306 pruebas de sensibilidad a drogas en las que se encontraron ocho cepas con TB-MFR (3%), sin reporte de casos de resistencia a fármacos de segunda línea. Por último, Uruguay reportó entre 2012 y 2013 un 0.3% de prevalencia de TB-MFR, aunque en Uruguay no se realizan pruebas de sensibilidad a fármacos de segunda línea, las muestras son enviadas al Instituto ANLIS en Argentina.⁷

La carga de TB-MFR en niños cuenta con escasos reportes. De acuerdo con una revisión sistemática realizada por Jenkins y cols.⁸ se identificó mediante un modelo matemático un total de 999,792 casos durante 2010, de los cuales 31,948

Cuadro I. Casos estimados de TB-MFR por región de la OMS durante el 2017.

	% estimado de casos nuevos MFR/RR ^a		% estimado de casos previamente tratados con MFR/RR		Incidencia de TB-MFR/RR			
	Estimado	Intervalo	Estimado	Intervalo	Número	Intervalo	Tasa ^b	Porcentaje de MFR sin RR
					(en 1,000)			
África	2.7	1.7-4.0	14	0.43-43	90	76-106	8.6	68
América	2.7	1.6-4.0	12	3.8-24	11	9.9-13	1.1	86
Mediterráneo Oriental	4.4	3.0-5.8	18	2.9-42	41	31-53	6.0	79
Europa	17	16-18	53	46-61	109	86-136	12	84
Asia Sudoriental	2.7	1.8-3.6	13	4.3-25	192	131-264	9.7	92
Pacífico Oriental	5.0	3.8-6.4	24	12-38	114	89-142	6.0	73
Global	3.5	2.5-4.7	18	6.3-34	558	483-639	7.4	82

^aMFR/RR = Multifarmacorresistente/resistente a rifampicina.

^bTasa por 100,000 habitantes.

Modificado de: *Global tuberculosis report 2018*. Gineva: World Health Organization; 2018.

fueron TB-MFR. Cerca de un tercio de los casos tuvieron lugar en la región de Asia Sudoriental y un cuarto en la región del Pacífico Occidental. En otro trabajo realizado por Dodd y cols.⁹ durante 2014, cerca de 25,000 casos de TB-MFR ocurrieron en menores de 15 años, lo que correspondió al 2.9% del total de casos estimados a nivel mundial, aunque la cifra real podría alcanzar los dos millones de casos (*Cuadro II*). De acuerdo con el último reporte de la OMS, 37,000 casos (3%) de TB-MFR ocurrieron en menores de 15 años.¹⁰

NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA OMS

Grupo A

La nueva clasificación de la OMS divide a los grupos de fármacos anti-TB en tres grupos: A, B y C (*Cuadro III*). Dentro del primer grupo se encuentran dos quinolonas, levofloxacino y moxifloxacino, ya que el ciprofloxacino no tiene actividad frente a las micobacterias del complejo tuberculosis y el gatifloxacino tiene efectos adversos graves en el metabolismo de la glucosa.^{11,12} El mecanismo de acción del levofloxacino es la inhibición de la ADN girasa y ADN topoisomerasa IV. Estudios sobre el levofloxacino en niños han demostrado seguridad incluso en tratamientos prolongados de 18 meses. En un estudio realizado

por Garcia-Prats et al.¹³ ninguno de los casos de TB-MFR tratados con levofloxacino presentó eventos adversos graves que requirieran descontinuar el fármaco.

El levofloxacino tiene una biodisponibilidad vía oral superior al 90% y concentraciones adecuadas en pulmón, hígado e incluso LCR.¹⁴ Actualmente, la OMS recomienda el uso de levofloxacino a 15-20 mg/kg/día dividido en dos dosis en menores de cinco años y 10-15 mg/kg/día en una sola dosis en ≥ 5 años, aunque los estudios que apoyan esta dosificación son escasos.¹¹ En un estudio realizado en Sudáfrica se demostró que con una dosis diaria de 15 mg/kg en niños se alcanzan concentraciones séricas menores de las que alcanza un adulto sano con 750 mg (Cmax media 6.79 mg/L versus 9.3 mg/L), debido a un aumento en el aclaramiento renal, por lo que son necesarios más estudios farmacocinéticos para ajustar la dosis en niños.¹⁵

La bedaquilina (diarilquinolina) fue aprobada por la FDA en 2012. El fármaco tiene un mecanismo de acción nuevo, el cual inhibe la síntesis de ATP.¹⁶ Cuando se utiliza dentro del esquema de tratamiento de los casos de TB-MFR ha demostrado disminuir la mortalidad.¹⁷ De acuerdo con un estudio realizado por Schnippel K. y cols.¹⁸ el grupo de casos tratado con bedaquilina tuvo una mortalidad de 12.6% menor en comparación con el grupo sin bedaquilina, el cual

Cuadro II. Casos estimados de TB-MFR en niños por región de la OMS^a.

Región de la OMS	Casos estimados por tipo de resistencia				
	Total de casos de TB estimados	FS	HMR	RR	MFR
África	338,000 (218,000-509,000)	309,000 (200,000-466,000)	16,800 (10,800-25,700)	2890 (1,860-4,460)	8230 (5,190-12,800)
América	25,000 (16,100-38,500)	231,000 (14,900-357,000)	1,170 (743-1,810)	113 (69-191)	525 (330-816)
Mediterráneo Oriental	75,700 (49,700-114,000)	64,100 (422,000-967,000)	6,640 (4,280-10,100)	1,290 (811-2,040)	3,340 (2,120-3,310)
Europa	13,500 (8,690-21,000)	9,590 (6,180-14,900)	1,610 (1,030-2,510)	179 (113-280)	2,120 (1,320-3,310)
Asia Sudoriental	294,000 (190,000-455,000)	264,000 (171,000-410,000)	21,200 (13,700-33,000)	1,820 (1,180-2,840)	6,370 (4,100-9,910)
Pacífico Oriental	91,800 (60,400-139,000)	77,600 (51,000-118,000)	9,670 (6,320-14,700)	1,080 (705-1,690)	3,540 (2,320-5,400)
Global	847,000 (558,000-1,280,000)	756,000 (499,000-1,140,000)	58,300 (38,300-87,800)	7,630 (5010-11,500)	24,800 (16,100-37,400)

^a Datos estimados de acuerdo con un modelo matemático con reportes de 1998 a 2014.

Modificado de: Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. *Global burden of drug resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study*. The Lancet, 2016.

tuvo una mortalidad del 24.8%. En un metaanálisis reciente el uso de bedaquilina se asoció a una mayor tasa de éxito terapéutico, junto con el levofloxacino, linezolid, carbapenémicos y clofazimina.¹⁹ Otro estudio multicéntrico reportó una conversión de los cultivos al término del tratamiento del 96%.²⁰ El principal efecto secundario es la prolongación del intervalo QT, reportado hasta en un 20% de los casos. Actualmente su uso está aprobado a partir de los 12 años con una dosis de 400 mg, seguida de 200 mg luego de 14 días hasta completar 24 semanas.¹⁶

El linezolid es otro fármaco clave en el manejo de los casos de TB-MFR, el cual fue reposicionado dentro del grupo A.²¹ El fármaco tiene concentración mínima inhibitoria para las micobacterias de 0.5-2 µg/mL y una biodisponibilidad vía oral superior al 90%.¹⁶ La conversión de los cultivos en casos de TB-XDR con falla al tratamiento es de 79%, además aumenta en un 55% las probabilidades de éxito terapéutico.^{22,23} La toxicidad del fármaco es la principal limitante. En un estudio publicado por Migliori et al.²⁴ se

reportaron efectos adversos en el 60% de los casos, de los cuales el 68% fueron considerados graves, principalmente anemia (38%), neuropatía periférica (46%), alteraciones gastrointestinales (17%), neuritis óptica (13%) y trombocitopenia (12%). La duración del tratamiento con linezolid es de seis meses de acuerdo con la última recomendación de la OMS.²¹

Si bien el uso de linezolid para el manejo de TB-MFR cuenta con información amplia en adultos, en el caso de los niños es escasa. En los niños no hay una razón biológica para no considerar su uso, además la frecuencia de efectos adversos es menor en niños y generalmente son leves como fiebre (14.1%), diarrea (10.8%) y vómito (9.4%),¹⁶ por lo que se podría considerar dentro del esquema.

