

REVISTA LATINOAMERICANA DE

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 32, NÚMERO 2 ABRIL-JUNIO 2019

Órgano Oficial de la
Sociedad Latinoamericana
de Infectología Pediátrica



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



Órgano Difusor de la
Sociedad Española de
Infectología Pediátrica



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

EDITORIAL

El enigma de la enfermedad de Kawasaki

Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada

SEIP

Oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños y adolescentes

A Tagarro, M Cruz-Cañete, E Otheo, C Launes, JA Couceiro, C Pérez, S Alfayate

SLIPE

Sarampión: ¿es mejor inmunizarse padeciendo la enfermedad que a través de la vacuna?

Abiel Homero Mascareñas-de los Santos, Denisse Natalie Vaquera-Aparicio,

Manuel Enrique De la O-Cavazos, Miryam Patricia Riojas-Hernández, José Iván Castillo-Bejarano

HIGHLIGHTS

Virus Usutu: un riesgo para la donación de sangre

Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

ARTÍCULO ORIGINAL

Vigilancia del embarazo y enfermedad Zika: una propuesta metodológica de vigilancia para una prueba de eficacia de la vacuna Zika

Diana Coronel, Enrique Rivas, Joyce Ojeda, Ana Paula Perroud, Betzana Zambrano, Margarita Cortés,

Luis Gabriel Bernal, Germán Áñez, Stephen Kennedy, Álvaro Izquierdo-Bello, Marco Aurelio Sáfordi,

José Luis Arredondo-García, Ricardo Figueroa, Pedro Pires, Miguel Antonio Parra-Saavedra, Fernando Noriega

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Farmacocinética de los antimicrobianos en la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)

Francisco Otero Mendoza, José Iván Castillo Bejarano, José Luis Salinas Selaya, Patricia Saltigeral Simental

CASO CLÍNICO

Osteomielitis por *Bacillus cereus* del cuarto metacarpiano en un paciente pediátrico

Sofía Fortes Gutiérrez, N González-Saldaña, JI Castillo-Bejarano, Ma. Isabel Ortiz Castellanos, Javier Ordoñez Ortega

Fosfocil® G.U.

Agente bactericida de amplio espectro de actividad que engloba a la mayoría de las bacterias aisladas en pacientes con **infecciones del tracto urinario inferior**.



Ha demostrado porcentajes de erradicación

98 al 100%

para cultivos positivos a **E. coli** resistentes a otros fármacos como Nitrofurantoina, Quinolonas, Amoxicilina y Trimetoprim con sulfametoxazol.

Revisar IPP:



Itra®

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 Pírez 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 32, número 2, abril-junio de 2019, es una publicación trimestral editada por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, A.C. y Graphimedic S.A de C.V. Web: www.slipe.org www.medigraphic.org.mx. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2019013113032800-102, 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 2018-2020

Presidente AMIP
 Dr. Luis Xóchihua Díaz

Vicepresidente
 Dr. Enrique Rodríguez Barragán

Secretario General
 Dr. Carlos Humberto Castellanos González

Tesorero
 Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma

Vocal de Asuntos Generales
 Dra. Lucila Martínez Medina

Asesores Académicos
 Dr. Napoleón González Saldaña
 Dr. Luis A. Eguiza Salomón

Secretarios Académicos
 Dra. Mercedes Macías Parra
 Dr. Raúl Romero Cabello

Asesores de Ética y Buenas Prácticas
 Dr. Armando Rentería Cárdenas
 Dr. Carlos Nesbitt Falomir

Vocal de Enlace con la Secretaría de Salud
 Dra. Juana Del C. Chacón Sánchez

Vinculación y Extensión
 Dr. Enrique Baltazar Guerrero
 Dra. Lorena Rodríguez Muñoz
 Dr. Alberto Campos Sierra
 Dr. César Martínez Longoria

Vocal de Asuntos Internacionales
 Dr. Abiel Mascareñas de los Santos

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
 Dr. Antonio Luévanos Velázquez

Delegados estatales de la AMIP

Agascalientes

Dr. Benjamín Madrigal Alonso
 Dra. Lucila Martínez Medina

Baja California

Dr. Jorge Field Cortazares

Chihuahua

Dr. Enrique Rodríguez Barragán
 Dr. Carlos Nesbitt Falomir

Coahuila

Dr. Germán Sorchini Berrón
 Dr. Ramón Cárdenas Barragán

Dr. Jesús de Lara Huerta
 Dr. Eduardo Zermeño González

Estado de México

Dr. Joaquín Rincón Zuno

Guanajuato

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

Hidalgo

Dr. José Manuel Juárez Soto

Jalisco

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

Michoacán

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

Morelos

Dr. Ángel C. Martínez Ramírez

Nayarit

Dr. Francisco Matías Soria Saavedra

Nuevo León

Dr. Abiel Mascareñas de los Santos
 Dra. Amalia G. Becerra Aquino

Oaxaca

Dra. Rocío Arias Cruz

Puebla

Dr. Andrés Noé Torales Torales
 Dr. Humberto Acosta Sánchez

Querétaro

Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma

San Luis Potosí

Dr. Armando Rentería Cárdenas
 Dr. Ismael F. Herrera Benavente
 Dr. Ulises Reyes Gómez

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 Nacional

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

Editor Responsable

Dr. Napoleón González Saldaña

Dirección Científica

Dr. Napoleón González Saldaña
 Dr. Marte Hernández Porras

Coordinación Editorial

Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez

Publicidad y ventas

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



Editorial

- 45 [El enigma de la enfermedad de Kawasaki](#)
The enigma of Kawasaki disease
Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada

SEIP

- 48 [Oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños y adolescentes](#)
Oseltamivir for the treatment of flu in children and adolescents
Alfredo Tagarro, Marta Cruz-Cañete, Enrique Otheo, Cristian Launes, José Antonio Couceiro, Carlos Pérez, Santiago Alfayate

SLIPE

- 53 [Sarampión: ¿es mejor inmunizarse padeciendo la enfermedad que a través de la vacuna?](#)
Measles: Is it better to get immunized with the disease than with the vaccine?
Abiel Homero Mascareñas-de los Santos, Denisse Natalie Vaquera-Aparicio,
Manuel Enrique De la O-Cavazos, Miryam Patricia Riojas-Hernández, José Iván Castillo-Bejarano

Highlights

- 57 [Virus Usutu: un riesgo para la donación de sangre](#)
Usutu virus: a risk for blood donation
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

Artículo original / Original article

- 61 [Vigilancia del embarazo y enfermedad Zika: una propuesta metodológica de vigilancia para una prueba de eficacia de la vacuna Zika](#)
Pregnancy surveillance and Zika disease: a surveillance methodology proposal for a Zika vaccine efficacy trial
Diana Coronel, Enrique Rivas, Joyce Ojeda, Ana Paula Perroud, Betzana Zambrano, Margarita Cortés,
Luis Gabriel Bernal, Germán Áñez, Stephen Kennedy, Álvaro Izquierdo-Bello, Marco Aurelio Sáfadi,
José Luis Arredondo-García, Ricardo Figueroa, Pedro Pires, Miguel Antonio Parra-Saavedra, Fernando Noriega

Artículo de revisión / Review

- 69 [Farmacocinética de los antimicrobianos en la oxigenación por membrana extracorpórea \(ECMO\)](#)
Pharmacokinetics of antimicrobials in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
Francisco Otero Mendoza, José Iván Castillo Bejarano, José Luis Salinas Selaya, Patricia Saltigeral Simental

Caso clínico / Clinical case

- 78 [Osteomielitis por *Bacillus cereus* del cuarto metacarpiano en un paciente pediátrico](#)
*Osteomyelitis of the fourth metacarpal by *Bacillus cereus* in a pediatric patient*
Sofía Fortes Gutiérrez, Napoleón González-Saldaña, José Ivan Castillo-Bejarano, María Isabel Ortiz Castellanos,
Javier Ordoñez Ortega

El enigma de la enfermedad de Kawasaki

Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada

Servicio de Inmunología Clínica. Instituto Nacional de Pediatría.

Más de medio siglo ha pasado desde que el Dr. Tomisaku Kawasaki describió por primera vez, con sumo detalle, los primeros 50 casos de la enfermedad que lleva su nombre.¹ Desde entonces se han logrado numerosos avances en el conocimiento y tratamiento de la misma, pero también continúan muchas interrogantes. La enfermedad tiene una distribución mundial y las estadísticas demuestran que su frecuencia va en aumento, este mismo fenómeno se ha observado en México, dentro de nuestro hospital. Un grupo de investigadores de diversos países de Latinoamérica, coordinado por el Dr. Rolando Ulloa Gutiérrez y la Dra. Adriana Tremoulet, conocido como la Red Latinoamericana de la Enfermedad de Kawasaki (REKAMLATINA), ha contribuido enormemente al conocimiento del comportamiento epidemiológico y clínico de la enfermedad en los países latinoamericanos.² Por otro lado, un estudio reciente realizado en San Diego, donde la población es muy heterogénea, mostró que de 788 pacientes con la enfermedad de Kawasaki, 272 (34.5%) eran hispanos, 130 (16.5%) asiáticos/isleños del Pacífico, 35 (4.4%) afroamericanos y 178 (22.6%) caucásicos.³ En muchos países constituye ya la primera causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños, aun cuando se sabe que hay subdiagnóstico de la enfermedad.¹

A pesar de todos estos años, sigue siendo un tema de debate cómo clasificar la enfermedad: ¿es un proceso infeccioso?, ¿autoinmune? O ¿autoinflamatorio? Marrani y cols. nos muestran argumentos a favor y en contra de cada una de estas etiologías.⁴ Por ejemplo, a favor de la etiopatogénesis infecciosa nos describen la virtual ausencia de la enfermedad en la edad adulta, la

presencia de inclusiones intracitoplasmáticas que han encontrado, los anticuerpos IgA oligoclonales y la variación estacional de la enfermedad, lo que es un hecho es que el daño es mediado inmunológicamente y la terapéutica está encaminada a éste (gammaglobulina, corticosteroides, biológicos e inmunosupresores).⁴ Además de haber controversia en el sentido de ser un proceso disparado por un agente infeccioso, existe también discusión en cuanto a si es uno o varios agentes los causantes de la enfermedad.⁵ Es importante mencionar que es frecuente encontrar estudios positivos para virus, y no por ello se debe descartar el diagnóstico.⁶ Particularmente, la infección por adenovirus ha sido difícil de diferenciar de la enfermedad de Kawasaki, ya que comparten datos clínicos como la fiebre, la faringitis, el exantema y la conjuntivitis. Más aún, el adenovirus puede detectarse en la nasofaringe (particularmente la especie C) en pacientes asintomáticos.⁶ Así, se han llevado a cabo estudios en los cuales nos decantaríamos por el diagnóstico de infección por adenovirus si la conjuntivitis en un inicio es unilateral con lagrimeo y con cultivo positivo (mas no positividad de PCR) por adenovirus, mientras que la presencia de uveítis, el edema de manos y pies, la lengua en fresa, el eritema perineal, la piuria con elevaciones de proteína-C-reactiva y proBNP son más característicos de la enfermedad de Kawasaki.⁶⁻⁹ En la práctica cotidiana, los signos y síntomas acompañantes frecuentemente dificultan y retrasan el diagnóstico como la diarrea, la ictericia, el dolor abdominal, la tos, la disfonía y, aunque rara vez, también síntomas neurológicos como ataxia o crisis convulsivas.

Los datos clínicos siguen siendo básicos para un diagnóstico oportuno como el eritema en el sitio de vacunación de BCG, especialmente en lactantes en países donde se administra de forma rutinaria la vacuna.⁶ El eritema perineal es también un dato

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

característico que en preescolares y escolares cobra importancia para el diagnóstico.⁶ Desde el punto de vista clínico se siguen describiendo nuevos aspectos, incluyendo el dato clínico, que puede tener relevancia diagnóstica, que es el cambio de coloración de las uñas denominado cromoniquia café-naranja, mismo que aparece en la etapa aguda de la enfermedad.¹⁰

El reto actual del pediatra es el reconocimiento de las formas incompletas de la enfermedad, es decir, aquéllas que carecen de los datos clínicos característicos. Es en este escenario donde el reciente algoritmo de las guías de la Academia Americana del Corazón (AHA) cobra gran relevancia, con resultados de laboratorio y ecocardiograma que ayudan en el reconocimiento y tratamiento.⁶ Se ha buscado un marcador de la enfermedad y se ha reportado la utilidad del péptido cerebral natriurético.⁶

Las complicaciones más importantes son las alteraciones de las arterias coronarias, cuya incidencia ha disminuido gracias al reconocimiento temprano de la enfermedad y al uso de la gammaglobulina endovenosa. Sin embargo, hasta el 20% de los casos no responde a una primera dosis del medicamento, por lo que en el escenario de los casos denominados «resistentes a la gammaglobulina» el uso de corticosteroides desempeña un papel definitivo.⁶ Estudios en Japón demuestran de forma contundente que, en casos graves, los corticosteroides desde un inicio pueden incidir en el desarrollo de complicaciones coronarias.¹¹ Otras opciones terapéuticas recientes han demostrado utilidad. Estudios de secuenciación genómica han identificado variantes en los genes ITPKC y CASP3, que confieren susceptibilidad a la enfermedad de Kawasaki.¹² Estas variantes conducirían a un aumento en la señalización de la vía NFAT con mayor inflamación. La ciclosporina actúa a este nivel y recientemente se publicó un estudio en Japón por Hamada y cols. en el que demuestran una incidencia significativamente menor de aneurismas coronarios, días de fiebre y niveles de proteína-C-reactiva en el grupo con ciclosporina (5 mg/kg/d oral) en comparación con el grupo sin ciclosporina; sin embargo, llama la atención que hubo mayor número de recaídas en el primer grupo.¹² En relación con las formas refractarias, los biológicos como el infliximab, o más recientemente la anakinra, están demostrando tener un papel importante.^{6,13} Es fundamental reconocer las formas graves, incluyendo el síndrome de choque por la enfermedad de Kawasaki y el síndrome de activación de macrófago, ya que ameritan un tratamiento enérgico.^{14,15} Particularmente, el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki simula

muchas veces el síndrome de choque tóxico, por lo que es necesario diferenciar entre ambas entidades (nuevamente el eritema en el sitio de vacunación de BCG, además de la uveítis, el hidrocolecisto y las alteraciones coronarias que ayudan al diagnóstico diferencial).¹⁶

Después de tantos años, la enfermedad de Kawasaki continúa siendo un enigma y una enfermedad sumamente importante en pediatría.

REFERENCIAS

1. Gámez-González L, Yamazaki-Nakashimada M. Enfermedad de Kawasaki; un vistazo al cincuenteno. *Med Sur.* 2015; 22: 169-181.
2. González-Mata A, Ulloa-Gutiérrez R, Brea J, Soza G, Tremoulet AH. Origin and importance of the Latin American Kawasaki Disease Network (REKAMLATINA). *Rev Chilena Infectol.* 2014; 31: 330-332.
3. Skochko SM, Jain S, Sun X, Sivilya N, Kanegaye JT, Pancheri J et al. Kawasaki disease outcomes and response to therapy in a multiethnic community: a 10-year experience. *J Pediatr.* 2018; 203: 408-415.
4. Marrani E, Burns JC, Cimaz R. How should we classify Kawasaki disease? *Front Immunol.* 2018; 9: 2974.
5. Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis.* 2018; 21: 20-25.
6. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135: e927-e999.
7. Kim JH, Kang HR, Kim SY, Ban JE. Discrimination of Kawasaki disease with concomitant adenoviral detection differentiating from isolated adenoviral infection. *Korean J Pediatr.* 2018; 61: 43-48.
8. Choi JE, Kang HW, Hong YM, Sohn S. C-reactive protein and N-terminal pro-brain natriuretic peptide discrepancy: a differentiation of adenoviral pharyngoconjunctival fever from Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2018; 61: 12-16.
9. Song E, Kajon AE, Wang H, Salamon D, Texter K, Ramilo O et al. Clinical and virologic characteristics may aid distinction of acute adenovirus disease from Kawasaki disease with incidental adenovirus detection. *J Pediatr.* 2016; 170: 325-330.
10. Pal P, Giri PP. Orange-brown chromonychia, a novel finding in Kawasaki disease. *Rheumatol Int.* 2013; 33: 1207-1209.
11. Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y, Sakakibara H, Matsushima T, Misawa M et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018; 2: 855-862.
12. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393 (10176): 1128-1137.
13. Tremoulet AH. Adjunctive therapies in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018; 21: 76-79.

14. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, Varela-Ortiz J, Muñoz-Ramírez M, Garrido-García M et al. Kawasaki disease shock syndrome: unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2018; 60: 781-790.
15. García-Pavón S, Yamazaki-Nakashimada MA, Báez M, Borjas-Aguilar KL, Murata C. Kawasaki disease complicated with macrophage activation syndrome: a systematic review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017; 39: 445-451.
16. Martínez-Pérez M, Gámez-González LB, Moribe-Quintero I, Yamazaki-Nakashimada M. La enfermedad de Kawasaki y el síndrome de choque tóxico. *Alerg Asm Inmunol Pediatr.* 2018; 27: 18-24.

Correspondencia:

Dr. Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada

Email: yzki71@yahoo.com.mx

Oseltamivir para el tratamiento de la gripe en niños y adolescentes

Alfredo Tagarro,^{*,‡} Marta Cruz-Cañete,[§] Enrique Otheo,^{||} Cristian Launes,^{||,**} José Antonio Couceiro,^{‡‡} Carlos Pérez,^{§§} Santiago Alfayate^{¶¶} en nombre del Grupo de trabajo de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

* Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España.

† Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital 12 de Octubre, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España.

‡ Servicio de Pediatría, Hospital de Montilla, Agencia Sanitaria Hospital Alto Guadalquivir, Montilla, Córdoba, España.

§ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

|| Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

||* CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Instituto Nacional de Salud Carlos III, Madrid, España.

‡‡ Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España.

§§ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, Asturias, España.

¶¶ Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España.

Miembros del Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias de la SEIP que han participado en la revisión del manuscrito.

RESUMEN

La gripe es una enfermedad generalmente benigna, pero puede tener complicaciones graves. Existe controversia sobre los beneficios del tratamiento con antivirales en niños. En este trabajo se ha realizado una revisión de la bibliografía disponible y se han elaborado unas recomendaciones mediante metodología GRADE sobre el tratamiento con oseltamivir en pacientes pediátricos con gripe. No se recomienda el oseltamivir en pacientes ambulatorios sanos ni asmáticos con gripe ni en pacientes hospitalizados con gripe. Se recomienda tratar con oseltamivir a pacientes con gripe y neumonía, enfermedad de base grave y pacientes críticos. La vacunación antigripal sigue siendo la principal herramienta en la prevención de la gripe.

Palabras clave: Influenza, antivirales, oseltamivir, zanamivir.

Oseltamivir for the treatment of flu in children and adolescents

ABSTRACT

The flu is usually a benign disease, but it can have serious complications. There is controversy about the benefits of antiviral treatment in children. In this work a review of the available literature has been carried out and recommendations have been elaborated using GRADE methodology on oseltamivir treatment in paediatric patients with influenza. Oseltamivir is not recommended in healthy outpatients or asthmatics with influenza or inpatients with influenza. Oseltamivir is recommended for patients with influenza and pneumonia, severe and critical underlying disease. Influenza vaccination remains the main tool in influenza prevention

Keywords: Influenza, antivirals, oseltamivir, zanamivir.

INTRODUCCIÓN

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus de la gripe (subtipo A y subtipo B). De los afectados, entre el 20-40% son niños y adolescentes. Se contagia a través

de gotas diseminadas por la tos y los estornudos. El diagnóstico suele ser clínico. Los principales síntomas son: fiebre, tos, obstrucción nasal, rinitis, odinofagia, mialgias, cefalea y ocasionalmente sintomatología gastrointestinal. Su curso suele ser benigno, pero puede complicarse con otitis media, bronquiolitis y neumonía, entre otras complicaciones.