Grupo B

La cicloserina y terizidona son fármacos con propiedades farmacocinéticas similares, debido a su analogía con D-alanina su mecanismo de acción es la

Cuadro III. Grupos de medicamentos recomendados en TB-MFR.

Grupo	Fármaco	Abreviación
A Incluir los tres medicamentos (excepto si tienen contraindicación)	Levofloxacino o	Lfx
	moxifloxacino	Mfx
	Bedaquilina ^{1,4}	Bdq
	Linezolid ²	Lzd
B Añadir ambos medicamentos (excepto si tienen contraindicación)	Clofazimina	Cfz
	Cicloserina o terizidona	Cs
C Añadir para completar el esquema o cuando los fármacos del grupo A y B no pueden ser utilizados	Etambutol	E
	Delamanid ^{3,4}	Dlm
	Pirazinamida ⁵	Z
	Imipenem-cilastatina o	lpm-Cln
	Meropenem ⁶	Mpn
	Amikacina	Am
	(o estreptomina) ⁷	(S)
	Etionamida o protionamida	Eto Pto
Acido p-aminosalicílico	PAS	

¹ El uso de bedaquilina más de seis meses y en menores de seis años aún no cuenta con evidencia suficiente.

² La duración óptima del uso de linezolid no está establecida. El uso en al menos seis meses ha demostrado ser efectivo; sin embargo, se deben vigilar efectos adversos.

³ La posición de Dlm será evaluada nuevamente en julio de 2019.

⁴ La evidencia actual sobre Bdq y Dlm fue insuficiente para la revisión.

⁵ Z sólo se debe utilizar cuando se confirma la susceptibilidad.

⁶ Amoxicilina-ácido clavulánico se administra con cada dosis de carbapenémico; sin embargo, sólo cuenta como fármaco coadyuvante y no como parte del esquema.

⁷ Los aminoglicósidos sólo se deben utilizar cuando se confirme la sensibilidad y con monitorización de audiología continua. La estreptomina sólo se debe considerar si la amikacina no puede ser utilizada y se confirma sensibilidad.

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

inhibición del peptidoglucano de la pared celular.¹⁶ La CMI de la cicloserina es de 25-75 µg/mL. Su principal efecto adverso es la neurotoxicidad reportada con mayor frecuencia con el uso de cicloserina (11 versus 1%).²⁵

Para una efectividad clínica adecuada se requiere un rango de concentraciones de 20 a 40 µg/mL; sin embargo, de acuerdo con dos estudios realizados en China y Taiwán, las concentraciones terapéuticas sólo se alcanzaron en 40% y 55% de los casos con la dosis estándar del adulto.^{26,27} Actualmente, la dosis pediátrica es de 10-20 mg/kg/día dividida cada 12 horas con una dosis máxima de 1 g al día, aunque son necesarios más estudios sobre las propiedades farmacocinéticas para determinar la dosis más apropiada en los distintos grupos de edad.

La clofazimina se descubrió en 1954 y se sintetizó para su uso farmacéutico tres años después.²⁸ El fármaco requiere una concentración de 4 mg/L para tener actividad contra *M. tuberculosis*. Aunque la CMI es ≤ 1 µg/mL, el mecanismo de acción es desconocido.²⁹ La absorción vía oral es de 45 a 62% y aumenta con la ingesta de alimentos grasos.²⁸ La dosis recomendada en niños es de 1 mg/kg en menores de 10 años. Actualmente no se cuenta con estudios farmacocinéticos en niños y sólo se han descrito datos relacionados con su uso en lepra. De acuerdo con un estudio realizado en la India y China en el cual se incluyeron 422 casos de lepra en niños, el medicamento fue bien tolerado, aun cuando se reportó hipopigmentación, el efecto secundario fue transitorio.³⁰ Dada la importancia que ocupará en un futuro cercano, son necesarios más ensayos sobre farmacocinética y seguridad en niños, además del desarrollo de una formulación pediátrica. La clofazimina sólo se encuentra disponible en cápsulas de 50 mg y 100 mg, por lo que en niños puede ser complicada su dosificación.

Grupo C

Los fármacos del grupo C sólo se deben utilizar para complementar el esquema o cuando no es posible usar los del grupo A o B²¹. Dentro de este grupo se encuentran los carbapenémicos (meropenem-imipenem/cilastatina), los aminoglucósidos (amikacina y estreptomina), etionamida/proteonamida, delamanid, etambutol, pirazonamida y ácido p-aminosalicílico.

De acuerdo con la nueva recomendación de la OMS, sólo se debe considerar el uso de amikacina y estreptomina como fármacos inyectables, ya que la

kanamicina y capreomicina se han asociado a menor éxito terapéutico y mayor mortalidad.²¹ La amikacina se asocia a mayor tasa de éxito terapéutico sólo cuando la cepa es sensible.¹⁹ La principal desventaja de los fármacos inyectables son los efectos secundarios, principalmente ototoxicidad, la cual se ha reportado en el 25% de los niños que recibieron el medicamento.³¹

Los fármacos como etionamida/proteonamida (tioamidas) tienen como objetivo molecular el gen *inhA*, con lo que consiguen un efecto bactericida.³² Existe resistencia cruzada con isoniazida debido a que comparte el mismo objetivo molecular, aunque mutaciones en el gen *ethA* también son causa de resistencia a las tioamidas. El margen de toxicidad de los niveles terapéuticos es bajo, por lo que se han reportado con frecuencia efectos secundarios gastrointestinales, hipotiroidismo y elevación de transaminasas.¹⁶ En adultos las concentraciones terapéuticas se alcanzan a las dos horas y son de 0.25-0.5 µg/mL; sin embargo, los estudios farmacocinéticos en niños son escasos.³³ De acuerdo con un estudio realizado en Sudáfrica, con una dosis de 15-20 mg/kg se alcanzan niveles terapéuticos adecuados, aunque en los casos menores de dos años de edad o con VIH concomitante la eliminación fue más rápida, por lo que se debe considerar para una dosificación más adecuada.³⁴

El ácido p-aminosalicílico tiene un efecto bacteriostático altamente específico en *M. tuberculosis*, aunque estudios clínicos han demostrado una eficacia similar a la estreptomina, el fármaco es poco tolerado y sólo se debe considerar cuando no hay otras opciones.²¹ Los principales efectos secundarios del fármaco son gastrointestinales, aunque se ha reportado hepatitis, trombocitopenia, hipoglucemia, artralgias, vasculitis y eosinofilia. El hipotiroidismo es otro efecto secundario, el cual se puede agravar con el uso de tioamidas.¹⁶

Los carbapenémicos inhiben la transpeptidación de *M. tuberculosis*, además son estables frente a la acción de la B-lactamasa de clase A que produce la bacteria.³⁵ Los carbapenémicos sólo se deben utilizar en conjunto con clavulanato para reducir la CIM de ≥ 16 a 2 µg/mL, con lo cual se inhibe por completo la acción de la B-lactamasa y se alcanzan niveles séricos terapéuticos.³⁵ Estudios de casos y controles han reportado una conversión del cultivo de 87 contra 56% cuando se utiliza la sinergia carbapenémico-clavulanato.³⁶

El delamanid fue aprobado en 2013, actúa a través de la inhibición de la síntesis de ácidos

micólicos y la generación de radicales tóxicos.³⁷ Su principal efecto es bactericida y es el primer fármaco de un nuevo grupo conocido como nitro-dihidroimidazotiazoles. La administración es vía oral y se absorbe luego de cuatro a seis horas.¹⁶ El fármaco se puede considerar a partir de los seis años de edad en casos de resistencia a uno o más fármacos de segunda línea, a dosis de 50 mg dos veces al día para pacientes con peso de 20 a 34 kg y 100 mg dos veces al día para pacientes con peso mayor de 34 kg.³⁸ La duración del tratamiento al igual que la bedaquilina es de 24 semanas y se debe monitorizar con un electrocardiograma debido a la prolongación de QT. Actualmente se encuentra en desarrollo el ensayo clínico Otsuka en fase I y II sobre el uso de delamanid en niños. El ensayo tiene en desarrollo una presentación pediátrica que además se evaluará en menores de seis años mediante otro ensayo conocido como IMPAACT 2005.³⁹

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Los tratamientos acortados de nueve meses como el utilizado en el ensayo clínico STREAM 1 (moxifloxacin, kanamicina, proteonamida, clofazimina, pirazinamida, etambutol y dosis altas de isoniacida durante 4-6 meses, seguido de cinco meses con moxifloxacin, clofazimina, pirazinamida y etambutol) mostraron que en pacientes con ciertos criterios la tasa de éxito es similar en comparación con los tratamientos estándar de 18 meses; sin embargo, el tratamiento acortado se asocia a mayor riesgo de falla terapéutica y recurrencia cuando se documenta resistencia a medicamentos clave del esquema.⁴⁰

Actualmente los criterios para excluir un caso de iniciar un esquema acortado son:

1. Resistencia o sospecha a un fármaco incluido en el esquema acortado.
2. Exposición a uno o más fármacos de segunda línea por más de un mes (a menos que se confirme la sensibilidad).
3. Intolerancia o riesgo de toxicidad con alguno de los fármacos.
4. Embarazo.
5. Enfermedad diseminada, meníngea o de sistema nervioso central, o cualquier forma extrapulmonar en un caso de infección concomitante por VIH.

La elegibilidad de los esquemas acortados se debe evaluar de forma individual en cada país. En México,

por ejemplo, sólo el 70% de los casos evaluados de 2010 a 2017 cumplían con el criterio 1, seguido de 50% para el criterio 2 y sólo 44.6% cumplieron con el criterio 3, por lo tanto aunque México es un país con baja prevalencia de resistencia, el esquema acortado no se puede introducir de forma universal.⁴¹

Aun cuando el esquema acortado no se ha evaluado en pediatría, no existen pautas biológicas que lo contraindiquen. En general el esquema utilizado en niños sigue el mismo principio de los adultos, aunque la duración óptima no ha sido establecida. En una revisión sistemática y metaanálisis de TB-MFR en niños, se incluyeron ocho estudios con un total de 315 casos, el rango de duración del tratamiento fue de 6 a 34 meses. El porcentaje de éxito fue superior al de los adultos (81.7 versus 55), con una mortalidad de 5.9%. Los efectos secundarios se reportaron en el 39% y los más frecuentes fueron náusea, vómito, hipoacusia e hipotiroidismo.⁴²

Actualmente la duración del tratamiento convencional es de 18 a 24 meses, el cual se divide en dos etapas.^{11,43,44} Durante la fase intensiva (4-6 meses) se deben emplear cinco drogas efectivas, y posteriormente se debe continuar con una fase de mantenimiento con al menos tres fármacos efectivos hasta completar de 18 a 24 meses desde la conversión del cultivo. En el caso de monoresistencia a rifampicina se debe iniciar un esquema igual al de TB-MDR; sin embargo, una vez confirmada la sensibilidad a isoniacida se debe añadir al esquema y continuar el tratamiento hasta completar de nueve a 12 meses.¹¹

NUEVOS FÁRMACOS Y ESQUEMAS EN DESARROLLO

Al menos dos o tres fármacos se hallan actualmente en ensayos clínicos fase II o III, además de diferentes esquemas (*Cuadro IV*). El fármaco PA-824 conocido como pretomanid es una droga con acción similar al delamanid, se encuentra en un ensayo clínico dentro de un esquema con moxifloxacin y pirazinamida con resultados prometedores.⁴⁵ Otro estudio ha demostrado efectividad *in vitro* de una nueva subclase de nitroimidazoles como la molécula OPC-67683, que actúa mediante la inhibición de la pared celular.⁴⁵ En otro ensayo clínico de fase III se emplea un esquema completo vía oral para TB-XDR, el cual se compone de bedaquilina, pretomanid y linezolid, y demostró una conversión del cultivo en todos los casos luego de seis meses de tratamiento. Otro fármaco de reciente creación que continúa en evaluación es el

Cuadro IV. Nuevos fármacos y esquemas de tratamiento en desarrollo a nivel mundial.

Fase I ^a	Fase II ^a	Fase III ^a
GSK-3036656 ^b OPC-167832 ^b Q203 ^b	Delpazolid (LCB01-0371) PBTZ169 ^b SQ109 ^b Sutezolid Levofloxacin Linezolid Nitazoxanida Rifampicina (altas dosis) Rifapentina Esquemas: Bedaquilina-delamanid (ensayo clínico ACTG 5343) Bedaquilina-protonamida-pirazina Bedaquilina-protonamida-moxifloxacino Delamanid-linezolid-levofloxacino-pirazinamida (ensayo clínico MDR-END)	Bedaquilina Delamanid Protonamida Clofazimina Esquemas: Bedaquilina-Protonamida-Linezolid con Moxifloxacino o Clofazimina (ensayo TB PRACTECAL) Bedaquilina-Protonamida-Linezolid (ensayo NIX-TB) Bedaquilina con dos esquemas optimizados (ensayo STREAM)

^a Se enumeran primero los fármacos nuevos, seguidos de las drogas con nueva aplicación.

^b Nueva clase de fármaco.

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

sutezolid, el cual en modelos murinos ha mostrado beneficios como menor tasa de recurrencia y tasa de conversión de cultivo más alta.³⁷

CONCLUSIONES

Actualmente el tratamiento se debe administrar de forma universal durante el tiempo convencional de 18 a 24 meses y considerar el esquema acortado sólo en casos particulares. El desarrollo de ensayos clínicos y estudios farmacocinéticos en niños es urgente para aumentar la efectividad del tratamiento. Los resultados de ensayos clínicos sobre el uso de bedaquilina y delamanid en niños estarán disponibles en menos de cinco años, lo cual podría abrir la puerta para ampliar la investigación en esta población específica.

BIBLIOGRAFÍA

- Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Lange C, Chesov D, Heyckendorf J, Leung CC, Udawadia Z, Dheda K. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology*. 2018; 23 (7): 656-673.
- Khatami A, Marais B. The epidemiology of tuberculosis in children. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2017; 13 (02): 091-100.
- Tuberculosis en las Américas 2018. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2018. OPS/CDE/18-036.
- Tuberculosis en las Américas. Regional report 2015, epidemiology control and financing. Organización Panamericana de la Salud.
- Informe de la X reunión regional de jefes de programas nacionales de control de tuberculosis de las Américas. Organización Panamericana de la Salud 2016.
- VII Reunión regional de países de baja incidencia de TB en las Américas. Organización Panamericana de la Salud. 2016.
- Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*. 2014; 383 (9928): 1572-1579.
- Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16 (10): 1193-1201.
- Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22 (5): S3-S6.
- WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.
- Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH et al. (2006). Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 10: 605.
- Garcia-Prats AJ, Draper HR, Finlayson H, Winckler J, Burger A, Fourie B et al. Clinical and cardiac safety of long-term levofloxacin in children for multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2018; 67 (11): 1777-1780.
- Chien S, Wells TG, Blumer JL, Kearns GL, Bradley JS, Bocchini JA Jr. et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children. *J Clin Pharmacol*. 2005; 45 (2): 153-160.
- Denti P, Garcia-Prats AJ, Draper HR, Wiesner L, Winckler J, Thee S, et al. Levofloxacin population pharmacokinetics in South African children treated for multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 62 (2): pii: e01521-17.