El tratamiento se basa en medidas de apoyo. El uso de antivirales inhibidores de la neuraminidasa como el oseltamivir es controvertido. Pese a la

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

abundante literatura, aún no hay evidencia clara de su beneficio en niños.

En este trabajo se facilitan unas recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la bibliografía, analizada por metodología GRADE.¹⁻³

METODOLOGÍA

El grupo de trabajo (GT) de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) escogió un panel de expertos. En primer lugar, se realizó una tormenta de ideas para generar preguntas sobre qué es necesario responder. Se puntuó la relevancia de las preguntas del uno al nueve. Las variables que superaron el seis se definieron como clave. Las preguntas formuladas y escogidas fueron respondidas con base en una revisión de la literatura que llevó a cabo el panel. Se realizó una revisión de la literatura en *Cochrane*, *Embase* y *PubMed*, buscando específicamente estudios de alta calidad.

Se redactaron unas recomendaciones finales teniendo en cuenta la calidad de la información, el riesgo de sesgo, el balance riesgo/beneficio y los aspectos económicos.^{4,5}

RECOMENDACIONES

Sobre el diagnóstico

El diagnóstico de gripe es difícil en la edad pediátrica, sobre todo en lactantes y niños pequeños. La fiebre es el síntoma más frecuente.^{6,7}

Las pruebas diagnósticas de la gripe tanto en el ámbito extrahospitalario como hospitalario (urgencias) deben realizarse a pacientes con factores de riesgo y en lactantes con fiebre sin foco.^{8,9} En pacientes hospitalizados, se recomienda realizarlas en aquéllos en los que se considere de alto riesgo, en pacientes que requieran aislamiento en unidad de cuidados intensivos o en unidades que atienden a pacientes inmunocomprometidos.¹⁰⁻¹²

En épocas en las que la circulación del virus en la población es baja, no se recomienda realizar pruebas diagnósticas.¹³

En pediatría, la prueba de elección más recomendada son los nuevos métodos antigénicos de inmunofluorescencia automatizados y las pruebas rápidas de amplificación o detección de ácidos nucleicos.¹⁴

Respecto a la toma de la muestra, se recomienda recoger muestra nasofaríngea precozmente. En aquellos casos de enfermedad grave con asistencia

respiratoria invasiva, se realizará mediante RT-PCR en muestra respiratoria tomada mediante broncoscopia.^{15,16}

Sobre objetivos del tratamiento

- Para el objetivo «reducir la duración de los síntomas»: existen suficientes estudios de calidad que muestran que a nivel ambulatorio el tratamiento con oseltamivir en las primeras 24 horas reduce el periodo sintomático entre uno y dos días.^{17,18} Sin embargo, el limitado beneficio clínico de tratar a todos los niños con gripe debe balancearse frente al coste y los efectos colaterales.
- Para el objetivo «reducir la mortalidad»: dada la escasa frecuencia de muerte en niños, se hace difícil hacer una recomendación.^{19,20} No hay datos de que el oseltamivir reduzca la mortalidad en niños.
- Para el objetivo «disminuir los ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos»: El uso de oseltamivir de forma precoz podría ayudar a reducir estos ingresos en pacientes con neumonía.^{19,21}
- Para el objetivo «reducir la tasa de hospitalización»: la evidencia no muestra beneficio con el uso de oseltamivir.¹⁸
- Para el objetivo «reducir la duración de la hospitalización»: la evidencia no muestra beneficio con el uso de oseltamivir.²²
- Para el objetivo «reducir o prevenir las complicaciones pulmonares»: no existen datos suficientes para valorar este evento.
- Para el objetivo «reducir o prevenir las complicaciones extrapulmonares»: existe evidencia de que el uso de oseltamivir podría disminuir la incidencia de otitis media aguda en menores de cinco años,^{23,24} pero no hay evidencia de que reduzca otras complicaciones. El limitado beneficio clínico de tratar a todos los niños con gripe debe balancearse frente al coste y los efectos colaterales.

Sobre el tratamiento de oseltamivir

- Respecto a la población general: debe ofrecerse solamente a pacientes muy seleccionados, con diagnóstico confirmado de gripe en las primeras 24 horas cuando el beneficio esperado sea únicamente la reducción de síntomas o de otitis media aguda. No se recomienda a la gran mayoría de pacientes sanos y asmáticos

Cuadro I: Resumen de recomendaciones.**Sobre el diagnóstico:****¿A quiénes deben realizarse tests diagnósticos de la gripe?****A. Periodos de alta circulación de virus:****¿Se deben realizar tests diagnósticos de la gripe en el ámbito extrahospitalario y en urgencias hospitalarias?:**

1. No se recomienda el uso sistemático de pruebas diagnósticas para la gripe en el ámbito ambulatorio y en urgencias hospitalarias en pacientes inmunocompetentes con un cuadro clínico compatible (evidencia de calidad moderada-alta. Recomendación fuerte en contra)
2. Se puede considerar el uso de pruebas diagnósticas rápidas para la gripe en pacientes seleccionados con factores de riesgo, y en lactantes con fiebre sin foco en los que la confirmación diagnóstica pueda alterar la gestión del paciente (ej.: iniciar tratamiento específico, evitar ingresos, prescripción de antibióticos, pruebas complementarias, etcétera) (evidencia de calidad moderada-baja. Recomendación débil a favor)

¿Se deben realizar tests diagnósticos de la gripe en el ámbito hospitalario?**Hospitalización**

1. Se recomienda el uso de pruebas diagnósticas para la confirmación del diagnóstico de gripe, para iniciar tratamiento en los pacientes en los que se considere indicado y para facilitar el aislamiento, especialmente en las cohortes de los pacientes de alto riesgo (evidencia de calidad baja. Recomendación débil a favor)

¿Se deben realizar tests diagnósticos en la población de riesgo?

1. Se recomienda el uso de pruebas de diagnóstico para la confirmación de la infección por virus de la gripe en pacientes de riesgo (evidencia de calidad moderada. Recomendación fuerte a favor)

B. Periodos de baja circulación del virus:

1. No se recomienda el uso de pruebas diagnósticas para la gripe en épocas en los que la circulación del virus en la población es baja en ninguno de los grupos arriba valorados (evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte en contra)

¿Cuáles son los tests diagnósticos de elección en pediatría?

1. Los tests antigénicos de inmunofluorescencia automatizados y los tests rápidos de amplificación o detección de ácidos nucleicos son los métodos de elección para el diagnóstico de laboratorio de gripe en pacientes pediátricos que lo precisen (evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor)

¿Cuándo y cómo debe hacerse la recogida de la muestra?

1. Se recomienda recoger muestra nasofaríngea (aspirado/lavado), en las primeras 72 horas de enfermedad, para detectar presencia del virus (evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor)
2. En casos de enfermedad grave con asistencia respiratoria mecánica invasiva y pruebas negativas obtenidas previamente de muestras de vías respiratorias superiores, se debe realizar una prueba de gripe mediante RT-PCR u otras pruebas moleculares en muestras de aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar (evidencia de calidad moderada. Recomendación fuerte a favor)

Sobre los objetivos del tratamiento:

1. El tratamiento con oseltamivir permite en la población general, excepto en pacientes asmáticos, reducir la duración del proceso y prevenir la OMA en pacientes menores de cinco años, si se inicia antes de 48 horas y preferiblemente 24 horas desde el comienzo de los síntomas (evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor)
2. No existen datos de suficiente calidad y/o potencia para evaluar la reducción de la mortalidad, hospitalización y duración de la misma, prevención de complicaciones pulmonares ni ingreso en las unidades de cuidados intensivos

Sobre el tratamiento:**¿A quién debe ofrecerse tratamiento?****¿Se debe ofrecer tratamiento antiviral a la población general?**

1. No se recomienda el uso de antivirales a la gran mayoría de los pacientes sanos y asmáticos con gripe o sospecha de gripe estacional, si el objetivo es prevenir eventos graves como hospitalización o neumonía (evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte en contra)
2. Se recomienda el tratamiento con oseltamivir a una minoría de pacientes seleccionados, con diagnóstico confirmado de gripe estacional en las primeras 24 horas de iniciado el cuadro, cuando el beneficio esperado sea únicamente la reducción de síntomas, de otitis media aguda, y se explique a los padres el balance beneficio/riesgo obtenido con el tratamiento (evidencia de calidad alta. Recomendación fuerte a favor)

Continúa el Cuadro I: Resumen de recomendaciones.

¿Se debe ofrecer tratamiento a todos los pacientes hospitalizados sin factores de riesgo?

1. No se recomienda el uso de oseltamivir de forma sistemática en pacientes hospitalizados con gripe (calidad de evidencia alta. Recomendación débil en contra)
2. Se recomienda tratar con oseltamivir a los pacientes con gripe y neumonía o enfermedad grave o a pacientes críticos, especialmente durante las primeras 48 horas de enfermedad (calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor)

¿Debe ofrecerse tratamiento antiviral a la población con factores de riesgo (inmunodeprimidos, enfermedad pulmonar crónica diferente al asma, cardiopatías hemodinámicamente significativas, patología neurológica grave, nefropatías y hepatopatías crónicas)?

1. Se recomienda el tratamiento de los pacientes con factores de riesgo, teniendo en cuenta su enfermedad de base, en gripes confirmadas microbiológicamente y sólo excepcionalmente ante sospecha clínica fuerte e imposibilidad de realización de tests diagnósticos (calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor)

¿Se debe administrar quimioprofilaxis para prevenir la gripe? ¿Qué pacientes son susceptibles de quimioprofilaxis para prevenir la gripe?

1. Considerar profilaxis en niños con factores de riesgo de gripe complicada, especialmente en no vacunados y/o inmunodeprimidos, en los que la protección vacunal puede ser inferior, y sobre todo en temporadas de baja efectividad vacunal (calidad de la evidencia baja. Recomendación débil a favor. Opinión de expertos)
2. La vacunación antigripal, junto con las medidas básicas de evitación, continúan siendo la principal herramienta en la prevención de la gripe (calidad de la evidencia alta. Recomendación fuerte a favor)

con gripe o sospecha de gripe, si el objetivo es prevenir eventos graves como hospitalización o neumonía.^{18,23,24}

- Respecto a los pacientes hospitalizados sin factores de riesgo: se recomienda ofrecer tratamiento a los pacientes con gripe y neumonía, o enfermedad de base grave y pacientes críticos, especialmente en las primeras 48 horas de la enfermedad. No se recomienda administrar de rutina a la gran mayoría de los pacientes ingresados, si el objetivo es prevenir las variables de mayor interés (mortalidad, tiempo de hospitalización, complicaciones).^{18,23,24} No se recomienda el tratamiento sistemático con oseltamivir a los pacientes hospitalizados con ataque de asma y gripe.¹⁸
- Respecto a la población con factores de riesgo: se recomienda en aquellos casos en los que la gripe haya sido comprobada microbiológicamente o exista una fuerte sospecha clínica.^{23,24}
- En cuanto a quimioprofilaxis para la prevención de gripe: la vacuna antigripal, junto con las medidas básicas de evitación, son la principal herramienta de prevención.^{2,25}

CONCLUSIÓN

Se han obtenido recomendaciones para el tratamiento de la gripe con oseltamivir. Se necesitan estudios más amplios en niños para determinar con claridad el beneficio de los antivirales en la gripe.

REFERENCIAS

1. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2017-2018. *Pediatrics*. 2017; 140: e20172550, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-2550>.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of influenza- review of recent systematic reviews and meta-analyses. Stockholm: ECDC; 2017. Available in: <http://dx.doi.org/10.2900/01723>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. [Consulted 20 October 2017]. Available in: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.
4. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al., GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008; 336: 1106-1110. Available in: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a139>.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the journal of clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64: 380-382. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.011>.
6. Casalegno JS, Eibach D, Valette M, Enouf V, Daviaud I, Behillil S et al. Performance of influenza case definitions for influenza community surveillance: based on the French influenza surveillance network GROG, 2009-2014. *Euro Surveill*. 2017; 22 (14): 30504. Available in: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.14.30504>.
7. Fitzner J, Qasmieh S, Mounts AW, Alexander B, Besselaar T, Briand S et al. Revision of clinical case definitions: Influenza-like illness and severe acute respiratory infection. *Bull World Health Organ*. 2018; 96: 122-128. Available in: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.194514>.
8. Cohen R, Thollot F, Lécuyer A, Koskas M, Touitou R, Boucherat M et al. Impact of the rapid diagnosis downtown

- in the assumption of responsibility of the children in period of influenza. *Arch Pediatr*. 2007; 14: 926-931. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2007.02.087>.
9. De la Rocque F, Lécuyer A, Wollner C, d'Athis P, Pecking M, Thollot F et al. Impact of influenza rapid diagnostic tests (IRDT) on the diagnosis of influenza and on the management of influenza in children in ambulatory pediatric setting. *Arch Pediatr*. 2009; 16: 288-293. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2008.12.007>.
 10. Doan Q, Enarson P, Kissoon N, Klassen TP, Johnson DW. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Available in: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006452.pub4>. CD006452.
 11. Pierron S, Haas H, Berlioz M, Ollier L, Albertini M. Impact of rapid influenza test during influenza epidemic in all febrile children less than 6 years old in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr*. 2008; 15: 1283-1288. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2008.04.035>.
 12. Avril E, Lacroix S, Vrignaud B, Moreau-Klein A, Coste-Burel M, Launay E et al. Variability in the diagnostic performance of a bedside rapid diagnostic influenza test over four epidemic seasons in a pediatric emergency department. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016; 85: 334-337. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.03.015>.
 13. Pollara CP, Piccinelli G, Rossi G, Cattaneo C, Perandin F, Corbellini S et al. Nosocomial outbreak of the pandemic Influenza A (H1N1) 2009 in critical hematologic patients during seasonal influenza 2010-2011: detection of oseltamivir resistant variant viruses. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 127. Available in: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-127>.
 14. Merckx J, Wali R, Schiller I, Caya C, Gore GC, Chartrand C et al. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2017; 167: 394. Available in: <http://dx.doi.org/10.7326/M17-0848>.
 15. Robinson JL, Lee BE, Kothapalli S, Craig WR, Fox JD. Use of throat swab or saliva specimens for detection of respiratory viruses in children. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: e61-64. Available in: <http://dx.doi.org/10.1086/529386>.
 16. Frazee BW, Rodríguez-Hoces de la Guardia A, Alter H, Chen CG, Fuentes EL, Holzer AK et al. Accuracy and discomfort of different types of intranasal specimen collection methods for molecular influenza testing in emergency department patients. *Ann Emerg Med*. 2018; 71: 509-170. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.09.010>.
 17. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Vahlberg T, Ziegler T et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1-3 years of age: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2010; 51 :887-894. Available in: <http://dx.doi.org/10.1086/656408>.
 18. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, del Mar CB, Hama R, Thompson MJ et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group, ed. Cochrane Database Syst Rev*. 2014; Available in: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008965.pub4>.
 19. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, al Khuwaitir TS, al Mamun A et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 395-404. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70041-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70041-4).
 20. Louie JK, Yang S, Samuel MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. *Pediatrics*. 2013; 132: e1539-1545. Available in: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2013-2149>.
 21. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Lim WS, al Mamun A, et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016; 10: 192-204. Available in: <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12363>.
 22. Bueno M, Calvo C, Méndez-Echevarría A, de José MI, Santos M, Carrasco J et al. Oseltamivir treatment for influenza in hospitalized children without underlying diseases. *Pediatr Infect Dis*. 2013; 32: 1066-1069. Available in: <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31829e4bc>.
 23. Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2018; 66: 1492-1500. Available in: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix1040>.
 24. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 1: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002744.pub3>. CD002744.
 25. Michiels B, van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: A systematic review of systematic reviews. *PLoS One*. 2013; 8: e60348. Available in: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060348>, e60348.

Correspondencia:

Alfredo Tagarro García

E-mail: alfredotagarro@gmail.com

Sarampión: ¿es mejor inmunizarse padeciendo la enfermedad que a través de la vacuna?

Abiel Homero Mascareñas-de los Santos,* Denisse Natalie Vaquera-Aparicio,*
Manuel Enrique De la O-Cavazos,** Miryam Patricia Riojas-Hernández,* José Iván Castillo-Bejarano*

* Departamento de Pediatría, División de Infectología Pediátrica.

** Departamento de Pediatría.

Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Monterrey, Nuevo León, México.

RESUMEN

El sarampión es una importante causa de morbimortalidad con una amplia gama de complicaciones y una tasa de mortalidad promedio de un caso por cada 1,000 infecciones. Una cobertura de vacunación superior al 95% es fundamental para alcanzar la meta de erradicación del sarampión en al menos cinco regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS); sin embargo, la baja cobertura en algunos países ha ocasionado un aumento gradual en el número de casos por año. El objetivo de nuestra revisión es analizar las complicaciones del sarampión en comparación con los efectos adversos reportados por la aplicación de la vacuna.

Palabras clave: Sarampión, vacunación, efectos adversos por vacunación.

Measles: Is it better to get immunized with the disease than with the vaccine?

ABSTRACT

Measles is an important cause of morbidity and mortality with a wide range of complications and an average mortality rate of one case per 1,000 infections. Vaccination coverage above 95% is essential to achieve the goal of measles eradication in at least five WHO regions; however, low coverage in some countries has led to a gradual increase in the number of cases per year. The aim of our review is to analyze the complications of measles disease in comparison with the adverse effects reported by the application of the vaccine.

Keywords: Measles, vaccination, adverse effects of vaccination.

INTRODUCCIÓN

El sarampión es una importante causa de morbimortalidad. A pesar de los avances en el control del sarampión y de la implementación de programas de vacunación a nivel mundial, es un problema de salud pública importante. A través de la vacunación se ha logrado disminuir en un 85% el número de casos en el periodo de 2000 a 2016; sin embargo, la disminución en la cobertura nacional por debajo del 95% (cobertura recomendada por la Organización Mundial de la Salud) ha ocasionado un aumento gradual de casos en los últimos tres años.

El sarampión tiene una amplia gama de complicaciones, las cuales se presentan en el 30% de los casos y tienen una tasa de mortalidad de una muerte por cada 1,000 infecciones, principalmente por neumonía o encefalitis.¹ En la presente revisión se analizará la prevalencia de las complicaciones causadas por la enfermedad con los posibles efectos adversos asociados a la vacunación.

EPIDEMIOLOGÍA

El sarampión tiene transmisión aérea y cuenta con un periodo de contagio que se extiende desde la fase prodrómica hasta cuatro días después de la aparición del exantema.

El aumento en el número de casos a nivel mundial, obedece principalmente a los movimientos antivacunas y a una efectividad del 90% de una sola dosis.