16. Grayson L. The use of antibiotics, a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs. 6th ed. ASM press. 2017.
17. Diacon AH, Donald PR, Pym A, Grobusch M, Patientia RF, Mahanyele R et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56 (6): 3271-3276.
18. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, Meintjes G, Master I, Ismail N et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018; 6 (9): 699-706.
19. The collaborative group for the meta-analysis of individual data in MDT-TB. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2018; 392 (10150): 821-834.
20. Guglielmetti L, Le Du D, Veziris N, Caumes E, Marigot-Outtandy D, Yazdanpanah Y, Robert J, Frechet-Jachym M; Mycobacteria, M-TMGotFNRC; the Physicians of the French MDRTBC. Is bedaquiline as effective as fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis? *Eur Respir J.* 2016; 48: 582-585.
21. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
22. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1508-1518.
23. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J.* 2015; 45: 161-170.
24. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, Sotgiu G, Zellweger JP, Skrahina A et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2009; 34 (2): 387-393.
25. Weyer K. Annexure 2. DOTS-Plus for multidrug resistant tuberculosis patients in South Africa. Systematic evaluation of a standardised treatment regimen applied under tuberculosis control programme conditions; 2004.
26. Hung WY, Yu MC, Chiang YC, Chang JH, Chiang CY, Chang CC et al. Serum concentrations of cycloserine and outcome of multidrug-resistant tuberculosis in Northern Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18 (5): 601-606.
27. Zhu H. Therapeutic drug monitoring of cycloserine and linezolid during anti-tuberculosis treatment in Beijing, China. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018; 22 (8): 931-936.
28. Seddon JA, Hesselning AC, Marais BJ, McIlleron H, Peloquin CA, Donald PR et al. Paediatric use of second-line anti-tuberculosis agents: a review. *Tuberculosis (Edinb).* 2012; 92 (1): 9-17.
29. Rastogi N, Labrousse V, Goh KS. *In vitro* activities of fourteen antimicrobial agents against drug susceptible and resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and comparative intracellular activities against the virulent H37Rv strain in human macrophages. *Curr Microbiol.* 1996; 33: 167e75.
30. Kroger A, Pannikar V, Htoon MT, Jamesh A, Katoch K, Krishnamurthy P et al. International open trial of uniform multi-drug therapy regimen for 6 months for all types of leprosy patients: rationale, design and preliminary results. *Trop Med Int Health.* 2008; 13 (5): 594-602.
31. Dheda K, Chang KC, Guglielmetti L, Furin J, Schaaf HS, Chesov D, Esmail A et al. Clinical management of adults and children with MDR and XDR-TB, *Clinical Microbiology and Infection.* 2016; 23 (3): 131-140.
32. Schaaf HS, Victor TC, Venter A, Brittle W, Jordaan AM, Hesselning AC et al. Ethionamide cross- and co-resistance in children with isoniazid-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13 (11): 1355-1359.
33. Auclair B, Nix DE, Adam RD, James GT, Peloquin CA. Pharmacokinetics of ethionamide administered under fasting conditions or with orange juice, food, or antacids. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 810e4.
34. Thee S, Seifart HI, Rosenkranz B, Hesselning AC, Magdorf K, Donald PR et al. Pharmacokinetics of ethionamide in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55 (10): 4594-4600.
35. Jaganath D, Lamichhane G, Shah M. Carbapenems against *Mycobacterium tuberculosis*: a review of the evidence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016; 20 (11): 1436-1447.
36. De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S et al. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J.* 2013; 41 (6): 1386-1392.
37. Barthod L, Lopez JG, Curti C, Bornet C, Roche M, Montana M et al. News on therapeutic management of MDR tuberculosis: a literature review. *J Chemotherapy.* 2017; 30 (1): 1-15.
38. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2016.14. Geneva, Switzerland: WHO, 2016. http://who.int/tb/publications/Delamanid_interim_policy/en/. Accessed September 2017.
39. Garcia-Prats AJ, Svensson EM, Weld ED, Schaaf HS, Hesselning AC. Current status of pharmacokinetic and safety studies of multidrug-resistant tuberculosis treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018; 22 (5): 15-23.
40. Moodley R, Godec T. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev.* 2016; 25: 29-35.
41. Munoz-Torrico M, Salazar MA, Millán MJM, Martínez Orozco JA, Narvaez Diaz LA, Segura Del Pilar M et al. Eligibility for the shorter regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Mexico. *Eur Respir J.* 2018; 51 (3): pii: 1702267.
42. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (06): 449-456.
43. Galli L, Lancellata L, Garazzino S, Tadolini M, Matteelli A, Battista MG et al. Recommendation for treating children with drug-resistant tuberculosis. *Pharmacological Research.* 2016; 106: 176-182.
44. Mellado-Peña MJ. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr Barc.* 2018; 88 (1): 52.e1-52.e12.
45. Vasava MS, Nair SG, Rathwa SK, Patel DB. Development of new drug-regimens against multidrug-resistant tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis.* 2018.

Correspondencia:

Napoleón González Saldaña

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.
Avenida Imán Núm. 1, 3rd piso,
Col. Cuicuilco, 04530, Ciudad de México, México.
Tel & Fax: 5255 5616 1489
E-mail: drnagos@hotmail.com

Causa inusual de masa submaxilar en un escolar inmunocompetente

Marte Hernández-Porras,* Napoleón González-Saldaña,* Giancarlo Hernán Cristerna-Tarrasa,*
Edgar Alberto Jorge-Chang,** Daniela Esmeralda Sifuentes-López,**
José Adrián Morales-Acevedo,** José Iván Castillo-Bejarano*

* Departamento de Infectología.

** Médico Pediatra.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es un problema de salud pública mundial. Durante el 2016 se presentaron 10.4 millones de casos nuevos a nivel mundial, de los cuales el 1% corresponde a menores de 18 años. La tuberculosis ganglionar es una causa frecuente de tuberculosis extrapulmonar; sin embargo, en países de baja o media incidencia requiere una alta sospecha diagnóstica. De acuerdo con la investigación de los autores, la presentación de tuberculosis ganglionar que simula un absceso odontogénico no ha sido reportada en la literatura.

Palabras clave: Tuberculosis, tuberculosis ganglionar, absceso odontogénico.

Unusual cause of submaxillary mass in an immunocompetent schoolboy

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a global public health problem. During 2016, 10.4 million new cases were presented worldwide, of which 1% corresponds to children under 18 years old. Lymph node tuberculosis is a common cause of extrapulmonary tuberculosis; however, in countries with low or medium incidence, it requires a high diagnostic suspicion. To our knowledge, the presentation of lymph node tuberculosis simulating an odontogenic abscess has not been reported in the literature.

Key words: Tuberculosis, lymph node tuberculosis, odontogenic abscess.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es un problema de salud pública mundial. De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante el 2016 se presentaron 10.4 millones de casos nuevos, de los cuales el 1% corresponde a menores de 18 años.¹ La tuberculosis ganglionar es la forma más común de tuberculosis extrapulmonar en pediatría, representa del 24 al 35% de todas las formas de tuberculosis en niños, aunque en México el porcentaje es de 5.4% de acuerdo al último reporte nacional (2015). Se presenta con mayor frecuencia en la región cervical

y pulmonar.^{2,3} Con base en la búsqueda de los autores, la presentación inicial de tuberculosis ganglionar como masa submaxilar que simula un absceso odontogénico no ha sido reportada en la literatura.