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

Actualmente, Europa es uno de los continentes más afectados; un total de 12,266 casos fueron notificados en al menos 30 países entre febrero de 2018 y enero de 2019, de los cuales el 78% no contaba con ninguna dosis de vacuna contra sarampión y 12% presentaban una dosis. El 60% de los casos notificados se concentran en Francia (2,800), Italia (2,632) y Grecia (1,862).²

La región de las Américas fue la primera del mundo en ser declarada libre de sarampión endémico en el año 2016. Entre 1971 y 1979, el sarampión ocasionó cerca de 101,800 defunciones. Un estudio sobre la efectividad de la eliminación del sarampión en América Latina y el Caribe ha estimado que, con la vacunación, 3.2 millones de casos y 16,000 muertes habrán sido prevenidos en la región entre el año 2000 y 2020. Actualmente, debido a la disminución de la cobertura de la vacuna triple viral, el número de casos de sarampión continúa en aumento. Entre la semana epidemiológica uno y nueve del año 2019, 10 países notificaron casos confirmados. Entre éstos destacan Brasil con un total de 10,334 casos confirmados, incluidas 12 defunciones y Venezuela con 6,202 casos confirmados. En Estados Unidos, entre el 1° de enero y el 21 de febrero de 2019, se confirmaron 159 casos en 10 estados, que corresponden a seis brotes reportados.³

La OMS cuenta con una red de laboratorios que incluye 183 países, que realiza una vigilancia de los genotipos de sarampión. Taxonómicamente se reconocen ocho linajes denominados clases y designados por letras de la A a la F. En la actualidad existe una

circulación endémica fija, en la que destaca la participación de genotipo B3 presente en cinco de las seis regiones de la OMS. En la Región de las Américas predominan los genotipos D8 y B3. En la *figura 1* se observan los diferentes genotipos circulantes.⁴

Complicaciones por enfermedad versus efectos adversos por vacunación

a) Complicaciones por el virus del sarampión

El sarampión es una enfermedad viral aguda contagiosa con un número de reproducción básica de 12, superior al reportado del virus de la viruela con un rango de 6 a 7. Aproximadamente, el 30% de los casos de sarampión tienen una o más complicaciones asociadas a la enfermedad y una tasa de mortalidad de una muerte por cada 1,000 infecciones, principalmente secundaria a neumonía o encefalitis. El riesgo de muerte es mayor en niños y la neumonía es responsable de hasta el 60% de las muertes.

Los menores de cinco años de edad y mayores de 20 años presentan complicaciones con mayor frecuencia. Dentro de las complicaciones más comunes están las gastrointestinales como diarrea hasta en 8% de los casos, gingivoestomatitis, hepatitis, linfadenitis mesentérica y apendicitis. Las respiratorias como otitis media aguda, laringitis, laringotraqueitis y neumonía. En menor frecuencia, complicaciones a nivel del sistema nervioso central como panencefalitis esclerosante subaguda (PES).

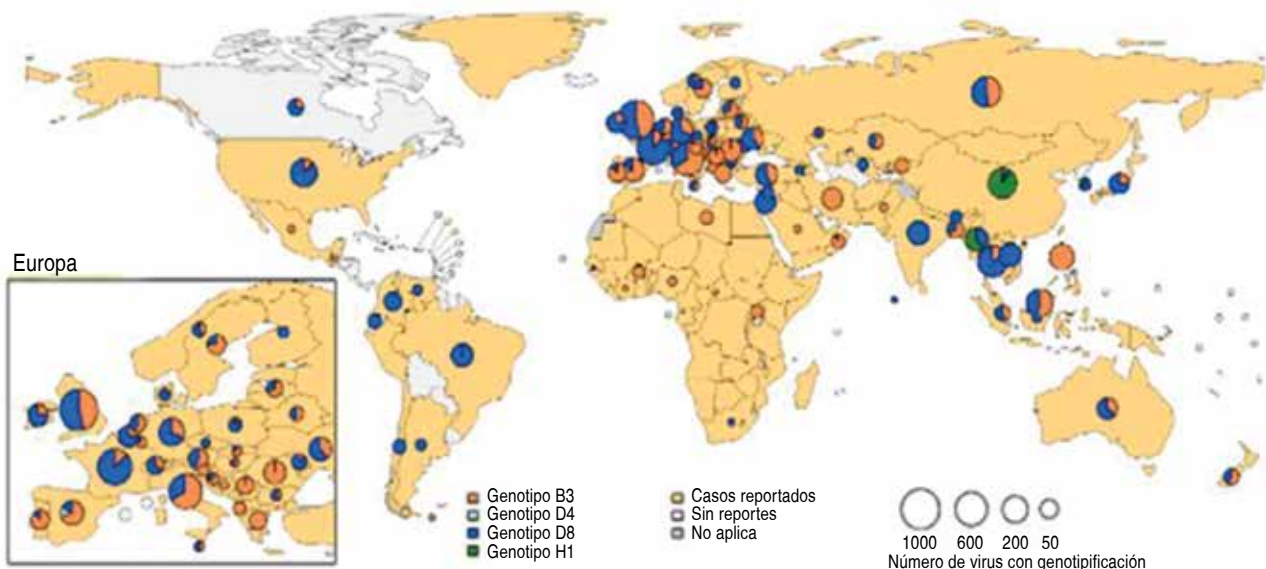


Figura 1: Distribución geográfica de los genotipos circulantes del virus del sarampión.

La neumonía se presenta al inicio de la enfermedad, más frecuente en menores de cinco años. Se describe como una hiperinsuflación pulmonar bilateral, con infiltrado difuso predominio parahiliar y, con menor frecuencia, unilateral, segmentaria o lobar. En pacientes con inmunodeficiencia celular (debido a la participación clave de linfocitos T CD4+) la presentación tiene una progresión fatal.

Las complicaciones del sistema nervioso central (SNC) se han atribuido a una mayor participación de la proteína M como cuerpo de inclusión. Otra teoría es la presencia de receptores CD150 en las células del SNC. Las complicaciones a nivel del SNC son: 1) encefalitis aguda primaria, la cual ocurre en uno a tres casos por cada 1,000 infecciones, típicamente durante el exantema o tras seis días de iniciado el exantema. La tasa de fatalidad por caso es de 15%. Puede haber daño neurológico residual hasta en un 25% o crisis convulsivas reportadas en 0.6%-0.7% de los casos; 2) encefalomiелitis postinfecciosa en una de cada 1,000 infecciones, inicia durante la resolución de la enfermedad o semanas a meses después; 3) panencefalitis esclerosante subaguda (PES) con una frecuencia de cuatro a 11 casos por cada 100,000 infecciones, la población con mayor riesgo son los menores de dos años de edad y se presenta entre seis y 15 años después de la

infección; el pronóstico de vida tras el inicio de la PES es de tres a cinco años.

Se han reportado casos raros de sarampión hemorrágico caracterizado por fiebre, crisis convulsivas, delirio, distrés respiratorio, hemorragia de piel y membranas mucosas.

b) Complicaciones de la aplicación de la vacuna contra el sarampión

Las reacciones adversas pueden ser causadas por una replicación del virus de la vacuna secundaria a una enfermedad leve subsecuente. Puede ocurrir de cinco a 12 días postvacunación y sólo en personas susceptibles a un cuadro infeccioso. No existe evidencia de mayor riesgo de efectos adversos tras la vacuna SRP en personas que ya son inmunes a esta enfermedad.

Entre los efectos adversos reportados con mayor frecuencia se encuentran: fiebre (5-15%) que puede llegar hasta 39.4 °C y suele durar de uno a dos días; exantema (5%); trombocitopenia (1/30,000-40,000 dosis) usualmente dentro de los siguientes dos meses tras la aplicación de la vacuna y la linfadenopatía. Las reacciones alérgicas son poco frecuentes, éstas incluyen exantema, prurito y púrpura; se han asociado temporalmente, y por lo regular son de corta duración.

Se han reportado artralgias y otros síntomas articulares hasta en un 25% de mujeres adultas susceptibles a la vacuna SRP. Este efecto adverso es asociado con el componente de la rubéola (*Cuadro I*).

A la fecha no existe evidencia convincente de que haya casos asociados de autismo o desorden del espectro autista con el uso de la vacuna. Los síntomas de autismo usualmente son notados por los padres durante el segundo año de vida y la mayoría son seguidos semanas o meses tras la administración de la vacuna. La Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Instituto de Medicina (IOM) han analizado sistemáticamente evidencia entre la asociación de la vacunación contra el virus del sarampión y el autismo. Ambos grupos de manera independiente concluyeron que la evidencia disponible no apoya esta asociación.

Durante el periodo 2000-2016, el número estimado de muertes por sarampión a nivel mundial disminuyó un 84%, de 550,100 casos en el año 2000, a 89,780 casos en el año 2016. La vacunación evitó un estimado de 20.4 millones de muertes durante el periodo 2000-2016, por lo que es la herramienta más efectiva para llegar a la meta de la erradicación.

Cuadro I: Complicaciones por sarampión versus efectos adversos por la vacuna.

Un millón de niños con sarampión	Un millón de niños vacunados
300,000 tendrán una complicación	999,966 sin eventos adversos serios
50,000 casos de neumonía	33 casos de trombocitopenia transitoria
80,000 casos de diarrea	Una reacción alérgica significativa
70,000 casos de OMA	< 1 caso (0.22) casos de encefalitis
1,000-3,000 casos de encefalitis primaria	
1,000 casos de encefalitis postinfecciosa	
110 casos de panencefalitis esclerosante subaguda	
2,000 muertes	

Tomada de: Bester JC. Measles and measles vaccination: a review. *JAMA Pediatr.* 2016; 170 (12); 1209-1215.⁵

REFERENCIAS

1. Moss W. Measles. The Lancet. 2017; 390 (10111): 2490-2502.
2. ECDC. Monthly measles and rubella monitoring report. March 2019.
3. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Sarampión. 4 de marzo de 2019, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2019.
4. Rota PA et al. Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology. J Infect Dis. 2011; 204 (Suppl 1): S514-523. doi: 10.1093/infdis/jir118.
5. Bester JC. Measles and measles vaccination: a review. JAMA Pediatr. 2016; 170 (12): 1209-1215.

*Correspondencia:***Dr. José Iván Castillo Bejarano**

Departamento de Pediatría, División de Infectología Pediátrica,
Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González»,
Monterrey, Nuevo León,
Avenida Madero y Gonzalitos S/N, 64460,
Monterrey, Nuevo León, México. Tel. 83-89-11-11.
E-mail: jicastilobejarano@gmail.com

Virus Usutu: un riesgo para la donación de sangre

Iván Renato Zúñiga Carrasco,* Janett Caro Lozano**

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

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

RESUMEN

El virus Usutu (VUSU) es un flavivirus que se aisló por vez primera en Sudáfrica en 1959. Los reservorios para VUSU, que son similares a los del virus del Nilo occidental (VNO), incluyen numerosas especies de aves y se transmite principalmente por mosquitos *Culex* spp. Se ha informado sobre la circulación del VUSU en varios países de África, se han identificado dos casos humanos de infección en África en los años de 1981 y 2004. Desde 1996, cuando el VUSU fue detectado por primera vez fuera de África en un mirlo en Italia, el virus ha sido identificado en mosquitos y aves en varios países de Europa. En los últimos años ha aumentado la evidencia de infección humana con VUSU y se han detectado anticuerpos VUSU y ARN del VUSU en donantes de sangre. A pesar de su identificación en 1959, el VUSU no se consideró una posible preocupación de salud pública hasta principios de la década del año 2000, cuando se produjo el primer gran brote de aves en Austria. Desde 2009, algunos trastornos neurológicos como encefalitis, meningitis y meningoencefalitis fueron encontrados asociados a la infección por VUSU en pacientes inmunocomprometidos. El VUSU es la causa de encefalitis inexplicable en Italia, lo que sugiere que los casos neurológicos asociados al VUSU pueden ser más comunes de lo que se pensaba anteriormente.

Palabras clave: Usutu, flavivirus, donantes de sangre, encefalitis, meningitis y meningoencefalitis.

Usutu virus: a risk for blood donation

ABSTRACT

The Usutu virus is a flavivirus that was isolated for the first time in South Africa in 1959. The reservoirs for USUV, which are similar to those of West Nile virus (WNV), include numerous species of birds and are transmitted mainly by Culex spp. Mosquitoes. It has been reported on the circulation of USUV in several countries in Africa, two human cases of infection in Africa have been identified in the years of 1981 and 2004. Since 1996 when USUV was first detected outside of Africa in a blackbird in Italy. The virus has been identified in mosquitoes and birds in several European countries. In recent years, evidence of human infection with USUV has increased; USUV antibodies and USUV RNA have been detected in blood donors. Despite its identification in 1959, USUV was not considered a possible public health concern until the early 2000s, when the first large bird outbreak occurred in Austria. Since 2009, some neurological disorders such as encephalitis, meningitis and meningoencephalitis have been found to be associated with USUV infection in immunocompromised patients. USUV is the cause of unexplained encephalitis in Italy, suggesting that the associated neurological cases for USUV may be more common than previously thought.

Keywords: Usutu, flavivirus, blood donors, encephalitis, meningitis and meningoencephalitis.

INTRODUCCIÓN

El virus Usutu (VUSU) es un miembro relativamente desconocido dentro del género flavivirus, estrechamente relacionado con patógenos humanos importantes como el virus de encefalitis japonesa (VEJ), el virus de encefalitis Valle Murray (VEVM), el virus del

dengue (VDEN), el virus de la fiebre amarilla (VFA), el virus de la encefalitis de Saint Louis (VESL) y el virus del Nilo occidental (VON).¹

Como otros flavivirus, la partícula VUSU está envuelta en un derivado de las membranas de la célula huésped. Infecciones en aves y experimentos con ratones han revelado que el VUSU muestra diferentes cursos de infección, dependiendo de la especie infectada.

Seis grupos (linajes genéticos) corresponden con los orígenes geográficos de las cepas (linajes genéticos África 1 a África 3 y Europa 1 a Europa 3).²

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Aislado por primera vez de mosquitos en Sudáfrica en 1959 por McIntosh, toma el nombre de un río que atraviesa Suazilandia y Mozambique. Fue aislado de *Culex neavei* (originalmente clasificado como *Culex univittatus*) por inoculación intracerebral de ratones recién nacidos.^{1,2}

Tras la identificación del VUSU se informó en otros países africanos: República Centroafricana en 1969 y 1981, Senegal en 1974, 1993, 2007 y Túnez en 2014. Desde su introducción en África, normalmente se había aislado de mosquitos y no se había asociado a una enfermedad grave en mamíferos. De los mamíferos aislados: el primero fue en una rata africana (*Praomys* spp.), la segunda en un hombre, el cual presentó fiebre y erupción cutánea. En el año 2001, se confirmó en Europa la aparición del VUSU después de una considerable mortandad de mirlos euroasiáticos (*T. merula*) en Viena, Austria. En los años siguientes, el VUSU se detectó en varios países europeos: Hungría (2003-2006), Suiza (2006), España (2006-2009), Italia (2009), Alemania y Bélgica (2014), con aislamiento del virus en mosquitos, aves y murciélagos. La infección por VUSU también se ha demostrado serológicamente en aves en países como Inglaterra (2001-2004), República Checa (2005), España (2003-2006), Polonia (2006), Suiza (2006), Alemania (2007), Italia (2007) y Grecia (2014). Además de las aves silvestres, la prevalencia de VUSU también se ha informado en aves de los parques zoológicos de Austria y Suiza. La amplia reactividad cruzada inmunológica entre VUSU y otros flavivirus podría obstaculizar la interpretación de los resultados de estudios serológicos en aves.³

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta ahora el VUSU ha sido aislado de diferentes especies tales como mosquitos, aves, mamíferos y humanos; la ocurrencia de este patógeno ha sido determinada en estas especies usando prueba de amplificación de ácido nucleico (por sus siglas en inglés NAAT). La mayoría de los VUSU africanos fueron aislados en especies de aves tales como *Bycanistes sharpei*, *Andropadus virens*, *Turdus libonyanus* y *T. merula*; estas especies no son aves migratorias, son endémicas del continente africano. Se ha observado que estas aves son probablemente resistentes contra infecciones por VUSU y no

desarrollan síntomas. La detección de anticuerpos contra VUSU en caballos y humanos demuestra que especies de mosquitos pueden alimentarse de sangre tanto en aves como en mamíferos que pueden servir como los llamados puentes de vector.^{3,4}

En el continente africano los dos aislamientos que han sido reportados de mamíferos, uno fue de *Praomys* spp. (ratas africanas de pelaje blando) y una de un hombre que presentó fiebre y erupción cutánea. El virus nunca ha sido asociado a enfermedades mortales en animales o humanos, y nunca antes observado fuera del África tropical y subtropical.¹

El ARN del VUSU se ha detectado principalmente en *Cx. pipiens* y *Cx. perexigus* en España, en *Cx. pipiens* y *Cx. torrentium* en Alemania, y en *Ae. albopictus* y *Cx. pipiens* en Italia. El ARN del VUSU en *Cx. Perexigus*, *Cx. pipiens* y *Ae. Albopictus* también se sugiere que es transmitido por estas tres especies de mosquitos en Israel.⁵

Anticuerpos específicos de VUSU han sido detectados en donantes de sangre sanos, así como en pacientes con síntomas neurológicos en Italia, Alemania y Croacia. El cribado de 13.023 donaciones de sangre en el Hospital Universitario Aachen, Alemania, en 2016, durante una epidemia generalizada de VUSU en aves en Europa central y occidental reveló un flavivirus de ARN positivo en muestras con la prueba Taq Screen y se detectó VUSU.

Los servicios de transfusión de sangre y autoridades de salud pública en países que han informado infecciones por VUSU han reportado un aumento de las detecciones de VUSU en donaciones de sangre en el este de Austria en el año 2017, en comparación con los dos años anteriores y la posibilidad de que las infecciones por VUSU pueden ser mal diagnosticadas como VON debido a las pruebas, no distinguiendo entre estos dos virus. Hay países, especialmente Bélgica, Alemania, los Países Bajos y Suiza, donde el VUSU es considerado endémico.⁶

La transmisión del VUSU requiere vectores competentes en clima templado, la circulación del virus de zonas se limita a algunos periodos del año, generalmente desde finales de primavera hasta principios de otoño.⁷

El VUSU probablemente fue introducido a la población de aves de Austria por golondrinas u otras aves migratorias. Podríamos especular que el calentamiento global u otros factores

ambientales han contribuido a la introducción y el mantenimiento del VUSU, anteriormente restringido a áreas tropicales y subtropicales, ahora en un clima más frío.¹

MANTENIMIENTO ENZOÓTICO

El virus Usutu se mantiene a través de un ciclo enzoótico que involucra a las aves como principales reservorios y especies de mosquitos ornitofílicos como vectores (en particular *Culex* spp.). Los mamíferos, incluidos los humanos, son huéspedes secundarios incidentales.⁸

Los mosquitos facilitan la transmisión viral a humanos, perros, verracos, caballos y roedores, que luego actúan como huéspedes incidentales. Recientemente, el VUSU también ha sido aislado de murciélagos en Alemania. La detección de VUSU en murciélagos planteó preguntas para futuras investigaciones, incluido el papel potencial de los murciélagos como reservorios en África y la transmisión por mosquitos vectores.

El VUSU se ha aislado de numerosas especies de mosquitos que incluyen *Culex pipiens*, *Cx. neavei*, *Culex perexiguus*, *Aedes albopictus*, *Aedes caspius*, *Anopheles maculipennis*, *Culex perfuscus*, *Coquillettidia aurites* y *Mansonia Africana*. De éstos, *Cx. pipiens* se considera el vector más común. Además, *Cx. neavei* es la única especie de mosquito cuya capacidad de vectores para VUSU es conocida.^{3,7}

El VUSU se propaga en ciclos entre mosquitos ornitofílicos y aves, comparables con la epidemiología del virus del Nilo occidental (VON).²

Se ha detectado VUSU en la naturaleza en mirlos comunes (*Turdus merula*), aves acuáticas, aves rapaces, gansos de tierras bajas (*Anser anser*), ánade real (*Anas platyrhynchos*), pollos domésticos (*Gallus gallus domesticus*), canarios (*Serinus canaria doméstica*). Las aves infectadas presentan signos neurológicos severos, a menudo fatales tales como depresión, incoordinación e incapacidad para volar. Estos signos están asociados con necrosis de neuronas corticales y en tronco encefálico.⁹

El patrón de migración de los mirlos proviene de los países del este de Asia: Rusia, China, Taiwán, Corea y Japón; los mosquitos *Cx. pipiens* son comunes en la mayoría de los países asiáticos. Teniendo en cuenta estos factores, el VUSU podría ser una amenaza potencial para las poblaciones en Asia.³

CLÍNICA

En el inicio de los síntomas, el paciente experimenta parestesias graduales de ambas extremidades, las cuales evolucionan a una parálisis transitoria de las superiores con duración de aproximadamente una hora. No se detecta ninguna alteración objetiva de los nervios craneales durante el examen neurológico. La sensibilidad es normal con la presencia de reflejos osteotendinosos regulares. El recuento de células sanguíneas, niveles de enzimas hepáticas y los resultados de la función renal se encuentran dentro de los rangos de referencia. No se observan síndromes inflamatorios o infecciosos.⁹

PATOLOGÍA

El VUSU se ha inoculado experimentalmente en ratones mediante inyección intraperitoneal, los signos neurológicos que se observan son depresión, desorientación, paraplejía, parálisis y coma. El examen de la médula espinal mostró muerte neuronal moderada, especialmente en los cuernos ventrales y desmielinización multifocal.

El VUSU infecta astrocitos humanos, reduce la proliferación celular e induce una mayor respuesta en la actividad antiviral; asimismo infecta las células madre pluripotentes inducidas (en sus siglas en inglés iPS) y neuronas derivadas de células madre humanas (NSC) e induce la apoptosis dependiente de caspasas.

El VUSU es capaz de infectar de manera eficiente una amplia gama de células neuronales *ex vivo* (neuronas maduras, astrocitos, microglia e iPS y NSC), así como neuronas maduras, microglia, precursores neuronales humanos y astrocitos humanos primarios. La infección por VUSU puede provocar encefalitis y/o meningoencefalitis a través de la destrucción neuronal y la respuesta inflamatoria.⁹

DIAGNÓSTICO

La infección por VUSU se puede diagnosticar mediante la prueba de anticuerpos y/o aislamiento del virus en cultivo celular o identificando el genoma viral usando NAT.

La seroconversión proporciona evidencia de infección por VUSU con una IgM específica para el virus e IgG, con aumento de cuatro veces en anticuerpos en dos muestras tomadas en un intervalo de 10 días. El estándar de oro para la confirmación de anticuerpos

específicos VUSU y por lo tanto, la exclusión de anticuerpos contra otros flavivirus es el PRNT. Debe tomarse en cuenta que la determinación de anticuerpos IgM podría causar una tasa comparativamente alta de resultados falsos positivos.⁴

IMAGENOLOGÍA

Las imágenes de resonancia magnética del cerebro muestran resultados poco notables: no hay trastornos isquémicos en las imágenes ponderadas por difusión y sin realce con gadolinio en el tronco del encéfalo y los nervios craneales.⁸

TRATAMIENTO

Hasta ahora sólo algunas infecciones sintomáticas por VUSU se han observado en humanos, de modo que todavía no hay experiencia con respecto al tratamiento de la enfermedad. Como en otras infecciones por flavivirus, no está disponible ningún tratamiento antiviral específico. Hasta ahora, no hay tampoco información sobre el desarrollo de vacunas para humanos o animales, incluidas las aves.⁴

En los casos reportados de infección por VUSU, los pacientes recibieron corticoides, valaciclovir así como gotas oftálmicas para prevenir la queratitis.⁸

Debido a que el VUSU es miembro del serocomplejo VEJ, la vacuna para encefalitis japonesa podría ser un enfoque alternativo para controlar la infección por VUSU.³

REFERENCIAS

1. Weissenböck H, Kolodziejek J, Url A, Lussy H et al. Emergence of usutu virus, an african mosquito-borne flavivirus of the japanese encephalitis virus group, Central Europe. *Emer Infect Dis*. 2002; 8 (7): 652-656.
2. Bakonyi T, Erdélyi K, Brunthaler R, Dán A, Weissenböck H et al. Usutu virus, Austria and Hungary, 2010-2016. *Emer Microbes Infect*. 2017; 6: 1-7.
3. Ashraf U, Ye J, Ruan X, Wan S, Zhu B et al. Usutu virus: an emerging flavivirus in Europe. *Viruses*. 2015; 7: 219-238.
4. Arbeitskreis Blut A, Untergruppe. Bewertung blutassoziierter krankheitserreger. Usutu virus. *Transfus Med Hemother*. 2014; 41: 73-82.
5. Mannasse B, Mendelson E, Orshan L, Mor O, Shalom U et al. Usutu virus RNA in mosquitoes, Israel, 2014-2015. *Emer Infect Dis*. 2017; 23 (10): 1699-1702
6. Bakonyi T, Jungbauer C, Aberle S, Kolodziejek J, Dimmel K et al. Usutu virus infections among blood donors, Austria, July and August 2017-Raising awareness for diagnostic challenges. *Euro Surveill*. 2017; 22 (41): 1-6.
7. Grottola A, Marcacci M, Tagliazucchi S, Gennari W, Di Gennaro A et al. Usutu virus infections in humans: a retrospective analysis in the municipality of Modena, Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 23: 33-37.
8. Simonin Y, Sillam O, Carles M, Gutierrez S, Gil P et al. Human usutu virus infection with atypical neurologic presentation, Montpellier, France, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24 (5): 875-878.
9. Salinas S, Constant O, Desmetz C, Barthelemy J, Lemaitre J et al. Deleterious effect of Usutu virus on human neural cells. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 5: 1-21.

Correspondencia:

Iván Renato Zúñiga Carrasco

E-mail: ivan_abdel_raman@hotmail.com

Pregnancy surveillance and Zika disease: a surveillance methodology proposal for a Zika vaccine efficacy trial

Diana Coronel,* Enrique Rivas,* Joyce Ojeda,* Ana Paula Perroud,** Betzana Zambrano,*** Margarita Cortés,[†] Luis Gabriel Bernal,[†] Germán Áñez,^{††} Stephen Kennedy,^{†††} Álvaro Izquierdo-Bello,[‡] Marco Aurelio Sáfadi,^{‡‡} José Luis Arredondo-García,^{‡‡‡} Ricardo Figueroa,[§] Pedro Pires,^{§§} Miguel Antonio Parra-Saavedra,^{§§§} Fernando Noriega^{††}

* Clinical Sciences, Sanofi Pasteur, Mexico City, Mexico.

** Clinical Sciences, Sanofi Pasteur, São Paulo, Brazil.

*** Clinical Sciences, Sanofi Pasteur, Montevideo, Uruguay.

† Clinical Sciences, Sanofi Pasteur, Bogotá, Colombia.

†† Clinical Sciences, Sanofi Pasteur, Swiftwater, PA, USA.

††† Nuffield Department of Obstetrics & Gynaecology, University of Oxford, Oxford, UK.

‡ Unidad de Neuropediatría/Programa de Grado, Hospital de la Misericordia/Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

†† Departamento de Pediatría, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brazil.

‡‡ Subdirección de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, Mexico City, Mexico.

‡‡‡ Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Perinatología, Mexico City, Mexico.

§ Departamento de Tocoginecología, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Brazil.

§§ Medicina Fetal y Unidad de Cirugía, Clínica Cedifetal, Barranquilla, Colombia.

ABSTRACT

Introduction: Surveillance for suspected or confirmed cases of specific diseases allows for the capturing and classification of such cases for the assessment of efficacy in vaccine clinical trials. In the case of Zika Virus Disease surveillance there are major limitations, mainly due to the poorly characterized disease epidemiology and burden of the disease. In this paper we propose a surveillance method for the detection and follow-up of ZIKV infection in pregnant women and their infants up to 1 year of age to be used in the context of a phase III vaccine efficacy study. **Methods:** A systematic review of the current validated national guidelines for Zika surveillance in pregnant women and newborns in three countries of Latin America (Brazil, Mexico and Colombia) and the USA was performed, including comparison. The guidelines of these four specific countries were taken into account because these were targeted for the efficacy trial. The analysis included a comparison between the documents and with those from other international and regional organizations

Vigilancia del embarazo y enfermedad Zika: una propuesta metodológica de vigilancia para una prueba de eficacia de la vacuna Zika

RESUMEN

Introducción: La vigilancia de casos sospechosos o confirmados de enfermedades específicas, permite la captura y clasificación de tales casos para la evaluación de la eficacia en ensayos clínicos de vacunas. En el caso de la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika, existen limitaciones importantes, principalmente debido a la epidemiología de la enfermedad poco caracterizada y la carga de la enfermedad. En este documento, proponemos un método de vigilancia para la detección y el seguimiento de la infección por ZIKV en mujeres embarazadas y sus bebés de hasta un año de edad para usar en el contexto de un estudio de eficacia de la vacuna de fase III. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de las guías nacionales validadas actuales para la vigilancia del Zika en mujeres embarazadas y recién nacidos en tres países de América Latina (Brasil, México y Colombia) y los Estados Unidos, incluida la comparación. Las guías de estos cuatro países específicos se tuvieron en cuenta porque fueron el objetivo del ensayo de prueba. El análisis incluyó una comparación entre los documentos y los de otras organizaciones internacionales y regionales (es decir, OMS-Organización Mundial de la Salud, CDC-Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades). Se redactó un documento de metodología de vigilancia de consenso y se compartió con expertos clínicos sobre el tema en los países seleccionados. Los antecedentes de estos expertos incluyen neuropediatría, enfermedades infecciosas pediátricas, obstetricia/ginecología y perinatología. **Resultados:** El grupo elaboró una propuesta de un método de vigilancia regional para la enfermedad del virus del Zika para mujeres embara-

Funding: This work was supported by Sanofi Pasteur.

Conflict of interests: Diana Coronel MSc, Ana Paula Perroud MSc, Enrique Rivas MD, Joyce Ojeda MD, Margarita Cortés MSc, Betzana Zambrano MD, German Anez MD, Luis Gabriel Bernal MD and Fernando Noriega MD work for Sanofi Pasteur.

Stephen Kennedy MD, Álvaro Izquierdo-Bello MD, Marco Aurelio Sáfadi MD, Ricardo Figueroa MD, Pedro Pires MD and Miguel Antonio Parra-Saavedra MD have no conflict of interests.

José Luis Arredondo-García MD has received reasearch funding from Sanofi Pasteur for other vaccine trials.

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

(i.e. WHO-World Health Organization, CDC-Centers for Disease Control and Prevention). A consensus Surveillance Methodology document was drafted and shared with clinical experts on the topic in the selected countries; the background of these experts included neuropediatrics, pediatric infectious diseases, obstetrics/gynecology and perinatology. **Results:** The group produced a proposal for a regional surveillance method for Zika virus disease for pregnant women and newborns that could be integrated into the assessment of cases for a vaccine efficacy phase III trial in Latin America, while being compliant with national and regional public health authorities' guidelines. This document proposes parameters for the identification of probable Zika infection in pregnant women, ascertaining a probable Zika infection in the fetus and defines early findings of Congenital Zika Syndrome (CZS); for the follow-up of infants during the first year of life. **Conclusions:** Vaccine efficacy trials should have strong disease/infection surveillance methodologies in place that enables the demonstration of the efficacy or futility of the intervention. In the case of a Zika vaccine candidate efficacy phase III trial, it is important to have a clear suspected clinical case definition for the identification of the cases under surveillance, laboratory tests that allows for their confirmation, as well as specific surveillance methods for subgroups of interest such as pregnant women and their children. All these actions will increase the likelihood for assessing the efficacy of a Zika vaccine candidate to prevent infection and disease.

Keywords: After a review of different national surveillance policies and experts consultations, we propose parameters for the surveillance and identification of probable Zika infection in pregnant women, ascertaining a probable Zika infection in the fetus and for the follow-up of infants during the first year of life.

Keywords: Zika surveillance, case definition, suspected case, confirmed case, pregnancy infection.

*zadas y recién nacidos que podría integrarse en la evaluación de casos para un ensayo de fase III de eficacia de la vacuna en América Latina, a la vez que cumple con las autoridades de salud pública nacionales y regionales. Este documento propone parámetros para la identificación de la infección probable por Zika en mujeres embarazadas, y la infección probable por Zika en el feto, define los hallazgos tempranos del síndrome de Zika congénito (CZS), para el seguimiento de lactantes durante el primer año de vida. **Conclusiones:** Los ensayos de eficacia de la vacuna deben contar con metodologías sólidas de vigilancia de enfermedades/infecciones que permitan la demostración de la eficacia o la inutilidad de la intervención. En el caso de una fase III de eficacia candidata a la vacuna contra el Zika, es importante tener una definición clara de caso clínico para la identificación de los casos bajo vigilancia, pruebas de laboratorio que permitan su confirmación, así como métodos de vigilancia específicos para subgrupos de interés tales como las mujeres embarazadas y sus hijos. Todas estas acciones aumentarán la probabilidad de evaluar la eficacia de una vacuna candidata contra el Zika para prevenir infecciones y enfermedades.*

Puntos clave: *Tras una revisión de las diferentes políticas nacionales de vigilancia y consultas con expertos, proponemos parámetros para la vigilancia e identificación de la probable infección por Zika en mujeres embarazadas, la determinación de una probable infección por Zika en el feto y el seguimiento de los lactantes durante el primer año de vida.*

Palabras clave: *Vigilancia de Zika, definición del caso, caso sospechoso, caso confirmado, infección del embarazo.*

INTRODUCTION

Surveillance of suspected or confirmed cases of specific diseases can be defined as the continuous, systematic collection, analysis and interpretation of health-related data needed for the planning, implementation, and evaluation of public health.¹ Such activities are crucial in the design of any vaccine efficacy trial for detecting the cases needed to demonstrate the efficacy of a vaccine.¹ Surveillance in this context includes clinical, laboratory and follow-up methods.²

Therefore, in order to evaluate the protective efficacy of a candidate vaccine (or its futility) realistically, the clinical investigators must have a surveillance strategy based on a battery of diagnostic techniques and procedures that are readily available as part of the local standard of care or provided during the study. The decisions made at this stage will impact the overall content of the

pre-licensure clinical program.³ For the purposes of this paper, the considered candidate is a Zika virus (ZIKV) inactivated vaccine. The published WHO/UNICEF (World Health Organization/United Nations International Children's Emergency Fund) Zika Virus Vaccine Target Product Profile (TPP) published for the first time on July 2016, and updated in November 2016,⁴ prioritizes prophylactic vaccination as a strategy to prevent prenatal ZIKV infection (ZVI) resulting in microcephaly, other nervous system malformations and pregnancy-related complications, in alignment with the WHO Zika Strategic Response Plan. In accordance with this plan, the main gaps in the research included characterizing ZIKV infection (investigating public health and clinical implications); developing reliable diagnostic tests with good sensitivity and specificity performance; developing a vaccine, with a focus on protecting pregnant women and their fetus; and holding cohort studies of pregnant women to understand better the outcomes

of ZIKV infection on pregnancy as well as long-term developmental outcomes.⁵

Therefore, the design of an efficacy ZIKV vaccine candidate trial which includes women of reproductive age should include a surveillance method for the detection of the ZIKV infection in the subjects as well as a specific surveillance method for pregnant women to evaluate the vaccine's efficacy for protecting the mother and the child against ZVI, Zika Virus Disease (ZVD) and the related birth defects. It is known that due to the temporal nature of biologic analytes in the infected person, multiple assay and sample types are often needed to establish a definitive laboratory diagnosis of ZIKV.^{6,7} The high level of antibody cross-reactivity among flaviviruses and their co-circulation has complicated serological approaches to differentially detect ZIKV. To resolve this situation, serologic assays with a high degree of specificity are needed.

In addition, a vaccine efficacy trial will need to distinguish immune response elicited by vaccination from those obtained after natural infection (with or without clinical symptoms) in an endemic setting. This latter distinction would have to be customized according to the characteristics of the vaccine being used. In this case, the envisioned study would use a Purified Inactivated Zika Vaccine that during the process of purification loses the soluble ZIKV non-structural protein 1 (NS1). Therefore, assays detecting a specific response to ZIKV NS1 could be used as indicators of natural infection. Specific human monoclonal antibody assays to detect ZIKV NS1 are being developed by different groups. The sensitivity and specificity of at least one of these tests in the context of a serological surveillance trial has been confirmed with RT-PCR.⁸

In this study we present a surveillance method for the detection and follow-up of ZIKV infection in pregnant women and their babies, in the context of a phase III vaccine efficacy study. The aims of this surveillance methodology are to establish parameters for the identification of ZIKV infection in pregnant women; the parameters to ascertain probable Congenital Zika Syndrome (CZS) in the fetus; the parameters to ascertain ZIKV infection and CZS in newborns arising from infected pregnancies; and the parameters to ascertain the evolution of CZS in infants during the first year of life.

METHODS

A systematic review of the current validated national guidelines for ZIKV surveillance in four

countries of Latin America (Colombia, Brazil, Mexico and Puerto Rico) and the CDC guidelines was performed. The countries selected to be included in a Phase III, vaccine efficacy trial were chosen based on the disease burden in the region at the time of study design. These guidelines and regulatory documents were obtained from the official web sites of the respective four Ministries of Health and the US CDC.⁹⁻¹⁷ These documents were then compared with other international and regional guidelines in order to build a unique, consensus document with robust and realistic algorithms for the accurate detection of ZVI. The Surveillance Methodology document was drafted and shared with clinical experts on the topic in the selected countries from the following specialties: pediatric neurology, pediatric infectious diseases, gynecology/obstetrics and perinatology. The parameters taken in account for the selection of the final algorithms were: serological and virological confirmatory assays, radiological tests and other biological and developmental tests, and biological samples availability, as well as possible clinical sites infrastructure and medical services net including quality certifications in selected countries such as Colombia, Mexico and Brazil.

RESULTS

The main outcome of this exercise was a ZIKV Disease and Infection in Pregnant Women and Infants Surveillance Protocol for phase III vaccine efficacy trial with a target population including women of reproductive age, living in high risk areas for ZIKV infection. The protocol is focused on women that could conceive during the trial with follow-up of the resulting children up to 1 year of age.

Case definitions

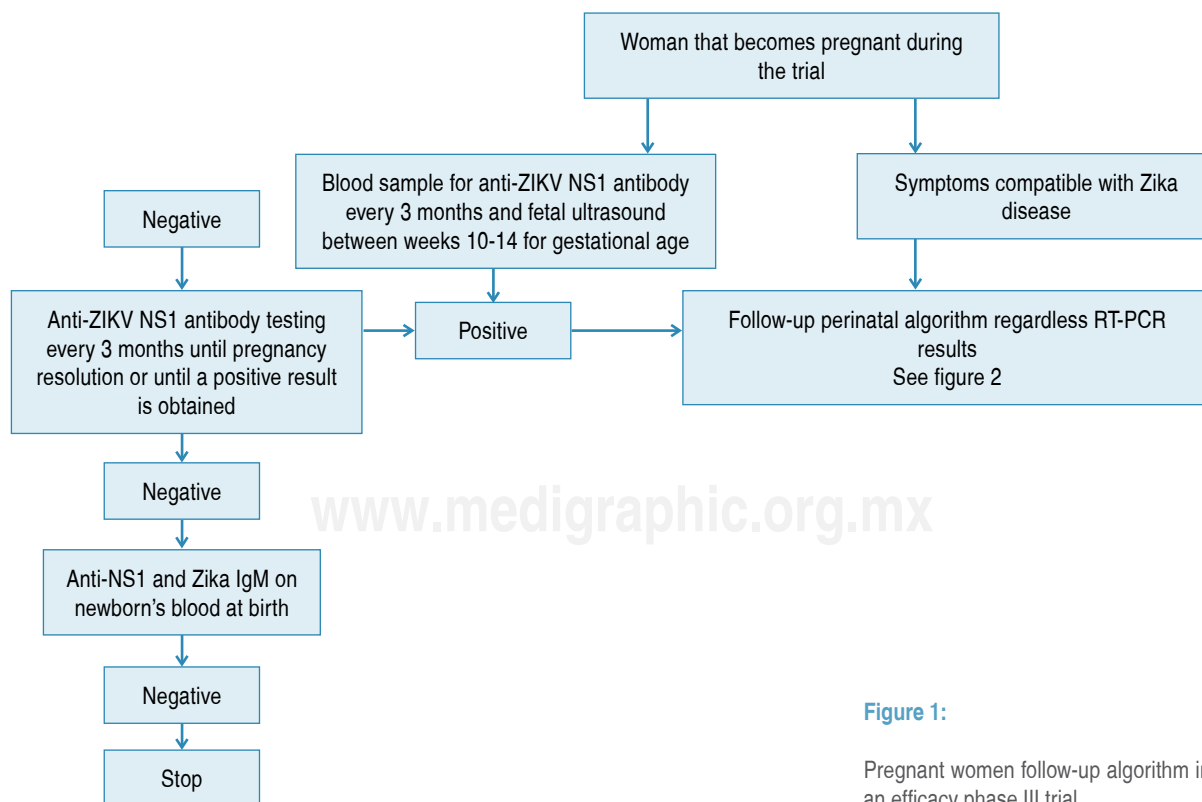
Clinical case definitions were developed for ZIKV disease and ZIKV infection for the general population including pregnant women (*Table I*).