CASO CLÍNICO

Masculino de seis años de edad, previamente sano, con esquema de vacunación completo. Inicia su padecimiento en abril 2018 con odontalgia de segundo molar inferior derecho, acude con odontólogo particular, el cual realiza pulpotomía, posteriormente presentó salida de secreción purulenta a través de segundo molar inferior derecho, por lo que es valorado nuevamente y se inicia tratamiento con penicilina a dosis no especificada durante ocho días, con mejoría parcial; sin embargo, presenta aumento de volumen en región submandibular derecha, no dolorosa, sin cambios de coloración, sin aumento de temperatura

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

local que no compromete la vía aérea (*Figura 1*), por lo que acude a Hospital General, donde inicia tratamiento con clindamicina intravenosa. Después de continuar con una evolución desfavorable, se agrega fiebre al cuadro clínico de 39 °C por lo que decide acudir al Instituto Nacional de Pediatría. A su llegada, presenta signos vitales en percentilas normales para su edad, sin datos de dificultad respiratoria, exploración física con tumoración de 5 × 6 cm en región submandibular derecha de consistencia ahulada, sin cambios de coloración, sin aumento de temperatura local, con zona central fluctuante, doloroso a la palpación superficial, no adherida a planos profundos, sin salida de secreción, que no desplaza ni comprime la vía aérea; se realiza valoración por estomatología que refiere pérdida de repliegue mucogingival en cuadrante inferior derecho asociado al primer y segundo molar (OD 84 y 85). El estudio radiográfico muestra zona radiolúcida que comprime la cámara pulpar en furca y periápice de OD 84 y 85, se hace diagnóstico de absceso submandibular derecho de etiología odontogénica, por lo que es sometido a extracción de OD (pieza dental) sin obtener salida de material purulento. Ingresa a hospitalización con clindamicina (30 mg/kg/día). Estudios paraclínicos reportan biometría hemática con leucocitosis de 19 mil a expensas de 15 mil neutrófilos. Se realiza tomografía (TAC) de macizo facial contrastado, la cual describe lesión ocupativa submandibular derecha adyacente a la glándula salival, presenta múltiples ganglios con pérdida de la morfología en 1a/b 2a/b y 5 y se concluye el diagnóstico de absceso submandibular derecho y adenitis cervical por parte del Servicio de Estomatología (*Figura 2*), por lo que es sometido a lavado y debridación, con obtención de 3 cm³ de material purulento y toma de tejido de granulación enviado a análisis histopatológico con reporte de linfadenitis crónica granulomatosa no caseificante con presencia de microorganismos ácido-alcohol resistentes. Completa el esquema anti-biótico con clindamicina durante 10 días. Debido a mejoría parcial y persistencia de la fiebre se realiza cambio a cefalosporina de tercera generación por cinco días. Se transfiere al Servicio de Infectología, donde no se aplican antibióticos y, con el reporte histopatológico obtenido, se piensa en la posibilidad de micobacterias atípicas o un proceso micótico. Se somete a una segunda toma de biopsia que reporta histopatológico del ganglio linfático submandibular que describe una linfadenitis granulomatosa caseificante con granulomas supurativos y organismos bacilares ácido-alcohol resistentes (*Figura 3*), se realiza Xpert MTB/RIF® con resultado positivo y gen rpoB negativo.

La prueba de tuberculina con lectura a las 72 horas reporta flictena en sitio de aplicación y una medida 22 × 23 mm. La radiografía de tórax presenta imagen retículo nodular fina en árbol de gemación con infiltración broncogénica (*Figura 2*), se realiza tomografía de alta resolución que reporta engrosamiento mediastinal y de intersticio. Se interconsulta con el Servicio de Inmunología para prueba de nitroazul de tetrazolio y ELISA para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los cuales se reportaron negativos. Se inicia tratamiento con rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol con evolución clínica favorable por lo que se egresa de nuestra institución para seguimiento ambulatorio.

DISCUSIÓN

La tuberculosis ganglionar es la forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar. En un estudio



Figura 1. Aumento de volumen en la región submaxilar derecha.

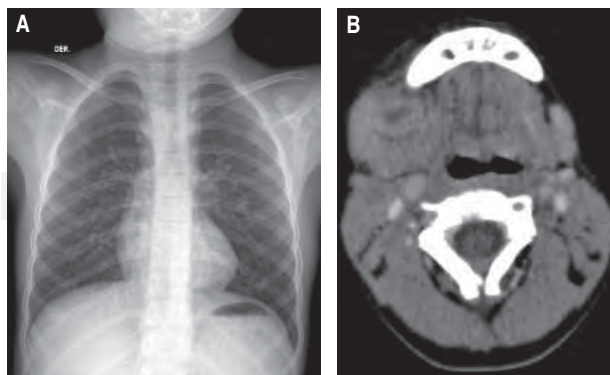


Figura 2. A: Radiografía de tórax con patrón en árbol de gemación, **B:** Tomografía de macizo facial contrastada con diagnóstico de absceso submandibular derecho y adenitis cervical bilateral.

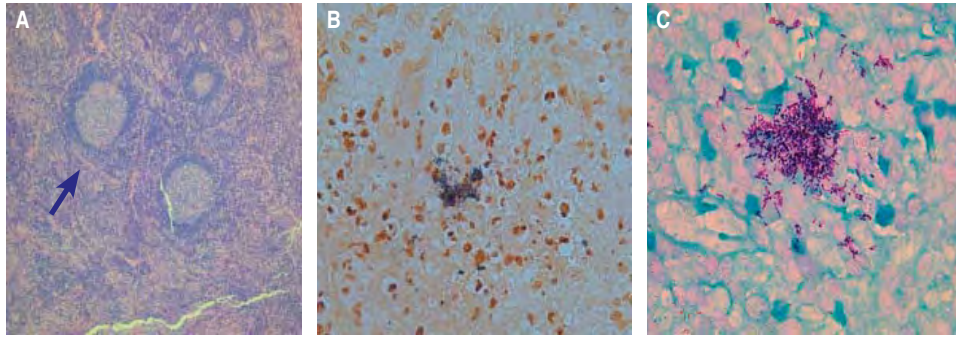


Figura 3.

A: Inflamación crónica granulomatosa con necrosis caseosa, **B:** Tinción de Warthin-Starry, y **C:** Tinción de Ziehl-Neelsen con presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes.

realizado de 1974 a 2010 en Polonia en el que se incluyeron 62,251 casos de tuberculosis extrapulmonar, se reporta que 23.5% de los casos (excluyendo los casos de tuberculosis pleural) se deben a tuberculosis ganglionar.⁴ De 63 hasta 75% de los casos de tuberculosis ganglionar es de origen cervical.⁵ En el caso de este paciente, el aumento de volumen que se documentó al inicio del cuadro clínico tuvo como distractor la presencia de caries dentales. Hasta la fecha no se han reportado casos de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de tuberculosis ganglionar que hayan debutado como absceso odontogénico. Recientemente en el 2018 se reportó el caso de un hombre de 50 años de edad que presentó un absceso maxilar secundario a tuberculosis.⁶ En países de alta endemicidad de tuberculosis se describe que 90% de los casos de niños con adenopatías de más de cuatro semanas de evolución con un tamaño mayor de 2 × 2 cm y pobre respuesta a antimicrobianos corresponden a tuberculosis ganglionar.⁷

Las características más importantes de los casos con absceso submandibular secundarios a microorganismos no habituales son poca respuesta al tratamiento convencional, inmunodeficiencias y/o contacto previo con pacientes con tuberculosis activa. El 75% de las infecciones en los niños ocurren a través del cuidador primario, mientras que el riesgo general de infección va de 1 a 5%.⁸ Desde hace más de 80 años se describió que el sitio de entrada de la tuberculosis es el pulmón en 96% de los casos, por lo que se debe realizar radiografía de tórax como parte del abordaje inicial y complementar con toma de derivado de péptido purificado (PPD, por sus siglas en inglés) para valorar respuesta inmunológica a la micobacteria. En pacientes mayores de cuatro años de edad sin inmunocompromiso y sin contacto con un caso de tuberculosis activa, el punto de corte para considerar positiva la reacción es > 15 mm de induración.^{9,10}

En los pacientes con sospecha de tuberculosis es importante la toma de pruebas para la confirmación microbiológica. A pesar de tener más de 100 años de haber sido desarrollada, la técnica de Ziehl-Neelsen (ZN) es uno de los métodos más eficientes, costo-efectivos y fáciles para el diagnóstico de cualquier tipo de tuberculosis en donde se reportan sensibilidades desde 24 a 66%.^{11,12} Actualmente, existen técnicas moleculares que tienen como principio detectar material genético de las micobacterias (GeneXpert MTB/RIF), el cual tiene un tiempo promedio de procesamiento de dos horas y una sensibilidad que va de 60 a 83%, dependiendo del sitio donde se realice.¹² Su principal desventaja es el costo y la necesidad de un centro especializado en donde se realice dicha prueba. A pesar del desarrollo de pruebas moleculares, el cultivo es el estándar de referencia y siempre es necesario realizarlo para poder complementar con pruebas de susceptibilidad una vez identificada la micobacteria. El estudio histopatológico de las lesiones presenta datos indirectos de infección por tuberculosis como granulomas caseificantes crónicos, presencia de células tipo Langhans y necrosis caseosa.

El tratamiento convencional con cuatro fármacos (Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol) se puede utilizar en los siguientes escenarios: 1) en los casos en los que no haya sospecha o no se documente tuberculosis multidrogorresistente; 2) alta incidencia de monorresistencia a H y/o alta incidencia de infección por VIH en niños o mujeres embarazadas. De acuerdo a las recomendaciones actuales de la OMS el tratamiento se compone de una fase intensiva con cuatro fármacos y tiene una duración de ocho semanas (60 días), posteriormente continúa una fase de mantenimiento con H y R durante cuatro meses.¹⁰ Se deberá vigilar la respuesta al tratamiento con base en la disminución del tamaño de la lesión, así como en la ausencia de nuevas lesiones y/o síntomas sistémicos.

CONCLUSIONES

Las linfadenopatías en pediatría son un motivo de consulta frecuente en el que la mayoría de los casos son infecciones que se autolimitan en dos semanas y se asocian a procesos infecciosos aledaños que remiten con el tratamiento dirigido a la enfermedad primaria. Este caso es ilustrativo de que en lesiones submaxilares donde no sea clara la demostración de procesos piógenos es importante buscar otros agentes que puedan condicionar dichas lesiones, que son poco frecuentes pero importantes para la evolución y vida del paciente.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO Report 2016. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. Publication WHO/HTM/TB/2016.
2. CDC. Reported tuberculosis in the United States, 2015. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2015. September 2015.
3. Winston CA, Menzies HJ. Pediatric and adolescent tuberculosis in the United States, 2008-2010. *Pediatrics*. 2012; 130: e1425-e1432.
4. Rowińska-Zakrzewska E, Korzeniewska-Koseła M, Roszkowski-Śliż K. Extrapulmonary tuberculosis in Poland in the years 1974-2010. *Pneumonol Alergol Pol*. 2013; 81 (2): 121-129.
5. Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, Magnussen H, Kirsten DK. Assessment of lymph node tuberculosis in Northern Germany. *Chest*. 2002; 121 (4): 1177-1182.
6. Rayapati DK, Prashanth NT, Rangan V, Kalakunta PR. Tuberculosis of the maxillary sinus masquerading as a facial abscess, a unique occurrence. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018; 22 (Suppl 1): S126-S130.
7. Marais BJ, Wright CA, Schaaf HS, Gie RP, Hesselning AC, Enarson DA et al. Tuberculous lymphadenitis as a cause of persistent cervical lymphadenopathy in children from a tuberculous endemic area. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25 (2): 142-146.
8. Yuen CM, Amanullah F, Dharmadhikari A, Nardell EA, Seddon JA, Vasilyeva I et al. Turning off the tap: stopping tuberculosis transmission through active case-finding and prompt effective treatment. *Lancet*. 2015; 386 (10010): 2334-2343.
9. Ghon A, Kuedlich H. Die Eintrittspforten der Infektion. In: Engel S, Pirquet C, editors. *Handbuch der Kindertuberkulose*. Stuttgart: Georg Thieme; 1930.
10. 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.
11. Gupta R. Tuberculous lymphadenitis: Comparison of cytomorphology, Ziehl-Neelsen staining, and rapid mycobacterial culture at a pediatric superspecialty hospital. *CytoJournal*. 2016; 13 (1): 17.
12. Ghariani A, Jaouadi T, Smaoui S, Mehiri E, Marouane C, Kammoun S et al. Diagnosis of lymph node tuberculosis using the GeneXpert MTB/RIF in Tunisia. *Int J Mycobacteriol*. 2015; 4 (4): 270-275.

Correspondencia:

José Iván Castillo Bejarano

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.
Avenida Imán Núm. 1, Col. Cuicuilco, 04530,
Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México, México.
Tel & Fax: 55 1084 0900
E-mail: jicastillobejarano@yahoo.com

La **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica** es el órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) y Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica (AMIP), así como órgano difusor de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). La revista publica artículos originales, casos clínicos, temas de revisión, informes de casos clínicos, notas de historia, editoriales por invitación, cartas al editor y noticias varias de SLIPE, AMIP y SEIP. Para su aceptación, todos los artículos son analizados inicialmente al menos por dos revisores y finalmente ratificados por el Comité Editorial.

La **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica** acepta, en términos generales, las indicaciones establecidas por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). La versión actualizada 2016 de las *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* disponible en www.icmje.org. Una traducción al español de esta versión debe elaborarse de acuerdo con las recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas. La versión actualizada se encuentra disponible en: www.medigraphic.com/requisitos.

El envío del manuscrito implica que éste es un trabajo que no ha sido publicado (excepto en forma de resumen) y que no será enviado a ninguna otra revista. Los artículos aceptados serán propiedad de la **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica** y no podrán ser publicados (ni completos, ni parcialmente) en ninguna otra parte sin consentimiento escrito del editor.

El autor principal debe guardar una copia completa del manuscrito original.

Los artículos deberán enviarse al editor de la **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica**, a la dirección electrónica: reveip@yahoo.com.mx

I. Artículo original: Puede ser investigación básica o clínica y tiene las siguientes características:

- Título:** Representativo de los hallazgos del estudio. Agregar un título corto para las páginas internas. (Es importante identificar si es un estudio aleatorizado o control.)
- Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y *key words*.
- Introducción:** Describe los estudios que permiten entender el objetivo del trabajo, mismo que se menciona al final de la introducción (no se escriben aparte los objetivos, la hipótesis ni los planteamientos).
- Material y métodos:** Parte importante que debe explicar con todo detalle cómo se desarrolló la investigación y, en

especial, que sea reproducible. (Mencionar tipo de estudio, observacional o experimental.)

- Resultados:** En esta sección, de acuerdo con el diseño del estudio, deben presentarse todos los resultados; no se comentan. Si hay cuadros de resultados o figuras (gráficas o imágenes), deben presentarse aparte, en las últimas páginas, con pie de figura.
- Discusión:** Con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
- Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- Número de páginas o cuartillas:** un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.
- Financiamiento y conflicto de intereses:** Indicar si cuenta con financiamiento y conflicto de intereses.

II. Artículo de caso clínico (1-2 casos) o serie de casos (más de 3 casos clínicos):

- Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
- Resumen:** Con palabras clave y abstract con *key words*. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.
- Presentación del (los) caso(s) clínico(s):** Descripción clínica, laboratorio y otros. Mencionar el tiempo en que se reunieron estos casos. Las figuras o cuadros van en hojas aparte.
- Discusión:** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- Número de cuartillas:** máximo 10. Figuras: 5-8.

III. Artículo de revisión:

- Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- Resumen:** En español y en inglés, con palabras clave y *key words*.
- Introducción** y, si se consideran necesarios, subtítulos: Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
- Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto.
- Número de cuartillas:** 20 máximo. Figuras: 5-8 máximo.

IV. Carta al editor: Esta sección es para documentos de interés social, bioética, normativos, complementarios a uno de los artículos de investigación. No tiene un formato especial.

V. Artículo de historia: Al igual que en «carta al editor», el autor tiene la libertad de desarrollar un tema sobre la historia de la medicina. Se aceptan cinco imágenes como máximo.

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo:

Autor (es):

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica**, los derechos de autor serán propiedad de la revista.