ZIKV disease in pregnant women

All women of reproductive age who might conceive during the trial and acquire ZIKV infection and disease are potential study participants. When the staff at the study sites are notified of a pregnancy, they will ask the women for a blood sample to detect anti-ZIKV-NS1 serology.

Table I: Case definition of ZVD for general population and pregnant women.

General population	Pregnant women
<ul style="list-style-type: none"> • Appearance of any of the following clinical signs/symptoms: Rash (pruritic or not) • Axillary temperature ≥ 37.5 °C, • Conjunctivitis (nonpurulent/hyperemic) • Arthralgia/arthritis/myalgia/peri-articular edema, or sign(s)/symptom(s) of: • A neurologic/neuroinflammatory disorder such as: <ul style="list-style-type: none"> – Acute disseminated encephalomyelitis, [including site specific variants], – Cranial nerve disorders [including paralyses/paresis], – GBS-including MFS and other variants, – Immune-mediated peripheral neuropathies or plexopathies, – Optic neuritis, – Multiple sclerosis, – Narcolepsy, – Transverse myelitis, – Meningitis, or meningoencephalitis not explained by other medical conditions <p>And</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rt-PCR positive to Zika on blood or urine <p>Or</p> <ul style="list-style-type: none"> • NS1 Ab (blocking ELISA) seroconversion at predetermined time-points 	<p>General population case definition, Or NS1 Ab (blocking ELISA) seroconversion at any time during pregnancy</p>

**Figure 1:**

Pregnant women follow-up algorithm in an efficacy phase III trial.

If the Anti-ZIKV NS1 test is negative, then it should be repeated every 3 months until the end of the pregnancy or a positive result is obtained. In addition symptomatic case ascertainment will continue during the pregnancy as for the general study population. If Anti ZIKV-NS1 remains negative until the end of pregnancy and there is a lack of suggestive signs in the newborn anti-NS1 and Zika IgM should be performed on the newborn's blood at birth and follow-up should stop if it is negative.

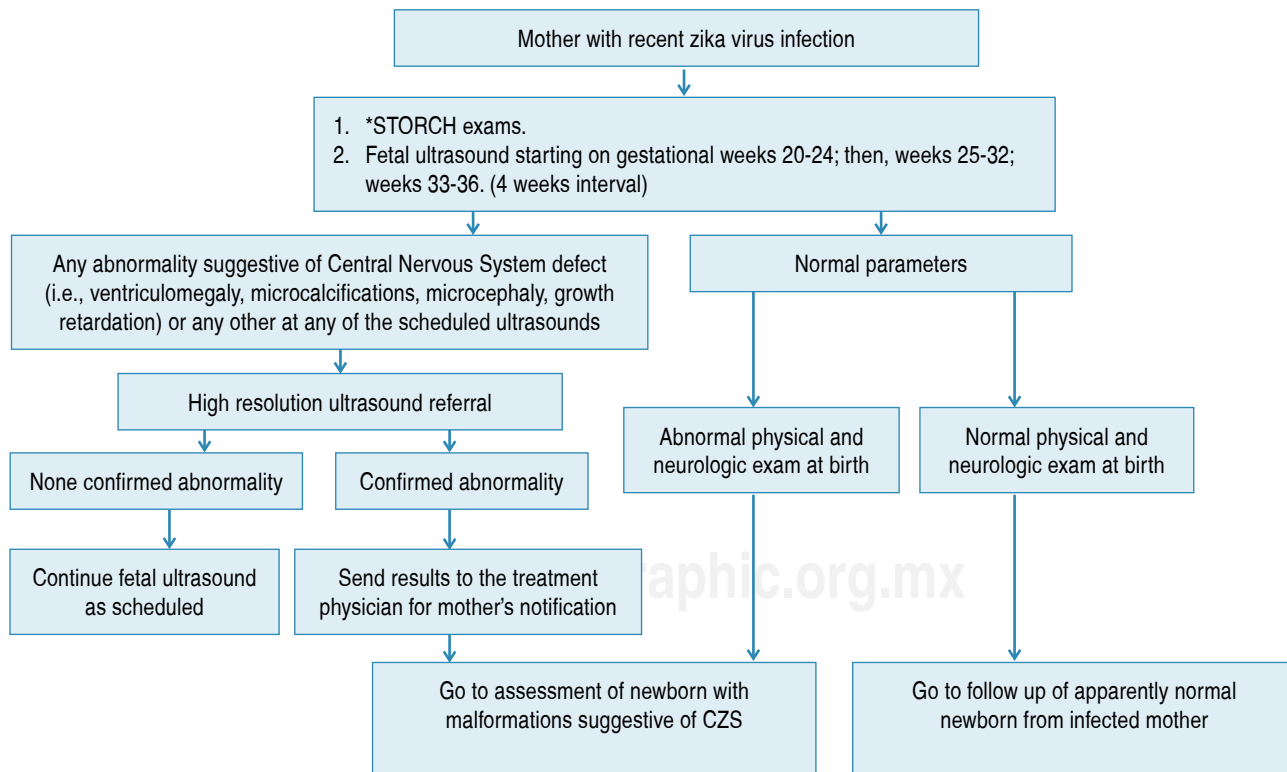
If anti ZIKV-NS1 is positive at any time during pregnancy, RT-PCR in whole blood and urine should be performed and the fetal follow up must be initiated (regardless of RT-PCR results).

As a point of reference, all pregnant women will have a fetal ultrasound scan at 10-14 weeks to determine gestational age accurately (*Figure 1*).

Perinatal follow-up from an infected woman

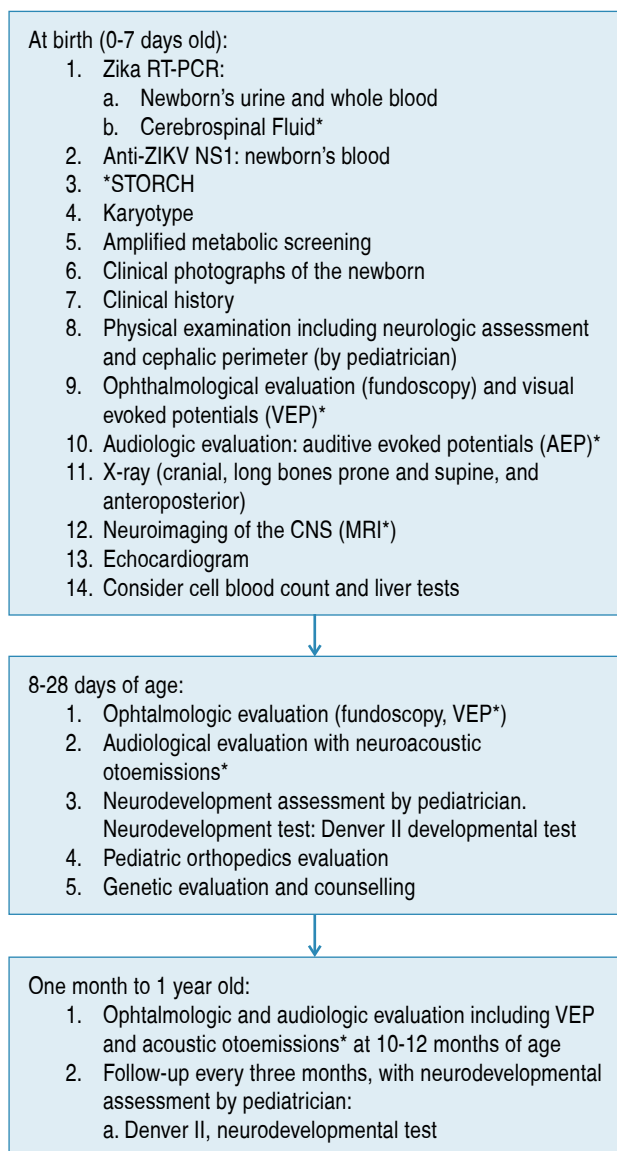
If ZIKV infection is confirmed during pregnancy, a 2D fetal ultrasound scan should be performed

by certified/trained personnel every 4 weeks thereafter, i.e. at 15-19, 20-24, 25-32; and 33-36 weeks' gestation to identify: a) growth restriction using the international INTERGROWHT-21st Fetal Growth Standards¹⁸ and/or b) Central Nervous System (CNS) abnormalities (ventriculomegaly, micro-calcifications, microcephaly). If any of these abnormalities are detected, the pregnant woman should be referred for High Resolution Ultrasound (HRUS) by trained and certified personnel, identified before the trial starts. If the abnormality is confirmed, the results will be given to the obstetrician responsible for the woman's care so as to notify the woman. As HRUS may not necessarily be available at every study site, it will be important to provide the investigators and affected subjects with access to defined centers of reference for the trial. 2D and HRUS scans should be performed in accordance with the trial's standard operative procedure. For quality control purpose, the HRUS results should be reviewed by ultrasound experts on an Independent Data Monitoring Committee (*Figure 2*).



*STORCH = Syphilis, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex.

Figure 2: Perinatal follow-up from a pregnancy with ZIKA infection.



*STORCH = Syphilis, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex.

Figure 3: Follow-up recommended tests for the newborn and infant with Congenital Zika Syndrome.

Newborn and infant follow-up

The newborns of infected women will be classified as those with and without CZS.

In the case of a newborn with CZS, we recommend perform a series of tests at the following time points:

- Around the time of birth (day 0-7).
- Between days 8 to 28 days of age.
- Between 1 month and 1 year of age.

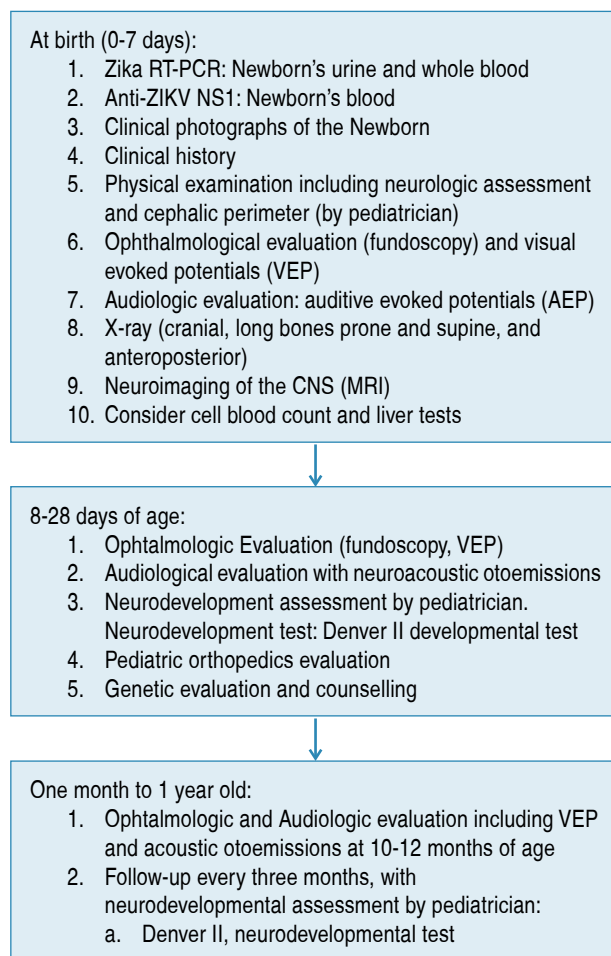


Figure 4: Follow-up tests for an apparently normal newborn and infant from an infected mother.

The tests recommended aim to ascertain the presence and evaluate the extent of ophthalmological lesions, such as hypoplasia of the optic nerve, macular abnormalities, lacunar maculopathy, choriorretinal scarring and congenital glaucoma;¹⁹ neurological defects, such as microcephaly, lissencephaly, hydrocephalus, polymicrogyria, agyria, ventriculomegaly, holoprosencephaly and brain calcifications; hearing loss; and skeletal disorders, such as arthrogriposis and hip dislocation.²⁰ For the evaluation of the neurodevelopmental milestones, the DENVER II test will be used. The principal value of this test is to provide an organized clinical impression of a child's overall development and to alert the user to potential developmental difficulties; it is also a standardized test available worldwide that is commonly used in Latin America²¹ (Figure 3).

In the case of an apparently normal newborn from an infected mother, the same tests already recommended for newborns with CZS are indicated with the following exceptions around the time of birth (0-7 days of age): cerebrospinal fluid RT-PCR, echocardiogram, karyotype and amplified metabolic screening are not recommended (*Figure 4*).

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The surveillance protocol presented in this paper resulted from a thorough review of the national policies in the selected countries, the international published guidelines and the scientific literature.^{22,23} Once this review was performed the information was shared with clinical experts from Brazil, Colombia and Mexico with the objective of creating a surveillance proposal that could be easily adapted under the scope of a Zika vaccine efficacy trial in Latin America. An efficacy trial needs to have strong disease/infection surveillance methodologies in place that enables the demonstration of the efficacy or futility of the intervention. In the case of a Zika vaccine efficacy phase III trial it is important to have a clear suspected clinical case definition and laboratory tests readily available that allow case ascertainment on pregnant women and the resulting babies. This surveillance strategy should help to determine not only the occurrence of asymptomatic or sub-clinical infections, clinical cases and their severity but also the sequelae or delayed findings/manifestations that are known to occur in CZS. Feasibility then must include the continuous assessment of the virus' epidemiology, evaluation of health authorities' support for studying ZIKV in their territories, evaluation of the health infrastructure of potential clinical sites, national standards of care, feasibility for taking specific biological samples, their processing (including export to a central laboratory, if/as needed), and the availability of radiological and any other required procedures. After all of these operational aspects are evaluated, it is desirable to have a standardized protocol that can be adopted with the same rigor at every study site of a multinational clinical trial, as it will facilitate the pooling of results from different countries in the overall analysis of efficacy.

ACKNOWLEDGEMENTS

Editorial assistance with the preparation of the manuscript was provided by Nwoza Eshun, in Science Communications, Springer Healthcare.

Funding for this assistance was provided by Sanofi Pasteur.

REFERENCES

1. WHO. Public health surveillance. [Accessed 26 July 2018]. Available at: http://www.who.int/topics/public_health_surveillance/en/.
2. Cavallaro KF, Sandhu HS, Hyde TB et al. Expansion of syndromic vaccine preventable disease surveillance to include bacterial meningitis and Japanese encephalitis: evaluation of adapting polio and measles laboratory networks in Bangladesh, China and India, 2007-2008. *Vaccine*. 2015; 33: 1168-1175.
3. WHO. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Replacement of annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 294. WHO Technical Report Series, No. 1004, 2017. [Accessed 26 July 2018] Available at: http://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_1004_web_Annex_9.pdf?ua=1.
4. WHO/UNICEF Zika virus vaccine target product profile (TPP) for Emergency use. November 2016 Draft for Public Comment. [Accessed 26 July 2018] Available at: http://www.who.int/immunization/research/development/WHO_Zika_vaccine_TPP_draft_November_2016_public_comment.pdf?ua=1.
5. WHO Zika strategic response plan. [Accessed 26 July 2018] Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246091/1/WHO-ZIKV-SRF-16.3-eng.pdf?ua=1&ua=1&ua=1&ua=1>.
6. Update guidance for US laboratories testing for Zika virus infection. [Accessed 26 July 2018] July 24, 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/laboratory-guidance-zika.pdf>.
7. Oduyebo T, Polen KD, Walke HT et al. Update: interim guidance for health care providers caring for pregnant women with possible Zika virus exposure-United States (Including U.S. Territories), July 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017; 66 (29): 781-793. doi: 10.15585/mmwr.mm6629e1.
8. Balmaseda A, Stettler K, Medialdea-Carrera R et al. Antibody-based assay discriminates Zika virus infection from other flaviviruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114 (31): 8384-8389.
9. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional-ESPIN, 2016 (Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Versão 1.3. 22/01/2016.
10. <http://www.saude.gov.br/public/media/ZgUINSpZiwmb3/10100011602222060026.pdf>. [Accessed on March 2nd 2017].
11. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia. [Accessed in 20 Feb 2017] Available at http://media.wix.com/ugd/9e93bb_9694e394dd534ef9a868d622b66974c3.pdf.
12. <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/00000000zika/MICROCEFALIAQuestionarioparinvestigacaodecasossuspeitosrelacionadosaoruZika9nov2015.pdf>. [Accessed 20 Feb 2017].
13. Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública. Protocolo de vigilancia en salud pública. Microcefalia y defectos cong snc por Zika. Instituto Nacional de Salud. PRO-R02.067 Versión 01 26-10-2016. [Accessed 2

- March 2017] Available at http://www.maternoinfantil.org/archivos/smi_D860.pdf.
14. Lineamientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico por Laboratorio de Infección por Virus Zika. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. InDRE. NOM-017-SSA2-2012.
 15. Lineamientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de los defectos del tubo neural y craneofaciales. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. InDRE NOM-034-SSA2-2013.
 16. Protocol for the attention of pregnant women with suspected Zika (National Institute of Perinatology). Adapted from CDC and PAHO guidelines.
 17. ACUERDO por el que se emiten las Reglas de Operación del Programa Seguro Médico Siglo XXI, para el ejercicio fiscal 2017. [Accesado 26 Julio 2018] Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5468228&fecha=30/12/2016.
 18. Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014; 384: 869-879.
 19. Yopez JB, Murati FA, Pettito M et al. Ophthalmic manifestations of congenital zika syndrome in Colombia and Venezuela. *JAMA Ophthalmol*. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0561. Published online April 13, 2017.
 20. Baldino-Russo F, Jungmann P, Baleeiro-Beltrao-Braga PC. Zika infection and the development of neurological defects. *Clin Microbiol Infect*. 2017; 19: e12744. doi: 10.1111/cmi.12744.
 21. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P et al. Denver II training manual. 1992. Denver Developmental Materials, Inc.
 22. Coronell-Rodríguez W, Arteta-Acosta C, Suárez-Fuentes MA et al. Zika virus infection in pregnancy, fetal and neonatal impact. *Rev Chilena Infectol*. 2016; 33 (6): 665-673.
 23. Aragao MFVV, Brainer-Lima AM, Holanda A et al. Spectrum of spinal cord, spinal root, and brain MRI abnormalities in congenital zika syndrome with and without arthrogryposis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017; 38 (5): 1045-1053. doi: 10.3174/ajnr.A5125.

Correspondence:

José Luis Arredondo-García, MD,

Unidad de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Pediatría,
Insurgentes Sur 3700-C,
Col. Insurgentes Cuicuilco,
Coyoacán, 04530, Ciudad de México, México.
E-mail: arredondo.joseluis@gmail.com

Farmacocinética de los antimicrobianos en la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)

Francisco Otero Mendoza,* José Iván Castillo Bejarano,*
José Luis Salinas Selaya,** Patricia Saltigeral Simental*

* Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

** Hospital Star Médica, Infantil Privado.

Ciudad de México, México.

INTRODUCCIÓN

La terapia extracorpórea es el término general que se utiliza en referencia al apoyo mecánico temporal tras falla cardíaca o pulmonar. Cuando se usa en la Unidad de Cuidados Intensivos o en el Departamento de Urgencias para aumentar la oxigenación, ventilación o función cardíaca, se refiere como oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), la cual ha sido por más de 30 años la última esperanza para pacientes con falla cardíaca o respiratoria. De 2006 a la fecha ha aumentado su uso 400%.¹

Fue desarrollada en 1954 por el cirujano John Gibbon en búsqueda del tratamiento del embolismo pulmonar masivo; sin embargo, no fue hasta 1976 cuando Barlett et al. consiguieron el primer tratamiento exitoso en un adulto con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.²

Los cambios en la farmacocinética de los medicamentos que se emplean en pacientes con ECMO han sido poco estudiados, por lo que el objetivo de la presente revisión es analizar los cambios más importantes de los antibióticos empleados con mayor frecuencia en la terapia con membrana extracorpórea.

BASES DE LA OXIGENACIÓN POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA

El ECMO es un bypass cardiopulmonar para el soporte de los pacientes con falla cardíaca o respiratoria.

El sistema de drenaje lleva la sangre de la circulación venosa a través de una membrana pulmonar artificial y después de regreso, ya sea a la circulación arterial o venosa. Los componentes básicos del circuito son: 1) circuito de tubos, 2) oxigenador de membrana de silicona, 3) bomba de impulso sanguíneo y 4) sistema de calentamiento (*Figura 1*).³

El sistema tiene dos tipos de circuitos: venovenoso (VV) y venoarterial (VA); el primero proporciona soporte pulmonar, mientras que el segundo tanto pulmonar como cardíaco (*Figura 2*).³

CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS EN ECMO

Extracción directa del circuito

La extracción directa es un factor reconocido en la literatura, su participación depende tanto de los materiales del circuito como de las propiedades del fármaco. La interacción se evaluó en experimentos *ex vivo* que demostraron que cualquier cambio en la concentración del fármaco se debe a la extracción del circuito. Este mecanismo afecta principalmente a los fármacos lipofílicos o con alta unión a proteínas demostrado por Kiran Shekar y cols. al observar una disminución importante de la concentración de ceftriaxona y caspofungina durante 24 horas de circulación.⁴⁻⁶

La absorción de los fármacos por el circuito se debe a tres factores principales: 1) la interacción entre la droga y el material de superficie; 2) la cantidad máxima de unión por unidad de superficie; 3) la afinidad de la droga a la superficie. El proceso

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

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

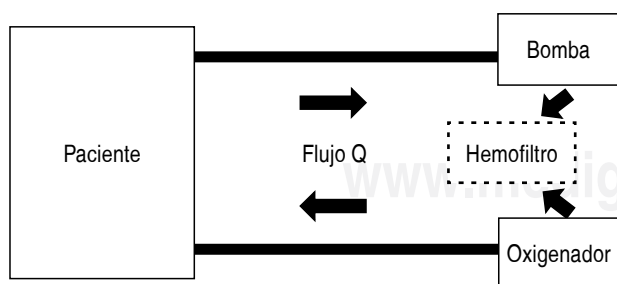
es mediado por interacciones electroestática, lipofílicas e hidrofílicas marcando un parámetro de interacción, dependiendo de las características de cada antibiótico; por ejemplo, la disminución de las concentraciones de meropenem se presenta entre las cuatro a seis horas de administración; por lo tanto, es necesario incrementar la dosis o aumentar la frecuencia del medicamento para maximizar la concentración mínima inhibitoria. El uso de carba-penémicos más estables como doripenem debe ser explorado a futuro.^{5,7}

El material y el tiempo de duración del circuito forman parte importante del fenómeno descrito por Wildshut y cols., en el que reportaron una disminución de la absorción con circuitos de fibra hueca, en comparación con circuitos de silicona.⁸ En relación al tiempo, se demostró *in vitro* un aumento en la pérdida de fármacos con circuitos más antiguos con disminución en la concentración de más del 50% para la morfina y más del 40% para loracepam.⁹

La participación de los circuitos en la farmacocinética de los antibióticos sigue siendo un vasto terreno de conocimiento por explorar, con nuevos modelos experimentales para entender las alteraciones de cada fármaco.¹⁰ Será sin duda un reto para la medicina determinar su participación en el metabolismo de cada fármaco.

Volumen de distribución

El volumen de distribución (Vd) es el volumen de agua corporal en el cual el fármaco se disuelve, herramienta mediante la cual podemos analizar la concentración del fármaco en el plasma. Es uno de los principales factores que afectan la farmacocinética de los antibióticos a través de tres mecanismos: 1) aumento de la



Tomada de: Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38 (9): 1976-1994.

Figura 1: Diagrama básico de la oxigenación por membrana extracorpórea.

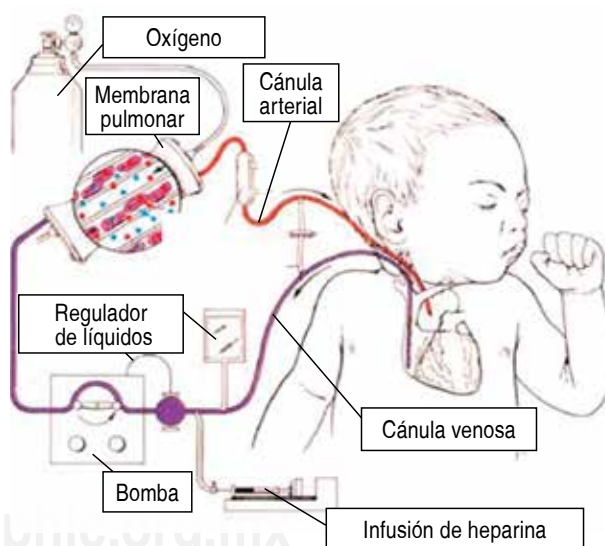
extracción directa del antibiótico, 2) hemodilución, 3) cambios fisiológicos en enfermedad grave.³

El proceso de hemodilución es el que confiere mayor impacto, ya que para ambos tipos de ECMO se necesita un volumen exógeno de 300 a 1,200 mL, dependiendo del tamaño de la membrana, sea pediátrica o adulta. Además, el estado inflamatorio tras el trauma quirúrgico se debe tomar en cuenta como un factor que impacta el volumen de distribución de los medicamentos.^{11,12}

Depuración del medicamento

Se ha documentado falla renal en 30% de los pacientes bajo terapia con ECMO, con mecanismos poco claros, se propone a la hipoxia y la disminución de la perfusión como los principales responsables del daño.³

La disminución de la depuración de los antibióticos tiene mayor impacto en la familia de los betalactámicos y aminoglucósidos, reportado tanto en estudios en recién nacidos como en niños fuera del periodo neonatal, esto debido a la acción bactericida tiempo-dependiente, por lo que se debe realizar un ajuste de la dosis si se documenta falla renal; por ejemplo, para el caso de meropenem,



Tomada de: Maslach-Hubbard A, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: History, development and current status. *World J Crit Care Med*. 2013; 2 (4): 29-39.

Figura 2: ECMO venoarterial clásico en un paciente con cánula insertada en la vena yugular derecha, la sangre drena por gravedad con un flujo no pulsátil hacia la membrana pulmonar. La sangre oxigenada regresa a la aorta mediante un catéter insertado en la arteria carótida interna derecha.

que tiene una vida media de una hora en pacientes sanos, se puede extender hasta 13.7 horas en pacientes con insuficiencia renal crónica.^{3,4,13-15} Las recomendaciones de dosis y el resumen de las alteraciones farmacocinéticas se presentan en los cuadros I y II.

INFECCIONES EN ECMO

Los pacientes en ECMO son especialmente susceptibles de padecer infecciones nosocomiales debido a las múltiples técnicas y procedimientos invasivos, además del estado clínico grave. Los principales factores de riesgo asociados son la

duración de la asistencia en ECMO (promedio de cuatro a seis días), estado clínico grave previo al inicio de la terapia, procedimientos invasivos durante la asistencia en ECMO, tórax abierto y complicaciones durante la ECMO¹⁶⁻¹⁸. El registro de la *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) describe una incidencia general de 15.4 infecciones por cada 1,000 días de ECMO; en adultos de 30.6/1,000 días; en niños 20.8/1,000 días; y en neonatos 10.1/1,000 días.¹⁹ De acuerdo con una revisión sistemática de S. Biffi et al., la prevalencia va de 4 a 21%, dependiendo de la serie y de la edad, con una frecuencia de infecciones mayor en los adultos.²⁰

Cuadro I: Alteraciones farmacocinéticas y dosis recomendadas de antimicrobianos en pacientes menores de dos años.

Fármaco	Volumen de distribución ^a	Depuración ^b	Dosis en pacientes graves ^c	Dosis recomendada en ECMO
Antibióticos				
Cefotaxima	Aumentado	Sin cambios	General: < 7 días: 50 mg/kg cada 12 horas 7-28 días: 50 mg/kg cada ocho horas > 28 días: 150 mg/kg/día dividido cada seis a ocho horas	Sin recomendación ^d
Meropenem	No reportado	Aumentado	General: 20 mg/kg cada ocho horas Meningitis: 40 mg/kg cada ocho horas	Dosis de carga de 40 mg/kg, después 33.3 mg/kg en infusión para tres horas cada cuatro horas ^e
Vancomicina	Aumentado	Disminuido	< 7 días: 30 mg/kg/día dividido cada 8-12 horas 7-28 días: 40 a 45 mg/kg/día dividido cada seis a ocho horas > 28 días: 45 a 60 mg/kg/día dividido cada seis a ocho horas	20 mg/kg dosis y revisar niveles cada dos, ocho y 12 horas
Antifúngicos				
Caspofungina	Aumentado	Aumentado	< 3 meses: 25 mg/m ² /día > 3 meses: 70 mg/m ² /día, después 50 mg/m ² /día Inductores enzimáticos: 70 mg/m ² /día	> 78 mg/m ² /día
Fluconazol	Aumentado	Sin cambios	Profilaxis: < 28 días: 3 mg/kg/día o 6 mg/kg cada 48 horas	Profilaxis: 12 mg/kg como dosis de carga y después 6 mg/kg cada 24 horas

a. • El volumen de distribución es la relación entre la cantidad de fármaco presente en el organismo y su concentración plasmática. Un volumen aumentado disminuye las concentraciones plasmáticas.

b. • La depuración es la eliminación del fármaco y sus metabolitos desde el plasma. Una depuración aumentada disminuye las concentraciones plasmáticas.

c. • Dosis recomendada en pacientes críticos no sometidos a ECMO.

d. • Sin evidencia suficiente para realizar una recomendación.

e. • La dosis se administra en infusión.

— Todas las dosis son IV.

— Todas las dosis estándares recomendadas se obtuvieron de Lexicomp Online, Pediatric & Neonatal Lexi-Drugs, Hudson Ohio: Lexicomp, Inc: April 2016.

Modificada de: Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38 (9): 1976-1994.

Los patógenos identificados varían según las series (*Cuadro III*). En un estudio realizado por Cashen y cols., el 12.5% de los agentes fueron bacterianos, seguido de 4.4% fúngicos y 2.3% virales.²¹ En otro reporte de Jin Na y cols.,²² la prevalencia de infecciones durante la ECMO fue de 17%. En una serie realizada en Madrid durante el periodo 2011-2014 se registraron 20 casos de infección durante la ECMO, de los cuales el 40% corresponde a bacterias Gram-positivas, seguido del 35% Gram-negativas y 25% microorganismos fúngicos.¹⁶

De acuerdo con los sitios de infección, la sepsis es la más frecuente, con una prevalencia de 49-53%, seguida de infección respiratoria (35-62%), urinaria (7-10%) e intraabdominal (3.9-10%).^{21,23,24}

El impacto de una infección durante la ECMO se refleja en un aumento en la mortalidad, estancia más prolongada en la terapia intensiva y ventilación mecánica.^{19,25} En un estudio realizado por Bizzarro et al.,¹⁹ según el tipo de infección durante la ECMO, se reportó una estancia más prolongada en la terapia intensiva en el grupo con infección del torrente sanguíneo.

Cuadro II: Alteraciones farmacocinéticas y dosis recomendadas de antimicrobianos en pacientes de dos a 18 años.

Fármaco	Volumen de distribución	Depuración	Dosis en pacientes graves	Dosis recomendada en ECMO
Antibióticos				
Vancomicina	Aumentado	Disminuido	60 mg/kg/día dividido cada seis a ocho horas	20 mg/kg dosis y revisar niveles cada dos, ocho y 12 horas
Antifúngicos				
Anfotericina B (convencional)	Sin cambios	Sin cambios	1 mg/kg/cada 24 horas	Sin recomendación
Voriconazol	No reportado	Disminuido	10 a 12 mg/kg cada 12 horas por dos dosis, después 8 a 9 mg/kg cada 12 horas	14 mg/kg cada 12 horas

- El volumen de distribución es la relación entre la cantidad de fármaco presente en el organismo y su concentración plasmática. Un volumen aumentado disminuye las concentraciones plasmáticas.
- La depuración es la eliminación del fármaco y sus metabolitos desde el plasma. Una depuración aumentada disminuye las concentraciones plasmáticas.
- Dosis recomendada en pacientes críticos no sometidos a ECMO.
- Sin evidencia suficiente para realizar una recomendación.
- La dosis se administra en infusión.
 - Todas las dosis son IV.
 - Todas las dosis estándares recomendadas se obtuvieron de Lexicomp Online, Pediatric & Neonatal Lexi-Drugs, Hudson Ohio: Lexicomp, Inc.: April 2016.

Modificada de: Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38 (9): 1976-1994.

Cuadro III: Características demográficas de las infecciones fúngicas en ECMO, separadas por tiempo y especie.

	<i>Candida sp.</i>	Otras especies	p
Neonatos			
Prevalencia de infección pre-ECMO	91.2% (31)	8.8% (3)	
Mortalidad con infección pre-ECMO	61% (19/31)	33% (1/3)	0.3475
Prevalencia de infección durante el ECMO	84% (99)	16% (19)	
Mortalidad con infección durante el ECMO	70% (69/99)	89% (17/19)	0.0757
Pediátricos			
Prevalencia de infección pre-ECMO	92% (52)	8% (6)	
Mortalidad con infección pre-ECMO	69% (36/52)	50% (3/6)	0.3419
Prevalencia de infección durante el ECMO	84% (145)	16% (28)	
Mortalidad con infección durante el ECMO	58% (84/145)	57% (16/28)	0.9384

Tomada de: Pluim T, Halasa N, Phillips SE, Fleming G. The morbidity and mortality of patients with fungal infections before and during extracorporeal membrane oxygenation support. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13 (5): e288-e293.

ANTIBIÓTICOS

La prevalencia de infecciones en los pacientes sometidos a ECMO es de 37%; por lo tanto, los antibióticos representan un pilar importante para el éxito de la terapia; además, existe un riesgo de 6 a 23% de infección asociada a los cuidados de la salud, la cual disminuye la sobrevivencia un 63%. El único factor reportado por Steiner y cols. como predictor de una infección asociada a los cuidados de la salud fue la duración de la terapia mayor de 10 días.^{13,26}

Vancomicina

De la familia de glucopéptidos, la vancomicina es uno de los antibióticos que más se utilizan dentro del campo del ECMO. Hoie y cols. en 1990 reportaron concentraciones de 9.3 ± 6.5 mg/L en pacientes con dosis de 15 mg/kg cada 12 horas y una vida media de 16.9 ± 9.5 horas,¹³ implementando un régimen de 20 mg/kg cada 24 horas para pacientes bajo terapia con ECMO. Años más tarde, en 1996, Amker et al. reprodujeron el estudio en 12 pacientes con un modelo de dos compartimentos reafirmando la recomendación de intervalos de 24 horas para la administración de vancomicina; sin embargo, es importante destacar que los pacientes de ambos estudios no presentaban lesión renal aguda.²⁷

En 1998, Buck et al. realizaron un estudio que incluyó ocho pacientes con una edad gestacional media de 38.8 semanas y una media postnatal de 12.7 días bajo terapia con ECMO vs. 13 pacientes como grupo control, con un régimen de 10 mg/kg/dosis cada ocho horas; demostró una vida media más corta en el grupo control 8.29 ± 2.23 horas vs. 6.53 ± 2.05 horas ($p = 0.02$), secundaria al mayor volumen de distribución en los pacientes sometidos a ECMO. Este hallazgo reafirmó lo publicado previamente por Hoie et al. y fortalece la recomendación de intervalos mayores de seis a ocho horas.²⁸ Capparelli et al. realizaron un estudio de 13 pacientes que reproduce el incremento en el volumen de distribución y disminución en la depuración de la vancomicina, en comparación con el grupo control, como se describe en las investigaciones previas, proponiendo un modelo de dosificación dependiendo de la edad gestacional y la concentración de creatinina.^{29,30}

La bibliografía en pacientes pediátricos se limita a un estudio realizado por Mulla y cols. en 2005, que reportó hallazgos similares a la etapa neonatal con relación al incremento del volumen de distribución y

disminución de la depuración, la cual se relaciona directamente con la función renal.³¹

Los estudios documentados en la literatura pediátrica contrastan con la población adulta, donde no se reportan cambios en el volumen de distribución y depuración, además de concentraciones iniciales similares en pacientes bajo ECMO vs. grupos control (51 versus 45 mg/L, $p = 0.53$).³²

De acuerdo con lo descrito en la literatura, se sugiere una dosis inicial de 20 mg/kg con monitorización del fármaco cada dos, ocho y 12 horas postinfusión con ajustes en relación con la edad y la función renal.

Cefalosporinas

De amplio uso en la población pediátrica, se han utilizado en pacientes bajo terapia con ECMO. En un estudio de casos y controles en relación con la cefotaxima se reportó una depuración similar (0.36 L/h versus 0.2-0.55 L/h) con volumen de distribución mayor en el grupo control (1.82 L versus 0.68-1.14 L), probablemente secundario a la hemodilución por transfusiones o la unión a proteínas en las fases tempranas de la terapia.