Nombre y firma de todos los autores

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Lugar y fecha:

Dimegan-D



Forma farmacéutica y formulación:

Cada cápsula contiene:

Loratadina	5 mg
Clorhidrato de Fenilefrina	20 mg
Excipiente cbp	1 cápsula

Cada 100 ml de jarabe contienen:

Loratadina	0.1g
Clorhidrato de Fenilefrina	0.4g
Vehículo cbp	100 ml

Cada 100 ml de solución contienen:

Loratadina	0,05 g
Clorhidrato de Fenilefrina	0,2 g
Vehículo cbp	100 ml

Cada ml de solución equivale a 0.5 mg de Loratadina y 2 mg de Fenilefrina clorhidrato. **Indicaciones terapéuticas:** Dimegan-D está indicado en el tratamiento sintomático de rinitis alérgica, congestión nasal y prurito óculo nasal. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO, pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave, enfermedad de arterias coronarias grave e hipertiroidismo, úlcera péptica estenosante y diabetes mellitus. **Precauciones generales:** A los pacientes con función hepática alterada se debe administrar inicialmente una dosis menor ya que estos pacientes pueden tener una depuración de Loratadina más lenta. **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** No se use en el embarazo ni la lactancia. **Reacciones secundarias y adversas:** A dosis terapéuticas es bien tolerado, sin embargo se ha reportado hipertensión grave, cefalea, vómito, y bradicardia refleja con el uso de Fenilefrina. Fatiga, cefalea, somnolencia, boca seca, náuseas, gastritis, erupción cutánea, insomnio y en raras ocasiones alopecia, anafilaxia o alteraciones hepáticas con el uso de Loratadina. Los pacientes de la tercera edad son más susceptibles a los efectos hipotensivos y bradicárdicos de la Fenilefrina por lo que pueden presentar reducción del gasto cardíaco como consecuencia de la bradicardia sinusal aumentando el riesgo de una posible insuficiencia cardíaca. **Interacciones medicamentosas y de otro género:** Con el uso concomitante con Ketoconazol, Eritromicina y Cimetidina se ha reportado aumento en las concentraciones de Loratadina. Los beta bloqueadores pueden aumentar los efectos vasoconstrictores de la Fenilefrina. Inhibidores de la MAO pueden prolongar e intensificar los efectos presores de la Fenilefrina al igual que la Oxitocina. **Precauciones y relación con efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre la fertilidad:** Dimegan-D carece de efectos carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **Dosis y vía de administración:** ORAL Dimegan-D cápsulas: Adultos y niños mayores de 12 años: Una cápsula cada 12 horas. Dimegan-D jarabe: Niños de 6 a 12 años de edad: 1/2 cucharadita (2.5 ml) cada 12 horas. Adultos y niños mayores de 6 años de edad: Una cucharadita de 5 ml cada 12 horas. Dimegan-D solución: Niños de 2 a 5 años de edad: 1/2 cucharadita (2.5 ml) cada 12 horas. Niños de 6 a 8 años de edad: Una cucharadita (5 ml) cada 12 horas. **Sobredosisación o ingesta accidental, manifestaciones y manejo (antídotos):** En caso de que esto ocurra, debe iniciarse inmediatamente el tratamiento sintomático general, hasta el momento solo se ha reportado taquicardia, cefalea y somnolencia Loratadina no es hemodializable. **Presentaciones:** Dimegan-D cápsulas: Caja con 10 y 20 cápsulas. Dimegan-D jarabe: Caja con frasco con 60 ml. Dimegan-D solución: Caja con 60 ml. **Recomendaciones para el almacenamiento:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **Legendas de protección:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo ni durante la lactancia.

Producto	No. Reg	Autorización IPP
Dimegan D cápsulas	488M96 SSA IV	KEAR-083300CT050612/RM/2008
Dimegan D jarabe	131M2002 SSA IV	DEAR-07330022150010/RM/2007
Dimegan D solución	089M2003 SSA IV	DEAR-07330022150009/RM/2007

ZEDESEN[®]



FORMULACIÓN

Hecha la mezcla, cada 100 ml de SUSPENSIÓN contienen:

Cefibuteno dihidrato equivalente a	
Cefibuteno	3.6 g
Vehículo cbp	100 ml

Cada ml contiene 36 mg de cefibuteno

Cada CÁPSULA contiene:

Cefibuteno dihidrato equivalente a	400 mg
Excipiente cbp	1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: ZEDesen[®] está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles a cefibuteno como son: Infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores: faringitis, amigdalitis, fiebre escarlatina, sinusitis aguda y crónica media, infecciones de las vías respiratorias bajas: epiglottitis aguda de bronquitis, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y neumonía aguda como las asociadas en la comunidad, infecciones de las vías urinarias: complicadas y no complicadas, Enteritis y gastroenteritis causadas por Salmonella, Shigella y E. coli. **CONTRAINDICACIONES:** ZEDesen[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a las cefalosporinas y betalactámicos, o a los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES:** ZEDesen[®] al igual que otras cefalosporinas debe administrarse con precaución en pacientes con alergia confirmada o sospechada a las penicilinas ya que pueden presentarse reacción cruzada con las cefalosporinas. Se ha comunicado reacciones graves de hipersensibilidad aguda (anafilaxia) en individuos que reciben penicilinas y cefalosporinas, se sabe que ha ocurrido hipersensibilidad cruzada con anafilaxia. Si ocurre una reacción alérgica a ZEDesen[®], debe suspenderse e instituirse el tratamiento apropiado. La anafilaxia grave requiere tratamiento de urgencia y observación estrecha. Historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis. Durante el tratamiento con antibióticos de amplio espectro como ZEDesen[®], la alteración de la flora intestinal puede dar lugar a diarrea asociada con antibióticos, incluso colitis pseudomembranosa causada por la toxina de Clostridium difficile. En caso de insuficiencia renal grave así como en pacientes sometidos a diálisis se recomienda ajustar la dosis. ZEDesen[®] es oxidizable, por lo que se recomienda administrarse después de la diálisis. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo, la lactancia y mientras se amamanta, queda bajo la responsabilidad del médico en función de los riesgos y beneficios potenciales tanto para la madre como para el feto. ZEDesen[®] no ha sido detectado en la leche materna. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** ZEDesen[®] generalmente es bien tolerado, los eventos adversos reportados con mayor frecuencia fueron náuseas (3%) y diarrea (3%), y cefalea (2%), de carácter moderado, de naturaleza pasajera y de frecuencia rara o muy rara. Raramente: dispepsia, gastritis, vómitos, dolor abdominal, mareos y enfermedad del seno. Muy raramente: convulsiones y síndrome de Clostridium difficile en asociación con diarrea moderada a severa y convulsiones. Infecciones e Infestaciones: Superinfección. Alteraciones del sistema inmune. Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, broncoespasmo, edema, rash, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, prurito, edema angioneurótico, síndrome de Steven-Johnson, eritema multiforme, necrólisis. Alteraciones gastrointestinales: Diarrea severa, colitis asociada con antibióticos, incluyendo colitis pseudomembranosa. Alteraciones en sangre y líquido: Prolongación en tiempo de protrombina/INR. Se ha reportado con el uso de cefalosporinas anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia, distorción renal, neuropatía tóxica, elevación de bilirrubinas, prueba de Coombs directa positiva, glicocorticoides, cetonuria, parestesia, neurotoxicidad, y aguda. **INTERACCIONES: REPRODUCIDAS Y DE OTRO GÉNERO:** Las cefalosporinas, incluyendo cefibuteno, ocasionalmente pueden disminuir la actividad de la protrombina, lo cual puede prolongar el tiempo de protrombina, especialmente en pacientes con terapia estable de anticoagulantes. Por lo tanto, se debe vigilar el tiempo de protrombina o INR en pacientes en riesgo y administrar vitamina K si está indicada. La velocidad y grado de absorción puede verse afectada con los alimentos. Cápsulas: Interacciones entre el fármaco y los alimentos: La administración concomitante de cefibuteno cápsulas con comida no interfiere con la eficacia de ZEDesen[®]. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se ha reportado efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Vía de administración oral. Niños: La dosis recomendada es 9 mg/kg/día (máximo 400 mg por día). La suspensión sabor cereza puede administrarse en una sola dosis es: faringitis con o sin amigdalitis, otitis media aguda con o sin otitis con o sin efervescentes, infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores, infecciones de las vías urinarias complicadas o no complicadas. En entornos bacteriana aguda, puede administrarse en una dosis de 4.5 mg/kg cada 12 horas. Los niños de más de 65 kg o mayores de 10 años pueden recibir la dosis recomendada para adultos. La suspensión de ZEDesen[®] puede tomarse una o dos horas antes o después de la comida.

Peso corporal	Dosis en mg	Dosis ml 36mg/ml
10 kg	90	2.5
15 kg	135	3.75
20 kg	180	5
30 kg	270	7.5
40 kg	360	10

Cápsulas: Vía de administración oral.

Infección	Dosis y tiempo de tratamiento
Sinusitis bacteriana aguda, bronquitis aguda, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica	400 mg al día, de cinco a diez días, con o sin alimentos
Infecciones urinarias complicadas o no complicadas	400 mg al día, de cinco a diez días, con o sin alimentos
Infecciones debidas a Streptococcus pyogenes	400 mg al día durante diez días, con o sin alimentos
En pacientes adultos con distorción renal si la depuración de creatinina es:	
> de 50 ml/min	400 mg a día
30 a 49 ml/min	200 mg cada 24 horas o 400 mg cada 48 horas
5 a 29 ml/min	100 mg cada 24 horas
Pacientes con hemodilísis dos o tres veces por semana	400 mg al final de cada sesión

La duración del tratamiento generalmente varía entre cinco y 10 días. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Hasta el momento no se han reportado sobredosis con ZEDesen[®], sin embargo en caso de sobredosis se recomienda lavado gástrico y tratamiento sintomático. Los síntomas que se pueden eliminar de la circulación cardiovascular impusientes de ZEDesen[®]. **PRESENTACIÓN:** Caja conteniendo dos frascos, el frasco No. 1 contiene polvo para preparar 30 ml de 60 ml, y el frasco no. 2 contiene el diluyente, incluye piqueta dosificadora e instructivo anexo. Cápsulas: Caja con 5 y 10 cápsulas de 400 mg c/u. **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Consérvese a no más de 30°C. Hacer la mezcla el producto puede conservarse 14 días en refrigeración. No se congelen. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmaco Vigilancia@senosiain.com.mx, farmacovigilancia@senosiain.com.mx. Su uso durante el embarazo, la lactancia y mientras se amamanta, queda bajo la responsabilidad del médico en función de los riesgos y beneficios potenciales tanto para la madre como para el feto. Antibiótico. El uso incorrecto de este producto puede causar resistencia bacteriana. Contiene 12.62 por ciento de alcohol y 0.03 por ciento de otros azúcares. **HECHO EN MEXICO POR:** Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey No. 221, Ex Hacienda Santa Rita, C.P. 38137, Celaya, Guanajuato México. **NO. DE REG. DSM-017 SSA IV. NÚMERO DE ENTRADA:** 18330202C02825

HECHO EN MEXICO POR:
LABORATORIOS SENOSIAIN S. A. DE C.V.
Camino a San Luis Rey No. 221, Celaya, Gto. 38137

JIME-D01A-09



ZEDE-01A-18

CARTAGENA TE ESPERA AGOSTO 2019



XVIII CONGRESO LATINOAMERICANO
DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
Informes pio.lopez@ceiponline.org



Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C.

exPresidentes

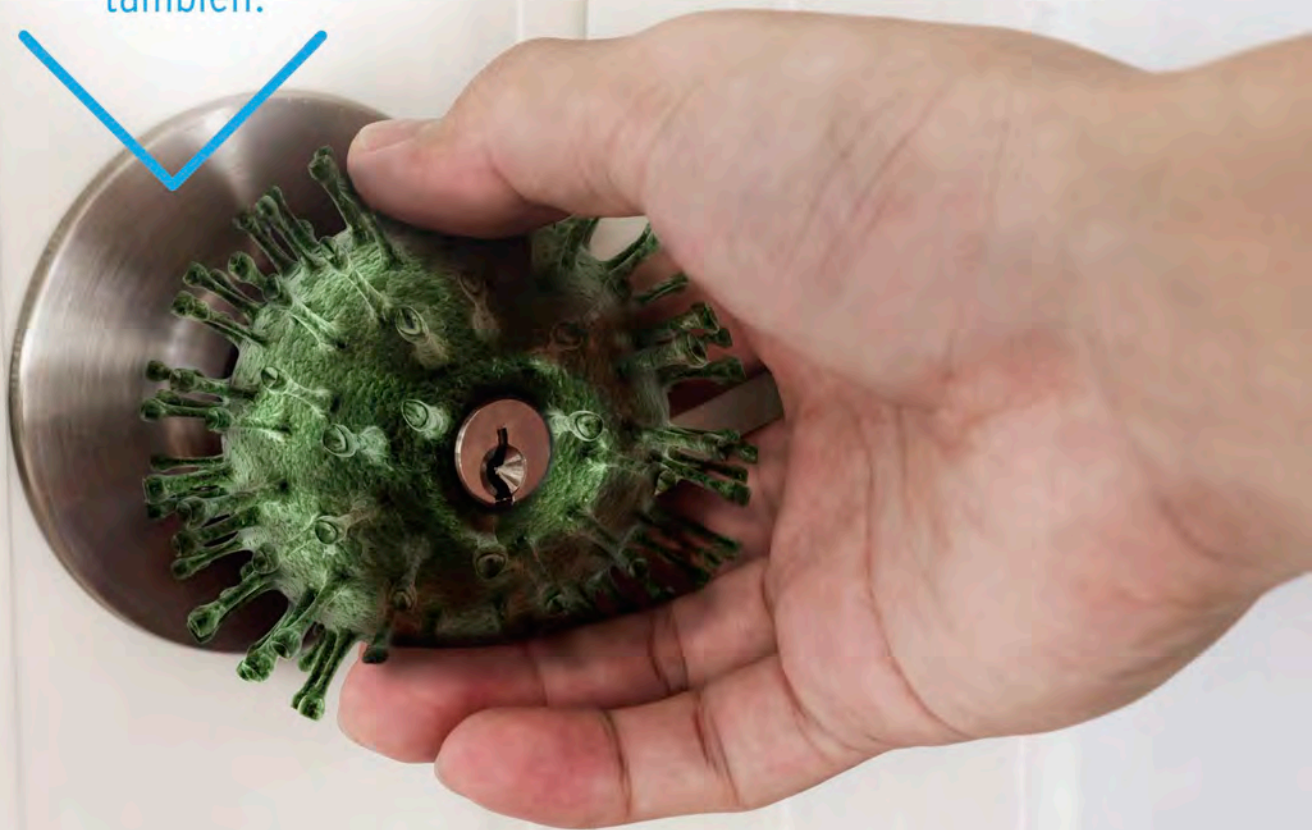


De izquierda a derecha: Dr. Alfredo Morayta Ramírez, Dr. Marte Hernández Porras,
Dr. Javier Ortiz Ibarra, Dra. Lucila Martínez Medina, Dr. Napoleón González Saldaña,
Dr. José Luis Castañeda Narváez, Dra. Patricia Saltigeral Simental,
Dra. Amalia Becerra Aquino, Dra. Mirella Vázquez Rivera,
Dr. Antonio Luévanos Velázquez.

El riesgo de influenza
está en todas partes.

Seltaferon[®]
Oseltamivir 75

también.



Antiviral **SELECTIVO** para influenza

No. de Aviso de Publicidad: 173300202C6923

Seltaferon Reg. Núm: 179M2016 SSA IV



Infinitamente

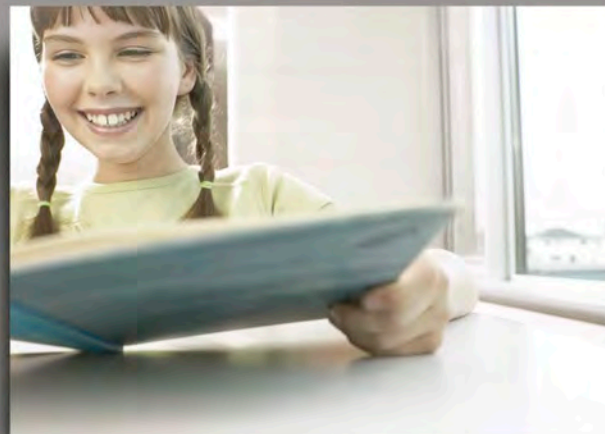


EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE

En procesos gripales y resfriado común...

90 años
Senosiain®

Dimegan-D



Loratadina mas Fenilefrina en Microesferas de liberación prolongada



- síntomas x
+ tiempo

Cetus®

Senosiain®