La variabilidad de las cefalosporinas se puede ver afectada por la edad del paciente, particularmente durante la primera semana de vida y por la participación en la absorción del circuito, donde Wildschut y cols. reportan una recuperación *in vitro* del 84.3% de cefazolina de la dosis administrada tras 180 minutos de circulación.^{8,13,33,34} A pesar del volumen de distribución, se utilizaron dosis estándar de 50 mg/kg cada 12 horas para pacientes menores de siete días de vida, 50 mg/kg cada ocho horas para pacientes entre siete y 28 días de vida, y por último 37.5 mg/kg cada seis horas para pacientes mayores de 28 días, manteniendo una concentración terapéutica en 36 de 37 pacientes con una concentración mínima inhibitoria de 8 mg/L durante todo el intervalo de las dosis, por lo que la recomendación de las dosis reportada por Ahsman et al. continúan vigentes.^{3,13,34}

Carbapenémicos

Las publicaciones en relación con carbapenémicos son escasas. Cies y cols. reportaron en 2014 un paciente femenino de ocho meses de edad intervenido quirúrgicamente con reconstrucción de la arteria pulmonar y técnica de Glenn, que presentó una infección luego de 12 días de terapia, se aisló

en hemocultivo y lavado bronquioalveolar *Pseudomonas aeruginosa* con concentración mínima inhibitoria (CMI) para meropenem de 0.5 µg/mL en el lavado bronquioalveolar y 0.25 µg/mL en sangre, se implementó una dosis de 40 mg/kg/dosis en infusión durante 30 minutos como dosis de carga seguido de 200 mg/kg/día en infusión continua, alcanzando concentraciones en suero de 39 a 46 µg/mL, además de CMI por encima del objetivo durante al menos 40% de los intervalos, obteniendo éxito terapéutico.³⁵ La depuración del meropenem (4.5 mL/min/kg) en el reporte de Cies et al. es dos veces mayor que lo documentado en la literatura para pacientes de la misma edad.³

Las CMI reportadas por la *European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing* para *Pseudomonas aeruginosa* son de 2 µg/mL, por debajo de lo descrito en el caso mencionado previamente, por lo que se necesitan estudios más amplios para emitir una recomendación; además, el meropenem muestra inestabilidad después de cuatro horas de administración a temperatura ambiente, lo que sugiere un mejor aprovechamiento del fármaco con dosis de 33.3 mg/kg en infusión para tres horas cada cuatro horas en lugar de la infusión continua.³

Otro factor a tomar en cuenta es la terapia de reemplazo renal y su efecto combinado con la terapia de ECMO. Shekar et al. reportaron alteraciones en el volumen de distribución (0.455 ± 0.17 versus 0.41 ± 0.13 L/kg, $p = 0.21$) y la depuración del medicamento (7.9 ± 5.9 versus 11.7 ± 6.5 L/h $p = 0.18$), este último factor se encuentra directamente relacionado con los niveles de creatinina. Durante el estudio se mantuvieron concentraciones > 2 mg/L con dosis estándar de 1 g cada ocho horas.³⁶

Welsch y cols. reportan dos pacientes bajo terapia con ECMO secundaria a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, en quienes se aislaron *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae* en cada paciente, con dosis de 1 g cada seis horas se alcanzó el 100% de las concentraciones mínimas inhibitorias para ambos microorganismos (*Enterobacter cloacae* 0.125 mg/L y *Klebsiella pneumoniae* 0.25 mg/L); sin embargo, para patógenos más resistentes como *Pseudomonas aeruginosa* (CMI > 2 mg/L), se recomienda administrar dosis más altas.^{3,37}

Piperacilina/tazobactam

Actualmente no existen estudios en población pediátrica. En población adulta, Donadello et al.³⁸ realizaron un estudio sobre el uso de betalactá-

micos en ECMO comparando meropenem versus piperacilina/tazobactam con una población de 67 pacientes, en el 16.7% de pacientes se reportaron patógenos de alta resistencia antimicrobiana como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* o enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. La concentración de meropenem mejor en comparación con piperacilina/tazobactam (17/34 vs. 8/54; $p = 0.004$); sin embargo, ambos presentaron concentraciones insuficientes en el 30% de los casos para el tratamiento de *P. aeruginosa*, además de un comportamiento farmacocinético similar. Con base en los resultados del estudio, el meropenem se muestra como un mejor antibiótico en el tratamiento de pacientes con ECMO.³⁸

Linezolid

En relación con el linezolid, es importante mencionar que la concentración promedio de antibiótico tras 24 horas de administrado en un circuito *ex vivo* puede recuperarse en un 91% debido a su baja unión a proteínas (alrededor de 30%).³⁹

El primer reporte del uso de linezolid en ECMO fue en 2013 por De Rosa y cols., el régimen prescrito fue de 600 mg cada 12 horas en tres adultos; a pesar de la heterogeneidad del estudio, las concentraciones del fármaco fueron adecuadas en todos los pacientes para el tratamiento de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (radio AUC/MIC > 80) con CMI < 1 mg/L; sin embargo, para microorganismos con CMI de 4 mg/L las concentraciones necesarias sólo se alcanzaron en un paciente, por lo que, dados los resultados del estudio, se sugiere incrementar la dosis para patógenos con CMI > 1 mg/dL.^{40,41}

ANTIFÚNGICOS

Si bien se han estudiado en menor proporción con respecto a los antibióticos, es importante tomarlos en cuenta como terapia de suma importancia para lograr un tratamiento con ECMO exitoso. Las infecciones como complicación de la terapia con ECMO se encuentran en segundo lugar con una prevalencia que alcanza 14.4%, de los patógenos aislados en estos episodios. *Candida sp.* se encuentra en segundo lugar como microorganismo más frecuente, sólo detrás de los bacilos Gram negativos. Además, son infecciones difíciles de erradicar debido a la habilidad de adherirse a los dispositivos intravasculares, por lo que son indicación de retiro inmediato; sin embargo, en los

pacientes bajo terapia con ECMO es generalmente imposible debido a la comunicación del circuito.^{3,42,43}

La prevalencia de las infecciones fúngicas varía de acuerdo con la edad y el momento del desarrollo de la misma (*Cuadro III*). Además, confiere hasta 4.77 veces mayor riesgo de mortalidad en la etapa neonatal y 1.59 veces mayor en la edad pediátrica.⁴³

Fluconazol

Triazol de primera generación que ha sido analizado por Watt y cols. en dos estudios; el primero realizado en el año 2012 incluyó 10 pacientes menores de 120 días de vida, posteriormente, en 2015 con una población de 40 pacientes, de los cuales 21 se encontraron en ECMO contra 19 pacientes del grupo control. En ambos estudios, el volumen de distribución fue mayor en los pacientes bajo terapia con ECMO hasta en un 40%; este hallazgo se traduce en un aumento de la dosis necesaria para alcanzar niveles terapéuticos adecuados. Los pacientes tratados con un régimen de 12 mg/kg no presentaron concentraciones adecuadas del fármaco con un intervalo de administración de cada 24 horas (área bajo la curva₂₄ > 400 mg.h/L), durante la primera dosis fue necesario un total de 10 días para llegar a niveles terapéuticos adecuado en el 90% de los pacientes. Las concentraciones terapéuticas fueron adecuadas en el 88% de los pacientes al segundo día de tratamiento tras dosis de carga a 35 mg/kg seguida de 12 mg/kg/dosis como sostén; sin embargo, este régimen debe ser evaluado en estudios prospectivos para garantizar la seguridad de los pacientes debido a que los niveles terapéuticos son muy cercanos a los tóxicos.^{3,44,45}

Para profilaxis, la dosis que recomienda la IDSA de 6 mg/kg/día no alcanza niveles terapéuticos en el 90% de los pacientes (área bajo la curva₂₄ de 200 mg.h/L) hasta el séptimo día de tratamiento, por lo que se incrementó la dosis a 12 mg/kg como dosis de carga seguida de 6 mg/kg/día, con lo que se obtienen niveles adecuados en el 90% de los pacientes al día cinco.⁴⁵

Caspofungina

El uso de equinocandinas, particularmente caspofungina, ha sido publicado sólo como reportes de caso.⁴⁶⁻⁴⁸ El único reporte en población pediátrica fue en una paciente de 11 meses de edad con una dosis de carga y mantenimiento de 78 mg/m² cada 24 horas, mayor que la documentada en la literatura de 50 mg/

m².⁴⁹ A pesar de la dosis alta, el área bajo la curva fue de 69 mg h/L, por debajo de lo descrito para un mejor pronóstico (140 mg h/L).⁴⁹ El nivel de depuración (0.04 L/h/kg) fue mayor que lo establecido para el fármaco.^{46,48} Los estudios publicados reportan una disminución de 44% de la dosis luego de 24 horas de circulación en ECMO y una disminución del 25% de las concentraciones terapéuticas tras fiebre y neutropenia, lo que podría explicar la falla terapéutica.^{41,49} Actualmente no existen recomendaciones para la dosis necesaria en esta población.

Voriconazol

Existe un reporte de caso en la literatura sobre el uso de voriconazol en un paciente de cinco años con una infección por *Aspergillus fumigatus* (susceptible a voriconazol, CMI de 1 mg/L), la dosis inicial que se utilizó de 6.7 mg/kg dos veces al día se consideró insuficiente, por lo que fue necesario incrementar la dosis al doble, requiriendo un régimen de 14 mg/kg en infusión para cuatro horas alcanzando concentraciones de 4.22 mg/L. En comparación con los pacientes no tratados con ECMO, se reportó una disminución en la depuración. El hallazgo de este reporte coincide con lo descrito en población adulta.^{13,46,50} La absorción del circuito debe ser un factor a tomar en cuenta para la dosificación de los pacientes, ya que puede alcanzar pérdidas de hasta un 71% de la dosis inicial.^{47,51}

Anfotericina B

El uso de anfotericina B deoxicolato se reportó para el tratamiento de un paciente de 15 años con diagnóstico de blastomicosis, con dosis de 1 mg/kg cada 24 horas, con lo que se lograron concentraciones terapéuticas; además, no se observaron alteraciones secundarias al volumen de distribución.

En población adulta, la anfotericina B liposomal se utilizó por Ruiz y cols. luego de no alcanzar niveles terapéuticos con caspofungina y voriconazol. La dosis que se utilizó fue de 3 mg/kg cada 24 horas, con la cual se reportaron concentraciones terapéuticas; sin embargo, no se analizaron las probables alteraciones farmacocinéticas. Debido a la limitación de estudios, se recomienda la dosis estándar para población adolescente.^{3,47}

CONCLUSIONES

Las alteraciones farmacocinéticas de los antimicrobianos en la terapia con ECMO representan un reto

para los especialistas en el manejo de este tipo de pacientes, ya que las infecciones pueden alcanzar prevalencias de hasta 15 por cada 1,000 días de terapia.⁵²

La información científica continúa en aumento; sin embargo, los resultados no han sido contundentes para algunos antimicrobianos, por lo que son pocas las dosis que se recomiendan con alto nivel de evidencia.⁵³

Son múltiples los factores que alteran la farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos y van desde el tipo y la gravedad de la enfermedad de base hasta las propiedades intrínsecas de cada medicamento. Además, la presencia del ECMO confiere factores adicionales para el metabolismo de los medicamentos, particularmente el aumento en el volumen de distribución y la absorción del circuito.

Dentro de la literatura son pocos los estudios en población pediátrica, por lo que es necesario un mayor número de investigaciones, especialmente en los pacientes cuya edad está fuera de la etapa neonatal o adulta.

REFERENCIAS

- Mosier JM, Kelsey M, Raz Y et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions. *Crit Care*. 2015; 19: 1-8. doi: 10.1186/s13054-015-1155-7.
- Bartlett RH. Extracorporeal life support: history and new directions. *Semin Perinatol*. 2005; 29: 2-7. doi: 10.1053/j.semper.2005.02.002.
- Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature. *Clin Ther*. 2016; 1-19. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.169.
- Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care*. 2012; 27 (6): 741.e9-741.e18. doi: 10.1016/j.jcrr.2012.02.013.
- Shekar K, Roberts JA, McDonald CI et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2012; 16 (5): R194. doi: 10.1186/cc11679.
- Shekar K, Roberts JA, Barnett AG et al. Can physicochemical properties of antimicrobials be used to predict their pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation? Illustrative data from ovine models. *Crit Care*. 2015; 1-11. doi: 10.1186/s13054-015-1151-y.
- Shekar K, Roberts JA, Ghassabian S et al. Altered antibiotic pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation: cause for concern? *J Antimicrob Chemother*. 2013; 726-727. doi: 10.1093/jac/dks435.
- Mathot RAA. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits. *Intensive Care Med*. 2010; 36: 2109-2116. doi:10.1007/s00134-010-2041-z.
- Rosen DA, Rosen R, Silvasi DL. *In vitro* variability in fentanyl absorption by different membrane oxygenators. *J Cardiothorac Anesth*. 1990; 4 (3): 332-335.
- Shekar K, Roberts JA, Smith MT, Fung YL, Fraser JF. The ECMO PK Project: an incremental research approach to advance understanding of the pharmacokinetic alterations and improve patient outcomes during extracorporeal membrane oxygenation Device Patient. *BMC Anesthesiol*. 2013;13: 7.
- Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81: S2347-2354. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.073.
- Buck ML. Extracorporeal membrane oxygenation implications for drug therapy of neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42 (5): 403-417.
- Wildschut ED, Ahsman MJ, Houmes RJ, Pokorna P, De Wildt SN, Mathot RA. Pharmacotherapy in neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Curr Drug Metab*. 2012; 13: 767-777.
- Jamal J, Economou CJ, Lipman J. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care*. 2012; 18 (5): 460-471. doi: 10.1097/MCC.0b013e32835685ad.
- Thalhammer F, Hörl WH. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000; 39 (4): 271-279.
- Calderón CR et al. Infecciones durante la oxigenación de membrana extracorpórea. *An Pediatr (Barc)*. 2018; 89 (2): 86-91.
- Hsu MS, Chiu KM, Huang YT, Kao KL, Chu SH, Liao CH. Risk factors for nosocomial infection during extracorporeal membrane oxygenation. *J Hosp Infect*. 2009; 73: 210-216.
- O'Neil JM, Schutze GE, Heullitt MJ, Simpson PM, Taylor BJ. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 1247-1253.
- Bizarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12: 1-5.
- Biffi S et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 50: 9-16.
- Cashen K et al. Acquired infection during neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2018; 33 (6): 472-482.
- Jin Na S et al. Blood stream infections in patients on venovenous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2018; 39 (7): 871-874.
- Castagnola E et al. Epidemiology of infectious complications during extracorporeal membrane oxygenation in children. A single center experience in 46 runs. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37 (7): 624-626.
- Santiago-Lozano MJ et al. Complicaciones infecciosas en niños tratados con oxigenación por membrana extracorpórea. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017.
- Graselli G. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation: incidence, etiology and impact on patients' outcome. *Crit Care Med*. 2017; 45 (10): 1726-1733.
- Steiner BCK, Stewart DL, Bond SJ, Hornung CA, McKay VJ. Predictors of acquiring a nosocomial bloodstream infection on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg*. 2001; 36 (3): 487-492. doi: 10.1053/jpsu.2001.21609.

27. Amaker RD, Dipiro JT. Pharmacokinetics of vancomycin in critically ill infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996; 40 (5): 1139-1142.
28. Buck ML, Pharm D. Vancomycin pharmacokinetics in neonates receiving. *Pharmacotherapy.* 1998; 5 (18): 1082-1086.
29. Hoog M De, Mouton JW, Anker JN Van Den. Pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43 (7): 417-440.
30. Pacifici GM, Ii IKA. Clinical pharmacokinetics of vancomycin in the neonate: a review. *Clinics.* 2012; 67 (7): 831-837. doi: 10.6061/clinics/2012(07)21.
31. Mulla H, Pooboni S. Population pharmacokinetics of vancomycin in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60: 265-275. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02432.x.
32. Donadello K, Roberts JA, Cristallini S et al. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study. *Crit Care.* 2014; 18: 4-13. doi: 10.1186/s13054-014-0632-8.
33. Bertels RA, Semmekrot BA, Gerrits GP, Mouton JW. Serum concentrations of cefotaxime and its metabolite desacetyl-cefotaxime in infants and children during continuous infusion. *Infection.* 2008; 36 (5): 415-420. doi: 10.1007/s15010-008-7274-1.
34. Ahsman MJ, Wildschut ED, Tibboel D, Mathot RA. Pharmacokinetics of cefotaxime and desacetylcefotaxime in infants during extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54 (5): 1734-1741. doi: 10.1128/AAC.01696-09.
35. Cies JJ, Moore WS, Dickerman IIMJ et al. Pharmacokinetics of continuous-infusion meropenem in a pediatric patient receiving extracorporeal life support. *Pharmacotherapy.* 2014; 34 (10). doi: 10.1002/phar.1476.
36. Shekar K, Fraser JF, Taccone FS, Welch S, Wallis SC, Mullany DV. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Crit Care.* 2014; 18: 1-9. doi: 10.1186/s13054-014-0565-2.
37. Welsch C, Augustin P, Allyn J, Massias L, Montravers P, Allou N. Alveolar and serum concentrations of imipenem in two lung transplant recipients supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Transpl Infect Dis.* 2015; 7 (1rb 00006477): 1-3. doi: 10.1111/tid.12327.
38. Donadello K, Antonucci E, Cristallini S et al. β -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a case-control study. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.11.005.
39. Macgowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51: 17-25. doi: 10.1093/jac/dkg248.
40. Rosa FG De, Corcione S, Baietto L et al. Pharmacokinetics of linezolid during extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 41 (6): 590-591. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.01.016.
41. Shekar K, Roberts JA, McDonald CI et al. Protein-bound drugs are prone to sequestration in the extracorporeal membrane oxygenation circuit: results from an *ex vivo* study. *Crit Care.* 2015; 19: 1-8. doi:10.1186/s13054-015-0891-z.
42. Gardner AH, Prophan P, Stovall SH et al. Fungal infections and antifungal prophylaxis in pediatric cardiac extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 143 (3): 689-695. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.12.001.
43. Pluim T et al. The Morbidity and mortality of patients with fungal infections before and during extracorporeal membrane oxygenation support. *Pediatr Crit Care.* 2013; 13 (5): 82-89. doi: 10.1097/PCC.0b013e31824fbaf7.The.
44. Daniell H. Pharmacokinetics and safety of fluconazole in young infants supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 76 (October 2009): 211-220. doi: 10.1007/s11103-011-9767-z.Plastid.
45. Watt KM, Gonzalez D, Benjamin DK et al. Fluconazole population pharmacokinetics and dosing for prevention and treatment of invasive candidiasis in children supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59 (7): 3935-3943. doi: 10.1128/AAC.00102-15.
46. Spriet I, Annaert P, Meersseman P et al. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63 (4): 767-770. doi: 10.1093/jac/dkp026.
47. Ruiz S, Papy E, Da Silva D et al. Potential voriconazole and caspofungin sequestration during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (1): 183-184. doi: 10.1007/s00134-008-1269-3.
48. Koch BCP, Wildschut ED, Goede ALD, Hoog M De, Brüggemann RJM. Insufficient serum caspofungin levels in a paediatric patient on ECMO. *Med Mycol Case Rep.* 2013; 2 (1): 23-24. doi: 10.1016/j.mmcr.2012.12.006.
49. Li C, Sun P, Dong Y et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of caspofungin in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55 (5): 2098-2105. doi: 10.1128/AAC.00905-10.
50. Brüggemann RJM, Antonius T, Heijst A Van, Hoogerbrugge PM, Burger DM, Warris A. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in a child with invasive aspergillosis requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Ther Drug Monit.* 2008; 30 (6): 643-646. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181898b0c.
51. Mehta NM, Halwick DR, Dodson BL, Thompson JE, Arnold JH. Potential drug sequestration during extracorporeal membrane oxygenation: results from an *ex vivo* experiment. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (6): 1018-1024. doi: 10.1007/s00134-007-0606-2.
52. Gonçalves-pereira J, Oliveira B. Antibiotics and extracorporeal circulation-one size does not fit all. *Crit Care.* 2014; 18: 1-2. doi: 10.1186/s13054-014-0695-6.
53. Dzierba AL, Abrams D, Brodie D. Medicating patients during extracorporeal membrane oxygenation: the evidence is building. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 66. doi:10.1186/s13054-017-1644-y.

Correspondencia:

José Iván Castillo Bejarano

Departamento de Infectología,
Instituto Nacional de Pediatría.

Avenida Imán Núm. 1,

Col. Cuicuilco, 04530, Ciudad de México, México,

Tel & Fax: 55 1084 0900,

E-mail: jicastillobejarano@yahoo.com

Osteomielitis por *Bacillus cereus* del cuarto metacarpiano en un paciente pediátrico

Sofía Fortes Gutiérrez,* Napoleón González-Saldaña,* José Ivan Castillo-Bejarano,*
María Isabel Ortiz Castellanos,** Javier Ordoñez Ortega*

* Departamento de Infectología.

** Médico Pediatra.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

RESUMEN

El género *Bacillus* spp. cuenta con más de 100 especies distintas distribuidas de forma ubicua en el ambiente. El grupo *Bacillus cereus* comprende siete especies estrechamente relacionadas; las cuatro especies más relevantes son *Bacillus anthracis*, *B. cereus*, *B. thuringiensis* y *B. mycooides*. *Bacillus cereus* es una causa infrecuente de osteomielitis en la edad pediátrica y adulta. Se presenta sobre todo secundaria a traumatismos, uso de drogas intravenosas, y en pacientes inmunocomprometidos. En cuanto a la susceptibilidad antimicrobiana de *B. cereus*, se ha determinado sensibilidad *in vitro* al cloranfenicol, ciprofloxacino, gentamicina y vancomicina. De acuerdo con la investigación de los autores en diferentes motores de búsqueda, la osteomielitis secundaria a *B. cereus* en un paciente pediátrico inmunocompetente no ha sido reportada en la literatura.

Palabras clave: Osteomielitis, *Bacillus cereus*, pediatría.

Osteomyelitis of the fourth metacarpal by *Bacillus cereus* in a pediatric patient

ABSTRACT

Bacillus spp. has more than 100 different species distributed ubiquitously in the environment. The *Bacillus cereus* group includes seven closely related species. The medically relevant group consists of *Bacillus anthracis*, *B. cereus*, *B. thuringiensis*, and *B. mycooides*. *Bacillus cereus* occurs mainly in immunocompromised patients and is an uncommon cause of osteomyelitis in children and adults, secondary to open trauma or use of intravenous drugs. It is susceptible to chloramphenicol, ciprofloxacin, gentamicin, and vancomycin. To our knowledge, osteomyelitis caused by *B. cereus* in a pediatric immunocompetent patient has not been reported in the literature.

Keywords: Osteomyelitis, *Bacillus cereus*, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

El género *Bacillus* spp. cuenta con más de 100 especies distintas distribuidas de forma ubicua en el ambiente. Son bacterias en forma de bacilo (0.4-2 µg), Gram positivas —en ocasiones se reportan Gram variable o Gram negativas—, formadoras de esporas, anaerobias facultativas, catalasa positivas y móviles debido a la presencia de flagelos en la superficie celular. La temperatura óptima para su crecimiento oscila entre 25 y 37 °C, con adecuado creci-

miento en agar sangre y chocolate; algunas especies poseen características psicrófilas y termófilas que les permiten crecer a temperaturas extremas (3-75 °C). El grupo *Bacillus cereus* comprende siete especies estrechamente relacionadas; las cuatro especies más relevantes son *Bacillus anthracis*, *B. cereus*, *B. thuringiensis* y *B. mycooides*.¹⁻³ Por lo general, las especies individuales dentro del grupo *B. cereus* no se pueden diferenciar por métodos bioquímicos en el laboratorio (con la excepción de *B. anthracis*, que es inmóvil y no hemolítico). En la actualidad pueden identificarse mediante la espectrometría de masas (MALDI-TOF MS), diferenciando algunos miembros del grupo *B. cereus*, pero se requieren bases de datos y algoritmos de identificación actualizados.⁴

Bacillus cereus es una causa frecuente de intoxicación alimentaria en huéspedes inmunocompetentes,

Financiamiento: El artículo no presenta fuente de financiamiento. Conflicto de intereses: Los autores no presentan conflicto de intereses.

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

la cual se autolimita en pocas horas y, por lo general, no es necesario el uso de antibióticos.⁵ En pacientes inmunocomprometidos, principalmente aquellos con dispositivos intravenosos (IV) y usuarios de drogas IV, puede causar infecciones sistémicas como septicemia, meningitis, endocarditis, osteomielitis e infecciones oculares como queratitis, endoftalmitis y panendofthalmitis con formación secundaria de abscesos a nivel ocular. En algunas ocasiones, estas pueden presentarse en individuos inmunocompetentes.^{1,2}

En cuanto a la susceptibilidad antimicrobiana, se ha determinado sensibilidad *in vitro* al cloranfenicol, ciprofloxacino, gentamicina y vancomicina y resistente a penicilina, oxacilina y cefalosporinas, con sensibilidad variable para clindamicina, tetraciclinas, eritromicina y carbapenémicos.⁶⁻⁸

CASO CLÍNICO

Masculino de seis años de edad, originario y residente del estado de Michoacán, México, previamente sano, sin antecedentes patológicos de importancia. Inició su padecimiento actual cinco meses antes tras una caída de su propia altura con traumatismo directo en el dorso de la mano derecha. Acudió a valoración por un facultativo, donde se le detectó una fractura del cuarto metacarpiano de la mano derecha por lo que se inmovilizó con una férula y se administraron analgésicos para el dolor. Cuatro meses después acudió de nuevo al facultativo, ya que no presentó mejoría clínica y tenía persistencia del dolor, aumento de volumen, calor y eritema de la región dorsal de la mano derecha, así como salida de material purulento de forma espontánea. Por ello, se le indicó cefalosporina de primera generación (cefalexina) por cinco días y se tomó un cultivo de la secreción, donde se reportó crecimiento de *Klebsiella pneumoniae*. Se envió al Instituto Nacional de Pediatría (INP). A su llegada, tenía aumento de volumen en la región dorsal de la mano derecha, eritema, incremento de la temperatura local y presencia de una costra melicérica. Se le solicitó una radiografía de la mano derecha AP y oblicua, donde se observó una lesión lítica en la base del cuarto metacarpiano derecho de aproximadamente 5 mm, con bordes escleróticos bien delimitados, sin compromiso de la cortical; se reportó una biometría hemática con Hgb 12.1, HTO 36, leucocitos 12,800, neutrófilos 52%, linfocitos 46%, eosinófilos 2%, plaquetas 351 mil; VSG en 27 mm/h y PCR en < 0.3 mg/L. Se hizo el diagnóstico de osteomielitis crónica del cuarto metacarpiano; se inició un tratamiento intravenoso con

dicloxacilina (200 mg/kg/día) y ceftriaxona (100 mg/kg/día). Se le realizó un lavado quirúrgico con desbridamiento y toma de cultivo; además, se extrajo una astilla de madera de 1.5 cm x 3 mm. Se administró antibiótico por 10 días, sin mejoría y con persistencia de exudado en la lesión. Se reportó crecimiento de *Bacillus cereus* en el cultivo de hueso, por lo que se suspendió el tratamiento con dicloxacilina y se inició un abordaje con vancomicina para cobertura de éste.

Durante su estancia hospitalaria, el paciente se mantuvo estable, afebril, con importante mejoría clínica, con adecuada cicatrización. Completó 18 días de tratamiento intravenoso con vancomicina (60 mg/kg/día); se egresó con tratamiento vía oral a base de levofloxacino (20 mg/kg/día), el cual se mantuvo por ocho meses. En su última visita a la consulta de infectología, el paciente se encontraba en adecuadas condiciones clínicas, con biometría hemática, VSG y PCR dentro de los parámetros normales y radiografía de la mano derecha sin datos de osteomielitis ni compromiso articular. Actualmente continúa en vigilancia por el servicio de infectología.

DISCUSIÓN

La osteomielitis es la inflamación e infección del hueso causada sobre todo por bacterias y, en algunas ocasiones, por hongos. Es considerada una causa frecuente de infección, hospitalización y uso prolongado de antibióticos en pacientes pediátricos. La mayor parte de los casos de osteomielitis en niños se producen por vía hematogena; principalmente en la metáfisis de los huesos largos como el fémur (27%), la tibia (22%) y el húmero (12%). La presencia de un traumatismo cerrado anterior al sitio de la infección ósea es muy frecuente; los microhematomas en la metáfisis pueden permitir la siembra microbiana después de una bacteriemia transitoria. La vía menos frecuente para el desarrollo de osteomielitis en niños es la invasión local desde un foco contiguo, como fue el caso de nuestro paciente.

El *Staphylococcus aureus* es el principal causante de osteomielitis en enfermos pediátricos en todos los grupos de edad; otros agentes aislados con frecuencia son *Kingella kingae*, *Streptococcus pneumoniae* y *S. pyogenes*. Las infecciones por *K. kingae* y *S. pneumoniae* son más comunes en niños menores de tres años. *S. pneumoniae* es responsable de una proporción pequeña de infecciones debido a la aplicación de la vacuna conjugada para neumococo en lactantes; *K. kingae* puede asociarse con pequeños brotes de infecciones óseas y articulares

en guarderías. Los *Staphylococcus* coagulasa negativos (CoNS), bacilos gramnegativos entéricos y las bacterias anaeróbicas son causas poco frecuentes, y principalmente, ocasionan osteomielitis en pacientes hospitalizados, con comorbilidades e intervenciones quirúrgicas. *Bartonella henselae* puede provocar una infección granulomatosa del hueso; *Actinomyces* spp. Conduce a osteomielitis facial y cervical; *Serratia* spp. y *Aspergillus* spp. deben considerarse en niños con enfermedad granulomatosa crónica. *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) causó entre 10 y 15% de los casos de osteomielitis en niños menores de tres años antes del uso generalizado de las vacunas conjugadas; en la actualidad, es rara en niños inmunizados.⁹

La infección por *Bacillus cereus* es una causa infrecuente de osteomielitis en la edad pediátrica y adulta. Se presenta sobre todo secundaria a traumatismos, el uso de drogas intravenosas y en pacientes inmunocomprometidos. Se ha reportado una amplia variedad de mecanismos de trauma: heridas de bala,¹⁰ heridas traumáticas tropicales,¹¹ fracturas abiertas con contaminación ambiental¹² y quemaduras.¹³ En el caso de nuestro paciente, la infección por *B. cereus* se presentó tras un traumatismo y fractura en el dorso de la mano que provocaron una herida contaminada con una astilla, la cual se mantuvo incrustada dentro de la herida por más de cuatro meses; es posible que este haya sido el mecanismo de entrada del *B. cereus*. Este mecanismo de infección es una de las principales formas reportadas en la literatura.

En cuanto al manejo antimicrobiano, no se ha llegado a un consenso; en la literatura se sugiere un tratamiento con glucopéptidos, principalmente macrólidos y quinolonas.^{7,8} En nuestro caso, primero se mantuvo vancomicina IV (60 mg/kg/día), que se reportó sensible mediante la técnica de Kirby-Bauer (sensibilidad en disco); también se realizó dicha prueba para levofloxacin y gentamicina, los cuales se reportaron sensibles. Se egresó con levofloxacin como tratamiento ambulatorio durante ocho meses; presentó una adecuada respuesta.

CONCLUSIONES

La osteomielitis por *B. cereus* es una infección infrecuente en la población pediátrica; se cuenta con pocos reportes de casos de infecciones osteoarticulares por este agente en la población general, por lo que la sospecha y el diagnóstico son difíciles de realizar de primera intención.

Es importante tomar en cuenta el antecedente y contexto epidemiológico del mecanismo del trauma para sospechar la infección por *B. cereus*.

En cuanto al manejo antimicrobiano, no se cuenta con suficientes datos en la literatura para estandarizar el tratamiento. Compartimos la experiencia del diagnóstico, tratamiento y evolución de este caso con resultado satisfactorio.

REFERENCIAS

1. Mahon R, Lehman D. Diagnostic microbiology. Maryland, Missouri; 2015.
2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin RM. New York City: Churchill Livingstone; 2016.
3. Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2010; 23: 382.
4. Fernández-No IC, Böhme K, Díaz-Bao M et al. Characterization and profiling of *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus* and *Bacillus licheniformis* by MALDI-TOF mass fingerprinting. Food Microbiol. 2013; 33: 235.
5. John S, Neary J, Lee CH. Invasive *Bacillus cereus* infection in a renal transplant patient: a case report and review. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2012; 23: e109.
6. Luna VA, King DS, Gullledge J et al. Susceptibility of *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus pseudomycooides* and *Bacillus thuringiensis* to 24 antimicrobials using Sensititre automated microbroth dilution and Etest agar gradient diffusion methods. J Antimicrob Chemother. 2007; 60: 555.
7. Andrews JM, Wise R. Susceptibility testing of *Bacillus* species. J Antimicrob Chemother. 2002; 49: 1040.
8. Weber DJ, Saviteer SM, Rutala WA, Thomann CA. *In vitro* susceptibility of *Bacillus* spp. to selected antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32: 642.
9. Dryden MS, Kramer JM. Toxigenic *Bacillus cereus* as a cause of wound infections in the tropics. J Infect. 1987; 15: 207.
10. Dubouix A, Bonnet E, Alvarez M et al. *Bacillus cereus* infections in Traumatology-Orthopaedics Department: retrospective investigation and improvement of healthcare practices. J Infect. 2005; 50: 22.
11. Ribeiro NF, Heath CH, Kierath J et al. Burn wounds infected by contaminated water: case reports, review of the literature and recommendations for treatment. Burns. 2010; 36: 9.
12. Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. J Bone Joint Surg Br. 2012; 94: 584.
13. Krause A, Freeman R, Sisson PR, Murphy OM. Infection with *Bacillus cereus* after close-range gunshot injuries. J Trauma. 1996; 41: 546.

Correspondencia:

Sofía Fortes Gutiérrez

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

Av. del Imán Núm. 1, Col. Cuicuilco, 04530,

Coyoacán, Ciudad de México, México.

Tel & Fax: 55 1084 0900

E-mail: sofiafortes24@gmail.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:

- a) **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.)
- b) **Resumen estructurado:** Debe incluir introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones; en español y en inglés, con palabras clave y *key words*.
- c) **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).
- d) **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.)
- e) **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.
- f) **Discusión:** Con base en bibliografía actualizada que apoye los resultados. Las conclusiones se mencionan al final de esta sección.
- g) **Bibliografía:** Deberá seguir las especificaciones descritas más adelante.
- h) **Número de páginas o cuartillas:** un máximo de 10. Figuras: 5-7 máximo.
- i) **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):

- a) **Título:** Debe especificar si se trata de un caso clínico o una serie de casos clínicos.
- b) **Resumen:** Con palabras clave y abstract con *key words*. Debe describir el caso brevemente y la importancia de su publicación.
- c) **Introducción:** Se trata la enfermedad o causa atribuible.

- d) **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.
- e) **Discusión:** Se comentan las referencias bibliográficas más recientes o necesarias para entender la importancia o relevancia del caso clínico.
- f) **Número de cuartillas:** máximo 10. Figuras: 5-8.
- c) **Introducción** y, si se consideran necesarios, subtítulos: Puede iniciarse con el tema a tratar sin divisiones.
- d) **Bibliografía:** Reciente y necesaria para el texto.
- e) **Número de cuartillas:** 20 máximo. Figuras: 5-8 máximo.

III. Artículo de revisión:

- a) **Título:** que especifique claramente el tema a tratar.
- b) **Resumen:** En español y en inglés, con palabras clave y key words.

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:



Texto completo / *Full text*

www.medigraphic.org.mx

Acceso abierto / *Open access*



XXXVIII

CONGRESO INTERAMERICANO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

X CONGRESO ESTATAL DE PEDIATRÍA DE JALISCO



27 AL 30 DE NOVIEMBRE 2019
Sheraton Baganvillas Resort
Puerto Vallarta, Jal.

INFORMES

Colegio de Pediatría de Jalisco, A.C.
Lic. Getzamani Rodríguez
colegiodepedatria@yahoo.com.mx
☎ (33) 1042 8198

Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica A.C.
amipmexico@yahoo.com.mx
☎ (55) 5606 6856

Infectología Pediátrica HCGFAA
telmalil@hotmail.com
☎ (33) 3613 8233

INNOVA CONVENCIONES S.A. de C.V.
info@innovaconvenciones.com.mx
☎ (55) 5250 9770 / 7678 6843



ACIN
ASOCIACIÓN COLOMBIANA
DE INFECTOLOGÍA

**XVIII CONGRESO LATINOAMERICANO
DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA SLIPE 2019**

**XIV CONGRESO COLOMBIANO
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS**



Cartagena, Colombia

21 al 24 de agosto de 2019

**INFORMES E
INSCRIPCIONES:**

Carrera 15 No. 118-03
Ofc: 503 Edificio Gallerie
Teléfono: (571) 215 37 14
E-mail: secretaria@acin.org
www.acin.org  [@acinnacional](https://twitter.com/acinnacional)





FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada cápsula contiene:
Cefixima trihidrato equivalente a 400 mg
de Cefixima
Excipiente cbp 1 cápsula

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Suspensión
Hecha la mezcla, cada 100 ml contienen:
Cefixima trihidrato 2,24 g equivalente a 2 g
de Cefixima Vehículo cbp 100 ml
Cada 5 ml equivalen a 100 mg de Cefixima

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

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

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

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

HECHO EN MÉXICO POR:

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

PRODUCTO:

Biomics cápsulas REG. NO. 073M2011 SSA
Biomics suspensión REG. NO. 188M2009 SSA.
NÚMERO DE ENTRADA: 173300202C5638

BIOM-01A-17



Fosfocil GU. FOSFOMICINA TROMETAMOL. GRANULADO. ANTIBIÓTICO DE AMPLIO ESPECTRO. **FÓRMULA:** Cada sobre contiene: Fosfomicina trometamol equivalente a 2 g, 3 g de Fosfomicina base. Excipiente cbp 1 sobre. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Fosfocil GU está indicado en el tratamiento de infecciones del tracto urinario bajo como cistitis (aguda y recidivante), síndrome uretrovesical, bacteriuria asintomática del embarazo infecciones urinarias postoperatorias y en uretritis sensibles al tratamiento con Fosfomicina, así como profilaxis en maniobras diagnósticas transuretrales. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula e insuficiencia renal grave: **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Fosfocil GU no se debe administrar en pacientes con infecciones urinarias complicadas, diabéticos descompensados, inmunodeprimidos o con malformaciones urinarias. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Fosfocil GU es bien tolerado. En algunas ocasiones se ha observado náuseas, vómito, diarrea y dolor epigástrico, erupción cutánea, cefalea, mareos, angioedema, anemia aplásica, ictericia colestásica, necrosis hepática y megacolon tóxico. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** La metoclopramida disminuye la absorción de Fosfocil GU, por lo que no se recomienda su administración conjunta. Los alimentos también disminuyen la absorción de Fosfocil GU por lo que debe administrarse en ayunas o de 2 a 3 horas después de los alimentos. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Estudios efectuados no han reportado efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Disolver el contenido de un sobre en medio vaso de agua preferentemente por la noche 2 o 3 horas después del último alimento, previo vaciamiento de la vejiga.

Adulto: dosis única oral de 3 g

Niños: dosis única oral de 2 g

Como profilaxis se recomienda administrar un sobre 3 horas antes de la intervención y otro 24 horas después de la primera dosis.

SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL, MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS), Hasta el momento no se ha reportado. **PRESENTACIONES:** Caja de cartón con un sobre de 2 g y 3 g. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños, su venta requiere receta médica.

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

Reg. No. 216M2001 SSA IV.

Clave IPRR: DEAR-202682/R2001.

No. de entrada: 093300203A2309



El riesgo de influenza está

en todas partes

Seltaferon ^{NUEVA} suspensión
Osetamivir

también



 Antiviral

S E L E C T I V O
para influenza

Referencias: T. Solórzano-Santos F, Miranda-Navales M. Influenza. Bol Med Hosp Infant Mex 2009;66:461-73.

Aviso de Publicidad No.: 183300202C7689 Seltaferon® suspensión Reg. Núm.: 320M2018 SSA IV



Biomics®

El antibiótico de
acción superior

**Buena respuesta
clínica en
diferentes
patologías
respiratorias.**

**1 SOLA TOMA
AL DÍA**

**NIÑOS
<12 AÑOS
8 MG/KG/DÍA**

**>12 AÑOS
Y ADULTOS
400 MG/DÍA**

**OTITIS
MEDIA**

**FARINGO-
AMIGDALITIS**

SINUSITIS

**BRONQUITIS
NEUMONIA**



Senosiain®

Revisar IPP:

