

REVISTA LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 33, NÚMERO 1 ENERO-MARZO 2020

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:
Medgraphic; Biblioteca Virtual en
Salud (BVS, Brasil); LATINDEX;
PERIODICA; Biblioteca del Instituto de
Biotecnología UNAM; Memorial University of
Newfoundland, Canadá.

MENSAJE

Mensaje de año nuevo del Presidente de SLIPE
Pío López López

EDITORIAL

¿Cuáles son las medidas de prevención contra el Novel Coronavirus (COVID-19)?
Hilda G Hernández Orozco, Martha S Ramiro Mendoza, Roxana Trejo González

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA SEIP

Documento de posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría-Sociedad
Española de Infectología Pediátrica sobre el tratamiento de las infecciones por
bacterias multirresistentes

*David Aguilera-Alonso, Luis Escosa-García, Walter Alfredo Goycochea-Valdivia, Pere Soler-Palacín,
Jesús Saavedra-Lozano, Carlos Rodrigo, Emilia Cercenado, José Tomás Ramos,
Fernando Baquero-Artigao*

SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA SLIPE

Influenza: datos de interés

Enrique Gutiérrez, Iván Felipe Gutiérrez, José Alejandro Mojica, Cristina Mariño, Pío López

HIGHLIGHTS

Ingreso de alimentos al hospital: un problema que nos compete a todos
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

ARTÍCULO ORIGINAL

Medicamentos versátiles: buscando balas mágicas

*Luis Adrián Rosales-Hernández, Francisco Eduardo Rivas-Larrauri,
Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Linfadenopatía cervical en pediatría

José Luis Castañeda Narváez, Manuel Eugenio Narro Flores, Sofía Fortes Gutiérrez

CASO CLÍNICO

Mucormicosis «rinoorbitaria» en niños con inmunosupresión.

Serie de tres casos y revisión de la literatura
*Gabriela Estefanía Valdés de la Torre, María Elena Martínez Bustamante,
Alfredo Raúl Rodolfo Morayta Ramírez Corona*





ZEDESEN®

En la elección del **antibiótico adecuado**

ZEDESEN

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

1

Infecciones del tracto respiratorio

2

Infecciones del tracto urinario

3

Infecciones intestinales



Revisar IPP:



 **IPAL.**®

Senosiain.®

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Junta Directiva 2019-2021

Presidente	Dr. Pío López López	(Colombia)
Vicepresidente	Dr. Roberto Debbag	(Argentina)
Secretaria	Dra. Cristina Mariño	(Colombia)
Tesorera	Dra. Alexandra Sierra	(Colombia)
Vocal	Dr. Antonio J González	(Venezuela)
Vocal	Dr. José Brea del Castillo	(República Dominicana)
Vocal	Dr. Juan Pablo Torres	(Chile)
Vocal	Dr. Javier Aristegui	(España)
Vocal	Dr. Marco Aurelio Safadi	(Brasil)

Asesores de la presidencia

Dr. Napoleón González	(México)
Dr. Abiel Mascareñas	(México)

Presidentes de Capítulos

Méjico,	Dr. Antonio Luévanos	(México)
C. América y Caribe	Dr. Enrique Gutiérrez	(Colombia)
Andino	Dr. Marco Safadi	(Brasil)

Consejo Científico

Dr. Xavier Sáez-Llorens	(Panamá)
Dr. Miguel O'Ryan	(Chile)
Dr. Eduardo López Medina	(Colombia)
Dra. María Luisa Ávila	(Costa Rica)
Dra. Luiza Helena Falleiros	(Brasil)

Delegados por país

Dra. Gabriela Ensinck	(Argentina)
Dr. Juan Pablo Rodríguez	(Bolivia)
Dr. Eitan Berezin	(Brasil)
Dr. Rodolfo Villena	(Chile)
Dr. Enrique Gutiérrez	(Colombia)
Dra. Alejandra Soriano	(Costa Rica)
Dra. Mildred Zambrano	(Ecuador)
Dra. Lourdes Dueñas	(El Salvador)
Dr. Javier Aristegui	(España)
Dr. Carlos Fernando Grazioso	(Guatemala)
Dr. Olbeq Desinor	(Haití)
Dr. Renato Valenzuela	(Honduras)
Dr. Antonio Luévanos	(Méjico)
Dra. María Mercedes Somarriba	(Nicaragua)
Dra. Dora Estripeaut	(Panamá)
Dra. Celia Martínez	(Paraguay)
Dra. María Esther Castillo	(Perú)
Dra. Carmen 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	Tesorero	Fernando Baquero Artigao
Antigua Presidenta	María Luisa Navarro Gómez	Vocales	Luis Miguel Prieto Tato Ana Méndez Echevarría
Vicepresidenta	Cristina Calvo Rey		José Rumbau Aguirre María Dolores Falcón Neyra
Secretario	Roi Piñeiro Pérez		Leticia Martínez Campos José Antonio Couceiro Gianzo María del Carmen Suárez Arrabal

Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Editor Científico

Dr. Napoleón González Saldaña **Dr. Marte Hernández Porras**

Comité Editorial Internacional

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

Colaboración Especial

Dra. Virginia Díaz Jiménez	(Méjico)
Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco	(Méjico)
Dra. Janett Caro Lozano	(Méjico)
Dra. Ilse María Julia Herbas Rocha	(Méjico)
Dr. Joel Villanueva Domínguez	(Méjico)
Dra. Valeria Gómez Toscano	(Méjico)

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 33, número 1, enero-marzo de 2020, 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 04-2019-013113032800-102. ISSN 2683-1678. Ambos otorgados 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 reverte 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, preimpresión, impresión y distribución por **Graphimedic, S.A. de C.V.** Tels: 8589-8527 al 32. Correo electrónico: emyc@medigraphic.com

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

Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C.

Mesa Directiva 2018-2020

Presidente AMIP	Dr. Luis Xochihua Díaz	Dr. Marte Hernández Porras
Vicepresidente	Dr. Enrique Rodríguez Barragán	Dr. F. Javier Ortiz Ibarra
Secretario General	Dr. Carlos Humberto Castellanos González	Dr. Carlos Nesbitt Falomir
Tesorero	Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma	Dr. Mercedes Macías Parra
Vocal de Asuntos Generales	Dra. Lucila Martínez Medina	Dra. Lucila Martínez Medina
Asesores Académicos	Dr. Napoleón González Saldana	Dra. Patricia Saltígeral Simenthal
	Dr. Luis A. Eguiza Salomón	Dra. Mirella Vázquez Rivera
Secretarios Académicos	Dra. Mercedes Macías Parra	Dr. José Luis Castañeda Narváez
	Dr. Raúl Romero Cabello	Dra. Amalia Becerra Aquino
Asesores de Ética y Buenas Prácticas	Dr. Armando Rentería Cárdenas	Dr. José Carlos Pérez Escobedo
	Dr. Carlos Nesbitt Falomir	Dr. Alfredo Morayta Ramírez
Vocal de Enlace con la Secretaría de Salud	Dra. Juana Del C. Chacón Sánchez	Dr. Antonio Luévanos Velázquez
Vinculación y Extensión	Dr. Enrique Baltazar Guerrero	Aguascalientes
	Dra. Lorena Rodríguez Muñoz	Dr. Benjamín Madrigal Alonso
	Dr. Alberto Campos Sierra	Dra. Lucila Martínez Medina
	Dr. César Martínez Longoria	Dr. Jorge Field Cortázares
Vocal de Asuntos Internacionales	Dr. Abiel Mascareñas de los Santos	Baja California
Asesoría de Innovación, Calidad y Nuevos Proyectos	Dra. Jetzamín Gutiérrez Muñoz	Dr. Enrique Rodríguez Barragán
	Dr. Ulises Reyes Gómez	Dr. Carlos Nesbitt Falomir
Comité Editorial	Dr. José Luis Castañeda Narváez	Chihuahua
	Dra. Patricia Ramírez Sandoval	Dr. Germán Sorchini Berrón
Comité de Investigación	Dr. Gerardo Del C. Palacios Saucedo	Dr. Ramón Cárdenas Barragán
	Dr. Sarbelio Moreno Espinosa	Dr. Jesús de Lara Huerta
	Dr. Enrique Chacón Cruz	Dr. Eduardo Zermeno González
	Dr. Pedro A. Martínez Arce	Coahuila
	Dr. Mónica Mercado Uribe	Dr. Joaquín Rincón Zuno
	Dr. José de Jesús Coria Lorenzo	Guanajuato
Vocal de la Ciudad de México	Dr. Francisco J. Otero Mendoza	Dr. Manuel de Anda Gómez
Vocales del Interior del País	Dra. Rocío Arias Cruz	Dra. Mónica L. Reyes Berlanga
	Dra. Germán Sorchini Barrón	Dr. Rafael Hernández Magaña
Comité asesor permanente	Dr. Andrés Noé Torales Torales	Hidalgo
	Dr. Napoleón González Saldana	Dr. José Manuel Juárez Soto
	Dr. Luis Eguiza Salomón	Dr. Arturo Plascencia Hernández
Comité Editorial Nacional	Dr. Ismael F. Herrera Benavente	Dr. Carlos H. Castellanos González
	Dr. Raymunda Rodríguez Herrera	Dr. Antonio Luévanos Velázquez
Editor Responsable	Dr. Napoleón González Saldaña	Michoacán
Coordinación Editorial	Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez	Dr. José Luis Calderón Rodríguez
Publicidad y ventas	Lic. Graciela González Casañas	Dra. Juanita del C. Chacón Sánchez
	Tel.: 8589-8527 al 32	Morelos
	E-mail: graciela@medigraphic.com	Dr. Ángel C. Martínez Ramírez
Dirección Científica	Dr. Napoleón González Saldaña	Nayarit
	Dr. Marte Hernández Porras	Dr. Francisco Matías Soria Saavedra
Nuevo León		Puebla
		Dr. Andrés Noé Torales Torales
		Dr. Humberto Acosta Sánchez
Querétaro		Querétaro
		Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma
San Luis Potosí		Dr. Armando Rentería Cárdenas
		Dr. Ismael F. Herrera Benavente
Tabasco		Dr. Ulises Reyes Gómez
		Dr. Antonio Osuna Huerta
Veracruz		Veracruz
		Dr. José Carlos Pérez Escobedo
		Dr. Manuel Ybarra Muñiz
Yucatán		Yucatán
		Dr. Enrique Fuente Florencia
Zacatecas		Dr. Marco Antonio Macías Flores



**Revista Latinoamericana de
Infectología Pediátrica**

CONTENIDO / CONTENTS

Vol. 33 • Núm. 1 • Enero - Marzo 2020

Mensaje

- 3 Mensaje de año nuevo del Presidente de SLIPE**
New Year's message from the President of SLIPE
Pío López López

Editorial

- 4 ¿Cuáles son las medidas de prevención contra el Novel Coronavirus (COVID-19)?**
Which are the prevention measures against Novel Coronavirus (COVID-19)?
Hilda G Hernández Orozco, Martha S Ramiro Mendoza, Roxana Trejo González

Sociedad Española de Infectología Pediátrica SEIP

- 7 Documento de posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría-Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el tratamiento de las infecciones por bacterias multirresistentes**
Position statement of the Spanish Association of Pediatrics-Spanish Society of Pediatric Infectology on the treatment of multidrug-resistant bacterial infections
David Aguilera-Alonso, Luis Escosa-García, Walter Alfredo Goycochea-Valdivia, Pere Soler-Palacín, Jesús Saavedra-Lozano, Carlos Rodrigo, Emilia Cercenado, José Tomás Ramos, Fernando Baquero-Artigao

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE

- 19 Influenza: datos de interés**
Influenza: interesting data
Enrique Gutiérrez, Iván Felipe Gutiérrez, José Alejandro Mojica, Cristina Mariño, Pío López

Highlights

- 28 Ingreso de alimentos al hospital: un problema que nos compete a todos**
Admission of food to the hospital: a problem that concerns us all
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

Artículo original

- 32 Medicamentos versátiles: buscando balas mágicas**
Versatile drugs: searching for magic bullets
Luis Adrián Rosales-Hernández, Francisco Eduardo Rivas-Larrauri, Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada

Artículo de revisión

- 44 Linfadenopatía cervical en pediatría**
Cervical lymphadenopathy in pediatrics
José Luis Castañeda Narváez, Manuel Eugenio Narro Flores, Sofía Fortes Gutiérrez

Caso clínico

- 49 Mucormicosis «rinoorbitaria» en niños con inmunosupresión.**
Serie de tres casos y revisión de la literatura
«Rhinoorbital» mucormycosis in children with immunosuppression.
Series of 3 cases and review of the literature
Gabriela Estefanía Valdés de la Torre, María Elena Martínez Bustamante, Alfredo Raúl Rodolfo Morayta Ramírez Corona



www.medigraphic.com/infectologiapediatrica

MENSAJE

doi: 10.35366/92379

Mensaje de año nuevo del Presidente de SLIPE

New Year's message from the President of SLIPE

Saludo de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE).

Hola a todos. En este primer número de la revista, la junta directiva de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) desea hacerles llegar un saludo cordial, esperando que los éxitos personales y profesionales los acompañen en todo momento.

En América Latina contamos con profesionales en el área de la Infectología Pediátrica con altas cualidades académicas e investigativas, que día a día están trabajando en pro de la ciencia, la docencia, la academia y la actualización en las diferentes ramas de la especialidad. Este grupo de personas está comprometido a aportar su esfuerzo, integrando diferentes comités científicos, que nos brindarán conocimientos frescos y nos permitirán en un futuro hablar un mismo lenguaje en el área de Infectología Pediátrica.

Están todos invitados a contribuir en lo que consideren necesario para que SLIPE sea una sociedad actualizada, que funcione como referencia y asesore a nuestras autoridades de salud en problemas infecciosos comunes en América Latina, y que sirva de integración entre todos sus miembros para mantener los lazos de amistad, que nos han unido por tanto tiempo.

Gracias

Pío López López
Presidente de la Sociedad
Latinoamericana de Infectología
Pediátrica (SLIPE).

www.medigraphic.org.mx



<https://dx.doi.org/10.35366/92379>



EDITORIAL

doi: 10.35366/92380

¿Cuáles son las medidas de prevención contra el Novel Coronavirus (COVID-19)?

Which are the prevention measures against Novel Coronavirus (COVID-19)?

Hilda G Hernández Orozco,* Martha S Ramiro Mendoza,‡ Roxana Trejo González§

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

† Servicio de Epidemiología, Instituto Nacional de Pediatría.

§ Gerente de Epidemiología y Control de Infecciones *The American British Cowdray, Medical Center*, IAP.

La herramienta más poderosa de prevención es la información, al igual que compartirla de manera correcta y responsable para que todos conozcan el riesgo y las medidas de seguridad a llevar a cabo; por ello, como personal de salud, estamos obligados a ser los voceros de esta información para que se difunda responsablemente por otros, por ejemplo, los medios de comunicación. Saber que las autoridades de salud de China conocen perfectamente lo que está sucediendo en el brote y su excelente sistema de vigilancia, nos hace reflexionar sobre la importancia de tener un sistema de vigilancia eficiente (no sólo para los virus sino también para otros microorganismos, incluyendo los multidrogorresistentes) para la notificación de enfermedades emergentes y brotes a nivel nacional con una adecuada retroalimentación. Es importante que las autoridades ejerzan su liderazgo al conocer perfectamente esta información y apoyen la gestión de recursos, para que los programas de prevención se realicen en cada institución de salud en forma apropiada, buscando esa cultura de seguridad de cada uno de los que trabajamos en las instituciones de salud para hacer frente a estas emergencias.

Ahora, se sabe que el primer caso de neumonía por COVID-19 ocurrió en Wuhan, China, en 2019. La revisión de 425 casos en la revista *The New England Journal of Medicine* mostró que los casos

se presentaban en pacientes con una media de edad de 59 años; 56% eran masculinos y la asociación epidemiológica era el mercado de animales vivos y mariscos. El periodo de incubación promedio es de cinco días, con un rango entre cuatro y 14 días, así como una transmisión de humano a humano, estimando que el R₀ (velocidad con que una enfermedad puede propagarse) es de 2.2 a 3.7. El contagio es a través de gotas o estrecho contacto con personas u objetos contaminados con el virus. No se presentaron casos en menores de 15 años, por lo que se deduce que eran asintomáticos o con sintomatología leve; sin embargo, sí se presentaron casos en personal de salud.¹

¿Por qué se detectaron estos casos? Porque existía una estrategia de vigilancia para «neumonía de origen desconocido» establecida en 2003 para el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés). ¿Los criterios para ello? Pacientes con fiebre > 38 °C, evidencia de neumonía en la radiografía sin identificar la etiología, cuenta leucocitaria baja o normal y no mejoría después de tres a cinco días de tratamiento antimicrobiano.² Al detectar el COVID-19 se agregó como definición de caso el que hubieran estado en Wuhan o China 14 días previos o que fueran contacto de un caso sospechoso o confirmado. El caso confirmado tiene una prueba positiva para COVID-19 por RT-PCR.³⁻⁵ Actualmente, la definición de caso sólo incluye pacientes que presentan enfermedad respiratoria aguda o grave, y que cuenten con antecedentes de 14 días previos de viaje a países con transmisión local comunitaria de COVID-19: China, Corea del Sur, Japón, Italia, Irán y Singapur o estar en

Financiamiento: Ninguno.
Conflictos de intereses: Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/92380>



contacto con un caso confirmado o en investigación de COVID-19.

Derivado de la evaluación constante del comportamiento del brote, el 30 de enero de 2020, el Comité de Emergencias convocado por el Director General de la OMS en virtud del Reglamento Sanitario Internacional (RSI [2005]) se reunió y declaró al evento de COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII), y recomendó a todos los países estar preparados para adoptar medidas de contención, tales como la vigilancia activa, la detección temprana, el aislamiento y el manejo de los casos, el seguimiento de contactos y la prevención de la propagación del COVID-19.⁶

La medida inicial de prevención será una vigilancia epidemiológica estrecha y realizar las estrategias de acción oportuna si se presentara un caso. Por otro lado, se conocen ampliamente las medidas de prevención; primero pensemos en las dos vías de ingreso de los pacientes por urgencias o consulta, así que son los sitios para aplicar las siguientes medidas:

1. Un *triage* que permita reconocer los supuestos casos rápidamente. Este *triage* incluye la capacitación del personal y público para conocer los datos clínicos de sospecha: infección respiratoria aguda sin otra etiología, fiebre, tos y necesidad de internamiento en el hospital, con el antecedente de viaje a China o países con trasmisión interna 14 días previos, o contacto con un caso probable o confirmado de COVID-19.

2. Aplicar las precauciones estándar a todos los pacientes, recordemos la regla universal, el equipo protector se usará de acuerdo al procedimiento de atención al paciente que realicemos y la más simple e importante es la higiene de manos con solución alcoholada o con agua y jabón en los cinco momentos básicos con la frecuencia requerida, según el riesgo de exposición, especialmente después del contacto con secreciones; así como el uso de la etiqueta tos –mascarilla quirúrgica, cubrir boca y nariz al estornudar o toser con la parte interna del codo o un pañuelo, eliminar el pañuelo desechable después de su uso y, por supuesto, realizar higiene de manos–. La separación entre las camas de al menos un metro de distancia disminuye el riesgo de trasmisión. Debemos realizar todos los procedimientos con técnica aséptica, llevar a cabo la limpieza, desinfección y esterilización del material y equipo utilizado en la atención del paciente.

3. Implementar precauciones basadas en la trasmisión o específicas de aislamiento por gotas

y contacto para los pacientes probablemente infectados o casos confirmados; el tiempo por ahora es hasta tener dos resultados negativos o hasta que no haya más casos, aun cuando se hayan controlado los síntomas, ya que se discute la posible trasmisión en personas asintomáticas; tal vez esto cambie de acuerdo con el avance del conocimiento del COVID-19. Además, debe colocarse carteles para que se sigan medidas de prevención (toda persona con infección respiratoria usa mascarilla quirúrgica y realiza higiene de manos frecuente), y tratar de tener espacio para separarlas de otros pacientes. Idealmente, debemos tener cuartos individuales de aislamiento o al menos colocar a todos los sospechosos o confirmados en ambientes comunes separados de otros pacientes. Realizar estudios radiográficos con equipos portátiles o si se requiere enviar al área, se avisará a ésta para que se tomen las medidas adecuadas y después de la atención del paciente se realice la limpieza del lugar y del equipo utilizado. Como pueden ver, son las medidas que estamos llevando todos los hospitales en esta temporada de influenza, así que eso debería darnos la seguridad de que el riesgo puede ser controlado, ya que se actúa de manera adecuada en los hospitales actualmente.

En los casos de COVID-19 sería ideal tener un equipo médico y de enfermería asignado para la atención de éstos y, como siempre, se recomienda restringir el personal y visitantes para estos pacientes al mínimo necesario. Además, usar *goggles* o careta para evitar la contaminación de mucosas, bata de manga larga, guantes y mascarilla quirúrgica, debiendo cambiar este equipo entre paciente y paciente.

Idealmente, debemos usar un baumanómetro, estetoscopio, termómetro, etcétera para cada paciente con sospecha o caso confirmado de COVID-19; sin embargo, si es necesario usarlo con otro paciente se debe desinfectar con alcohol al 70%.

Como nos enfrentamos a un nuevo virus del cual aún no se conoce un tratamiento antiviral efectivo o vacuna, se recomienda que se use mascarilla N95 cuando se realice intubación, broncoscopia, traqueostomía, resucitación cardiopulmonar del paciente e, incluso, la toma de muestras si existe el riesgo de generar aerosoles; siguiendo las normas de uso de mascarilla N95, así como realizar estos procedimientos en áreas con 12 intercambios de aire por hora.

4. Implementar las medidas administrativas necesarias para tener recursos y lineamientos. En esto se incluiría el mantener informados a los

trabajadores de salud de los lineamientos implementados en el hospital, el equipo de respuesta tendrá los enlaces externos necesarios para obtener todo lo que se requiera. El enlace con el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE) en México o su laboratorio de referencia en su país que realizará el diagnóstico o será el encargado de tener el enlace con el laboratorio internacional que lo realice. Se debe tener el equipo necesario para la toma y transporte de las muestras, llevando a cabo las medidas de bioseguridad; en este caso, se usará triple embalaje para la muestra que debe estar perfectamente identificada. El administrativo debe conocer que necesitará gestionar recursos extraordinarios, por ejemplo: mascarillas quirúrgicas y solución alcoholada en un momento dado, por lo que debe planificar las estrategias para ello, el equipo de respuesta planeará la implementación de áreas temporales para la colocación de pacientes, como evitar áreas sobre pobladas, principalmente en Urgencias, por lo que se requerirá aumentar el personal médico y de enfermería, lo que conlleva el apoyo de autoridades y administrativos.

El hospital debe implementar un sistema de vigilancia que permita la información oportuna, sistemática y verídica intra institucional y extrahospitalaria, por lo que se requiere el apoyo del Servicio de Sistemas, administrativo que provea del equipo y mecanismos adecuados y la experiencia del Servicio de Epidemiología.

5. Usar los controles de ingeniería y ambientales necesarios incluye la planeación de áreas en las que se atenderá a los casos sospechosos (sitios de aislamiento), esto puede ser difícil por la infraestructura del hospital, pero debe decidirse cómo implementar un área adecuada para colocar a los pacientes en cohorte o dar las indicaciones de separarlos en áreas de espera, así como direccionar el transporte del paciente ambulatorio o intrahospitalario para minimizar los riesgos a otros. Se debe mantener las áreas con una ventilación y filtros adecuados, al igual que la limpieza de ductos y rejillas. La limpieza y desinfección hospitalaria con la técnica de tres recipientes agua y jabón, agua para enjuague y solución clorada a 1,000 ppm para la desinfección es suficiente y efectiva; el manejo de ropa y la eliminación de desechos de acuerdo a nuestras normas establecidas que llevamos a cabo rutinariamente con los pacientes infectocontagiosos.

Hasta el 03 de marzo tenemos 90,870 casos de COVID-19 confirmados, de los cuales 10,566 se

presentaron en 72 países fuera de China y los expertos comentan que los tres primeros donde se documentó la trasmisión clara de humano a humano fue en Alemania, Vietnam y Japón, lo que alerta a un posible aumento en el riesgo de transmisión del coronavirus por ahora en esos países. Los viajes internacionales son el riesgo inminente para todos, así como el pensar que a nosotros no nos pasará, la falta de información o la falta de conciencia al no tener precaución o no notificar para evitar problemas personales. Todo esto ocasiona que el riesgo exista para todas las personas y países. La OMS reportó un caso confirmado de un ciudadano chino que estuvo visitando nuestra hermosa Ciudad de México y el desconocimiento de todas las personas que tuvieron contacto con él, por lo que se iniciaron medidas siguiendo la ruta que él recuerda por supuesto. Así mismo, actualmente existen cinco casos confirmados en México.

CONCLUSIÓN

Hasta que suceden estas emergencias es cuando recordamos que el riesgo existe y ponemos atención en las medidas que deberíamos hacer cotidianamente y que olvidamos involuntariamente por la carga de trabajo o al darle prioridad a las actividades directas de atención del paciente, sin pensar que las medidas de prevención son parte fundamental de esta atención hacia el paciente. En primer plano la seguridad es para todos.

REFERENCIAS

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Jan 29. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
2. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (COVID19) infection is suspected Interim guidance WHO/2019-COVID19/IPC/v2020.2
3. SSA, DGE Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de enfermedad por 2019-COVID19.
4. UIES. Aviso epidemiológico CONAVE/04/2020/2019-COVID 27/02/2020.
5. UIES. Comunicado técnico diario nuevo coronavirus en el mundo (2019-COVID19) 25/02/2019.
6. Emergencia 2019-COVID19 Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-new-coronavirus-\(2019-COVID19\)](https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-new-coronavirus-(2019-COVID19)).

Documento de posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría-Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el tratamiento de las infecciones por bacterias multirresistentes

Position statement of the Spanish Association of Pediatrics-Spanish Society of
Pediatric Infectology on the treatment of multidrug-resistant bacterial infections

David Aguilera-Alonso,* Luis Escosa-García,‡ Walter Alfredo Goycochea-Valdivia,§
Pere Soler-Palacín,|| Jesús Saavedra-Lozano,*¶ Carlos Rodrigo,**
Emilia Cercenado,††,§§ José Tomás Ramos,§§ Fernando Baquero-Artigao‡

* Sección de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Instituto de Investigación Sanitaria,
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

† Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Patología Tropical, Hospital La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

§ Servicio de Inmunología, Reumatología e Infectología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

|| Unidad de Patología Infecciosa i Immunodeficiencias de Pediatría, Hospital Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

¶ Universidad Complutense de Madrid, España.

** Servicio de Pediatría, Hospital Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

†† Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España. CIBERES, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, CB06/06/0058, Madrid, España.

§§ Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

RESUMEN

En los últimos años se ha evidenciado un incremento en la incidencia de infecciones por bacterias multirresistentes. Las principales amenazas son los bacilos gramnegativos productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), AmpC o carbapenemas, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina. Para hacer frente a este problema es fundamental establecer programas de optimización en el uso de antimicrobianos (PROA) específicos para pediatría, realizar una vigilancia epidemiológica activa y desarrollar una adecuada política de control de infecciones. Su abordaje terapéutico es, a menudo, complejo y multidisciplinar, precisando frecuentemente el uso de antibióticos con menor experiencia. En este documento de posicionamiento, elaborado por la Asociación Española de Pediatría y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, se revisa la epidemiología y el tratamiento de estas infecciones siguiendo la mejor evidencia disponible.

Palabras clave: Carbapenemas, multidrogorresistencia, infecciones, tratamiento, β eta lactamasa de espectro extendido.

ABSTRACT

Recent years have seen an increase in the incidence of infections by multi-drug resistant bacteria. The main threats are the Gram-negative bacilli that produce β -spread-spectrum lactamases (BLEE), AmpC or carbapenemases, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. To address this problem, it is essential to establish antimicrobial use optimization programs (AOP) specific to pediatrics, conduct active epidemiological surveillance and develop an appropriate infection control policy. Its therapeutic approach is often complex and multidisciplinary, often requiring the use of less experienced antibiotics. This position paper, prepared by the Spanish Association of Pediatrics and the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases, reviews the epidemiology and treatment of these infections according to the best available evidence.

Keywords: Carbapenemas, multi-drug resistant, infections, treatment, extended-spectrum β eta lactamases.

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/92381>



INTRODUCCIÓN

La resistencia a antimicrobianos supone, actualmente, uno de los principales problemas de salud pública.¹ La prevalencia de bacterias multirresistentes (BMR) se ha incrementado en las últimas décadas de forma significativa.

El tratamiento de las infecciones por BMR puede implicar también la utilización de antibióticos con menor experiencia. La mayoría de la evidencia actual procede de estudios observacionales realizados en adultos,^{2,3} y muy frecuentemente nos encontramos con la necesidad de recurrir al uso *off-label* de los escasos antimicrobianos disponibles.

El tratamiento debe individualizarse según la gravedad, las características del paciente, el foco de la infección y el patrón de sensibilidad de las bacterias aisladas. Además del tratamiento antimicrobiano, son prioritarios el tratamiento de soporte y el control del foco, siempre que sea posible. En las *Tablas 1 y 2* se muestran las dosis de los principales antibióticos utilizados en las infecciones por BMR. La duración del tratamiento antibiótico ha de ajustarse a la máxima evidencia disponible.⁴

INFECCIONES POR COCOS GRAMPOSITIVOS

Staphylococcus aureus resistente a meticilina

El principal mecanismo de resistencia es la adquisición de una nueva proteína de unión a la penicilina, denominada PBP2a, que está codificada por el gen *mecA*,⁵ la cual ocasiona resistencia a la mayoría de β-lactámicos, con la excepción de las nuevas cefalosporinas (ceftarolina y ceftobiprol).

Epidemiología

Actualmente, estas cepas suponen entre 5-10% de las infecciones por *S. aureus* en niños en España, llegando a ser de 25% en el caso de neumonías adquiridas en la comunidad (NAC).⁶ La mayoría de los casos comunicados son infecciones de piel y partes blandas (IPPB), seguidas de neumonías y bacteriemias.

Aunque en otros países europeos su prevalencia ha disminuido progresivamente en los últimos años, en España se mantiene estable, situándose en torno a 12% los aislamientos en hemocultivo en niños, según los datos del Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC).

Tratamiento

El adecuado control del foco debe considerarse el primer escalón y una prioridad absoluta para un tratamiento eficaz (*Tabla 3*). En caso de bacteriemia persistente a pesar de un tratamiento correcto, debe realizarse una búsqueda activa de focos a distancia.

Los glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) se han posicionado como los antibióticos de referencia para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). Sin embargo, su alta unión a proteínas plasmáticas limita su difusión a tejidos. Por ello, es fundamental la monitorización de las concentraciones plasmáticas con el fin de garantizar valores adecuados para el tratamiento de infecciones graves.

Entre las opciones disponibles, la clindamicina y el linezolid inhiben la síntesis de toxinas, por lo que su uso en monoterapia o combinado con otros antibióticos puede ser útil en el caso de infecciones por cepas productoras de toxinas. El linezolid presenta muy buena difusión a tejidos y permite realizar terapia secuencial de vía intravenosa a oral, aunque puede presentar toxicidad hematológica y neurológica en tratamientos prolongados.

La rifampicina presenta una excelente actividad frente al *biofilm*, siendo recomendable asociarlo al tratamiento antibiótico de elección en el caso de infecciones por *S. aureus* relacionadas con material protésico.⁷ El cotrimoxazol mantiene en la actualidad actividad frente a la mayoría de aislamientos de SARM, siendo una buena opción en infecciones leves o moderadas.

En bacteriemia o endocarditis por SARM con una concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina ≥ 1.5 mg/L, una buena opción es la daptomicina. Este antibiótico es bactericida, está aprobado en niños mayores de un año y se administra en una sola dosis diaria. Como aspectos negativos, destaca su inactivación por el surfactante pulmonar.

La ceftarolina es una cefalosporina de quinta generación aprobada desde el nacimiento para el tratamiento de IPPB y NAC, con excelente perfil de seguridad y buena actividad frente a SARM,⁸ aunque la experiencia en niños es aún limitada.

Enterococcus spp.

Los microorganismos del género *Enterococcus* se caracterizan por presentar resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos, incluyendo casi todas

Tabla 1: Dosis de los principales antibióticos utilizados en pediatría para el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos resistentes.

Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica (1)	Comentarios
Ampicilina (IV)	≥ 1 m: 100-200 mg/kg/día c/6 horas (dosis máx.: 12 g/día) < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	En el caso de infecciones graves (p. ej., meningitis o endocarditis): 300-400 mg/kg/día c/4-6 horas (dosis máx.: 12 g/día)	Valorar el uso de la dosis más alta c/4h (máx.: 24 g/día) en infecciones por <i>Enterococcus spp.</i> con CMI 16-64 mg/L sin producción de β-lactamasas
Vancomicina (IV)	≥ 1 m: 45 mg/kg/día c/6-8 horas (dosis máx. inicial: 4 g/día) < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	Utilizar 15 mg/kg/dosis/6 hrs (dosis máx. inicial: 4 g/día) en bacteriemia, meningitis, IOA, o <i>S. aureus</i> con CMI de vancomicina > 1 mg/L. Se puede administrar en perfusión continua en el caso de infecciones graves	Concentración plasmática objetivo: valle >10 µg/mL. En el caso de infecciones graves o <i>S. aureus</i> con CMI de vancomicina > 1 mg/L: 15-20 µg/mL Concentraciones plasmáticas objetivo en perfusión continua: 20-25 µg/mL
Teicoplanina (IV)	≥ 2 m: 10 mg/kg/dosis c/12 horas (3 dosis) y luego c/24 horas < 2 m: dosis de carga de 16 mg/kg el primer día seguido de 8 mg/kg/24 horas Máx.: 400 mg/dosis	Considerar 12 mg/kg/dosis en infecciones graves, bacteriemia o endocarditis (máx.: 800 mg/dosis)	Escasa penetración en LCR Considerar alternativas en casos con concentraciones plasmáticas impredecibles (p.ej., hipalbuminemia grave o insuficiencia renal crónica)
Ceftarolina (IV)	Infusión IV en 1 hora: > 33 kg: 600 mg/12 horas > 2 a: 12 mg/kg/8 horas (máx.: 400 mg/8 horas) 2 m-2 a: 8 mg/kg/8 horas < 2 m: 6 mg/kg/8 horas > 12 a: 600 mg/12 horas ≤ 12 a: 10 mg/kg/8 horas (máx.: 600 mg/dosis)	En niños ≥ 6 años con FQ y exacerbación respiratoria considerar 15 mg/kg/8h (máx.: 600 mg/dosis)	Aprobado para IPPB y NAC
Linezolid (IV o VO)			Aprobado para IPPB y NAC. Uso off-label en edad pediátrica en Europa
Daptomicina (IV)	> 11 a: 5 mg/kg/24 horas 7-11 a: 7 mg/kg/24 horas 1-6 a: 10 mg/kg/24 horas	Considerar dosis mayores en infecciones graves, bacteriemia y endocarditis: > 11 a: 8-10 mg/kg/24 horas 7-11 a: 9 mg/kg/24 horas 1-6 a: 12 mg/kg/24 horas	No utilizar en infecciones pulmonares debido a su inactivación por el surfactante pulmonar La dosis máx. no ha sido establecida Aprobado en ≥ 12 m para IPPB y endocarditis/bacteriemia por <i>S. aureus</i> . Se desaconseja su uso en < 12 m, salvo falta de otras alternativas disponibles
Cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoaxazol) (IV o VO)	Trimetoprima 8-15 mg/kg/día c/8-12 horas (VO) o c/6-12 horas (IV) Máx.: trimetoprima 320 mg/6 horas	En el caso de infecciones osteoarticulares considerar la dosis más elevadas	Evitar en el tratamiento inicial de infecciones graves
Clindamicina (IV o VO)	≥ 1 m: 30-40 mg/kg/día c/6-8 horas < 1 m: 15-20 mg/kg/día c/6-8 horas Máx.: VO 1.8 g/día; IV 2.7 g/día	En el caso de infecciones moderadas-graves utilizar las dosis más altas	En el caso de resistencia <i>in vitro</i> a la eritromicina, se recomienda la realización del «D test» para descartar resistencia inducible a la clindamicina, que desaconsejaría su uso en casos positivos

CMI = concentración mínima inhibitoria; EG = edad gestacional, EMA = European Medicines Agency; EPN = edad postnatal; FQ = fibrosis quística; IV = intravenoso; LCR = líquido cefalorraquídeo, RC = resistente a carbapenems; UI = unidades internacionales; VO = vía oral.

(1) La dosis específica en muchas ocasiones es off-label, por lo que conviene su uso con precaución.

Tabla 2: Dosis de los principales antibióticos utilizados en pediatría para el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos resistentes.

Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica (1)	Comentarios
Meropenem (IV)	≥ 1 m: 20 mg/kg/8 horas (máx.: 2 g/dosis) ≤ 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	En meningitis: 40 mg/kg/8 horas En infecciones por BGN RC (CMI meropenem ≤ 8 mg/L): 40 mg/kg/8 horas en perfusión de 3 horas	Disminuye la concentración plasmática de ácido valproico (2)
Imipenem (imipenem-cilastina) (IV)	≥ 3 m: 15-25 mg/kg/6 horas < 3 m y ≥ 1.5 kg de peso, edad: 1-3 m: 25 mg/kg/6 horas < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN Máx.: 4 g/día	Utilizar la dosis más elevada en infecciones graves y/o por <i>P. aeruginosa</i>	No utilizar en infecciones del SNC. Disminuye la concentración plasmática de ácido valproico (2). <i>Off-label</i> en <12 meses de edad
Ertapenem (IV)	> 12 a: 1 g/24 horas 3 m-12 a: 15 mg/kg/12 horas (máx.: 500 mg/dosis)	Considerar 2 g/día y administración c/12 horas en > 12 años en el tratamiento combinado de BGN RC	Disminuye la concentración plasmática de ácido valproico (2) No tiene actividad frente a <i>P. aeruginosa</i> Utilizar en infecciones por BGN RC sólo en aislamientos panresistentes en combinación con meropenem (escasa experiencia)
Gentamicina (IV)	≥ 1 m: 5-7.5 mg/kg/24 horas < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	Considerar 7.5-10 mg/kg/24 horas en pacientes con shock, infecciones pulmonares y fibrosis quística	Concentración plasmática objetivo: pico 6-12 µg/mL, valle < 2 µg/mL
Amikacina (IV)	≥ 1 m: 15-22 mg/kg/24 horas < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	Considerar 22-30 mg/kg/día en pacientes con shock, infecciones pulmonares y fibrosis quística	Concentración plasmática objetivo: pico 20-35 µg/mL, valle < 5 µg/mL
Colistina (colistimeta- to de sodio) (3) (IV)	75,000-150,000 UI/kg/día c/8-12 horas (máx.: 10,800,000 UI/día)	Considerar 150,000-250,000 UI/kg/día en pacientes con shock, infecciones pulmonares, ITU grave y fibrosis quística	Se recomienda una dosis de carga de 75,000-150,000 UI/kg en pacientes críticamente graves
Tigeciclina (IV)	≥ 12 a: 50 mg/12 horas 8-11 a: 1,2 mg/kg/12 horas (máx. 50 mg/12 horas)	Considerar dosis de carga y dosis mayores en infecciones pulmonares, ITU grave, bacteriemias o shock: ≥ 12 a: 100-200 mg dosis de carga y después 100 mg/12 horas 8-11 a: 2-3 mg/kg dosis de carga (máx.: 200 mg) y después 2 mg/kg/12h (máx.: 100 mg/12 horas)	Limitado a niños ≥ 8 años con infecciones por bacterias multirresistentes sin otras opciones terapéuticas Evitar su uso en bacteriemia o neumonía, salvo falta de alternativas
Fosfomicina (IV)	> 12 a (> 40 kg): 12-24 g/día c/6-8 horas 1-12 a (10-40 kg): 200-400 mg/kg/día c/6-8 horas 1-12 m (≤ 10 kg): 200-300 mg/kg/día c/8 horas < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN Máx.: 8 g/dosis; 24 g/día	Considerar la dosis más alta en infecciones graves, especialmente en las causadas por microorganismos con sensibilidad moderada	Monitorizar sodio sérico y balance hídrico debido al aporte elevado de sodio (330 mg por cada gramo de fosfomicina)
Aztreonam (IV)	≥ 1 m: 120-150 mg/kg/día c/8 horas (máx.: 8 g/día) < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN		No utilizar en monoterapia en infecciones por patógenos productores de AmpC o BLEE

Continúa la Tabla 2: Dosis de los principales antibióticos utilizados en pediatría para el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos resistentes.

Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica (1)	Comentarios
Piperacilina-tazobactam (IV)	> 12 a y/o ≥ 40 kg: piperacilina 2-4 g/dosis c/6-8 horas 1 m-12 a y/o < 40 kg: piperacilina 350-400 mg/kg/día c/6-8 horas < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN Máx.: 16 g/día de piperacilina	Considerar la dosis más alta y administración c/6h en infecciones graves o con inóculo alto, valorando perfusión extendida en 4 horas	En el tratamiento de infecciones por enterobacteriales productores de BLEE con sensibilidad <i>in vitro</i> documentada administrar la dosis más alta c/6 horas en perfusión extendida en 4 horas
Cefepima (IV)	≥ 2 m: 50 mg/kg/dosis c/8 horas (máx.: 2,000 mg/dosis) < 2 m (<i>off-label</i>): consultar dosis según peso, EG y EPN	Considerar perfusión extendida en 4 horas en infecciones graves o con inóculo alto	Aprobado en ≥ 2 meses
Ceftazidima-avibactam (IV)	Perfusión IV en 2 horas: 6 m-18 a: < 40 kg: 50 mg/kg de ceftazidima c/8 horas; ≥ 40 kg: 2 g de ceftazidima c/8 horas 3-6 m: 40 mg/kg de ceftazidima c/8 horas Máx.: 2 g de ceftazidima c/8 horas	Considerar perfusión en 3 horas en infecciones graves.	Actualmente aprobado por la FDA en > 3 meses. No aprobado por la EMA en < 18 años
Ceftolozano-tazobactam (IV)	Perfusión IV en 1 hora: < 18 a: 20 mg/kg de ceftolozano c/8 h (máx. 1 g de ceftolozano c/8 horas)	Considerar aumentar la dosis en infecciones pulmonares graves: 40 mg/kg de ceftolozano c/8 horas (máx. 2 g de ceftolozano c/8 horas)	Actualmente no aprobado en < 18 años. Dosis procedente de ensayos clínicos de fase I y II en niños

BGN = bacilos gramnegativos; BLEE = β-lactamasas de espectro extendido; CMI = concentración mínima inhibitoria; EG = edad gestacional; EMA = European Medicines Agency; EPN = edad postnatal; FDA = Food and Drug Administration; ITU = infección del tracto urinario; IV = intravenoso; RC = resistente a carbapenems; UI = unidades internacionales; SNC = sistema nervioso central.

ITU grave: asocia sepsis, shock séptico u otras complicaciones (p.ej., absceso renal).

(1) La dosis específica en muchas ocasiones es *off-label*, por lo que conviene su uso con precaución.

(2) Considerar cambio de fármaco antiepileptico o alternativas a los carbapenems, según la gravedad y foco de la infección, y las características de la epilepsia.

(3) La conversión de colistina es la siguiente: 1,000,000 UI de colistimeta de sodio (CMS) = 80 mg de CMS = 30 mg de actividad de colistina base (ACB).

las cefalosporinas, lo que conlleva dificultades en su tratamiento. Además, también pueden adquirir resistencias (p.ej., a ampicilina y a vancomicina),⁹ disminuyendo todavía más las opciones terapéuticas.

E. faecalis es el microorganismo más frecuente y es casi uniformemente sensible a las aminopenicilinas, la ampicilina es el tratamiento de elección. *E. faecium* es el segundo en frecuencia y suele ser resistente a la ampicilina y sensible a la vancomicina.

Otro aspecto relevante de *Enterococcus spp.* es su resistencia intrínseca de bajo nivel a los aminoglucósidos por un transporte deficiente al interior de la bacteria. Sin embargo, cuando se asocian con otro antibiótico que actúa en la pared celular (p.ej., un β-lactámico o un glucopéptido), se produce un incremento de la penetración del aminoglucósido en el microorganismo,

resultando en un efecto sinérgico bactericida, necesario para el tratamiento de infecciones graves (p.ej., endocarditis, meningitis y bacteriemia). *Enterococcus spp.* puede adquirir resistencia de alto nivel a aminoglucósidos, y en este caso no se produce sinergismo con glucopéptidos o β-lactámicos. Asimismo, se obtiene sinergismo bactericida con la asociación de ampicilina y ceftriaxona, pero solamente frente a *E. faecalis*.

Epidemiología

En aislamientos de *E. faecium* procedentes de hemocultivos en pacientes < 18 años en 2011-2012 en 12 países europeos, la prevalencia de resistencia a la vancomicina fue de 8.3%.¹⁰ No obstante, según los datos reportados por el ECDC, en los últimos años la

resistencia a la vancomicina en España en muestras invasivas procedentes de todos los grupos etarios ha sido de 0.1-0.3% para *E. faecalis* y de 1.8-2.5% para *E. faecium*, presentando una tendencia estable.

Tratamiento

Siempre que el aislamiento sea sensible a la ampicilina, será el tratamiento de elección (*Tabla 4*). La alternativa son los glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina). En el caso de infecciones graves, como endocarditis, meningitis o bacteriemia, se recomienda la combinación de dos antibióticos con el objetivo de alcanzar una sinergia bactericida.¹¹ Las combinaciones más empleadas son ampicilina junto con gentamicina o ceftriaxona en *E. faecalis* y vancomicina con gentamicina en *E. faecium*.

Cuando se administran combinaciones con aminoglucósidos hay que evaluar previamente *in vitro* si existe resistencia de alto nivel mediante la determinación de la CMI. En el caso de resistencia de alto nivel (CMI de gentamicina \geq 500 mg/L o de estreptomicina \geq 2,000 mg/L) habría que utilizar alternativas como ampicilina con ceftriaxona en el caso de *E. faecalis*. Cuando la cepa es resistente a la ampicilina y a los glucopéptidos, la daptomicina o el linezolid pueden ser una alternativa.

INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS

Enterobacteriales productores de β -lactamasas de espectro extendido

Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que tienen capacidad de hidrolizar y causar resistencia o sensibilidad disminuida a penicilinas, oximinocefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y cefepima) y a monobactámicos (aztreonam), pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni a carbapenems. Generalmente son inhibidas *in vitro* por varios inhibidores de las β -lactamasas (p.ej., ácido clavulánico, tazobactam o avibactam).

Las cepas productoras de BLEE por lo regular contienen otros genes que confieren resistencia a los aminoglucósidos (principalmente gentamicina y con menos frecuencia a amikacina), al cotrimoxazol o a las fluoroquinolonas.

Epidemiología

En los últimos años se ha evidenciado un incremento notable en la prevalencia de enterobacteriales productores de BLEE, tanto a nivel hospitalario como comunitario.¹² Entre los factores de riesgo asociados

Tabla 3: Tratamiento de las infecciones producidas por *S. aureus* resistente a meticilina.

Infección	Tratamiento de elección	Alternativa
IPPB (1)	Clindamicina (2) o cotrimoxazol	Linezolid, vancomicina, teicoplanina, ceftarolina o daptomicina
Neumonía (3)	Clindamicina (2), vancomicina o linezolid	Ceftarolina, teicoplanina o cotrimoxazol
Bacteriemia y endocarditis (4)(5)	Vancomicina o daptomicina	Teicoplanina, linezolid o ceftarolina
IOA (6)	Clindamicina o cotrimoxazol (2)	Vancomicina, linezolid o levofloxacino
SNC	Vancomicina (7)	Linezolid

IPPB = infecciones de piel y partes blandas; IOA = infección osteoarticular; SNC = sistema nervioso central. Considerar el orden de aparición en la tabla como el orden de elección.

(1) En el caso de IPPB graves priorizar linezolid o clindamicina.

(2) Cuando se indique tratamiento oral, no existe solución de clindamicina comercializada en algunos países, por lo que cotrimoxazol constituye una posible alternativa.

(3) En el caso de neumonía grave priorizar vancomicina + clindamicina o linezolid.

(4) En el caso de bacteriemia persistente: si tratamiento previo con vancomicina, cambiar a daptomicina. Si tratamiento con daptomicina, asociar ceftarolina o fosfomicina. En el caso de presencia de material protésico valorar asociar rifampicina. Se define bacteriemia persistente como la persistencia de hemocultivos positivos tras 72 horas o más del inicio de un tratamiento adecuado (incluyendo la retirada de catéter) o la aparición de tromboembolismos sépticos o metástasis a distancia tras 72 horas de antibioterapia.

(5) En el caso de endocarditis sobre válvula protésica se recomienda: (vancomicina o daptomicina) + rifampicina + gentamicina.

(6) En el caso de infecciones de prótesis osteoarticular con retención del material de osteosíntesis asociar la rifampicina. Algunos autores recomiendan iniciarla en una segunda fase dirigida al tratamiento del *biofilm*, tras siete días de tratamiento.⁷

(7) Asociar la rifampicina a la vancomicina en las infecciones con mantenimiento de material extraño (p.ej., válvula de derivación ventricular) y considerarlo en el resto de casos. La rifampicina disminuye la concentración plasmática de linezolid 30%, por lo que esta combinación no es recomendable.

Tabla 4: Tratamiento antimicrobiano de infecciones por *Enterococcus spp.*

Antibiótico principal	De elección (1)	Ampicilina (2)	
	Si R a ampicilina	Vancomicina o teicoplanina (3)	
Combinación	Si R a ampicilina y glucopéptidos	Daptomicina (4) o linezolid (5)	
	Infecciones leves	No precisa	
Infecciones graves (endocarditis, meninitis y bacteriemia)	Infecciones graves (endocarditis, meninitis y bacteriemia)	Ausencia de RAN a aminoglucósidos	Gentamicina (junto a ampicilina o vancomicina)
		RAN a aminoglucósidos	Si S a ampicilina Si R a ampicilina (6)
			Ampicilina + ceftriaxona (sólo para a <i>E. faecalis</i>) Daptomicina (4) + (ceftarolina, ampicilina (3) o fosfomicina), vancomicina + rifampicina o linezolid ± (fosfomicina o fluoroquinolonas)

S = sensible; R = resistente; RAN = resistencia de alto nivel (CMI ≥ 500 mg/L de gentamicina).
(1) Si infección urinaria: puede tratarse con amoxicilina, fosfomicina, nitrofurantoína o fluoroquinolonas.
(2) *E. faecium* suele ser resistente a la ampicilina, por lo que no se recomienda su uso de forma empírica frente a esta especie.
(3) En el caso de CMI de ampicilina ≤ 64 mg/L podría valorarse el tratamiento con dosis altas de ampicilina. Considerar tratamiento combinado en estos casos.
(4) La daptomicina, debido a su inactivación por el surfactante pulmonar, no se recomienda en el tratamiento de infecciones respiratorias. Además, presenta baja penetración en el sistema nervioso central. Utilizar dosis altas (*Tabla 1*) en infecciones graves.
(5) En el tratamiento de endocarditis actualmente existe mayor experiencia con daptomicina que con linezolid.
(6) La experiencia con las combinaciones propuestas es escasa, por lo que se recomienda siempre consultar con expertos.

a infecciones por bacterias productoras de BLEE destacan el ingreso hospitalario previo, cirugía o antibioterapia recientes, principalmente cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y carbapenems, y la presencia de patología crónica.¹³

Tratamiento

La elección del tratamiento antibiótico está basada en el foco y gravedad de la infección, y el estado inmunológico del paciente³ (*Tabla 5*). Tradicionalmente, los carbapenems han sido los antibióticos de elección en infecciones con este perfil de resistencia. Sin embargo, el incremento de la prevalencia de microorganismos resistentes a carbapenems ha remarcado la necesidad de definir antibióticos «ahorradores» de carbapenems que aseguren una efectividad similar sin favorecer la selección de cepas resistentes.

Aunque las bacterias productoras de BLEE presentan con frecuencia sensibilidad *in vitro* a la piperacilina-tazobactam, se han descrito fracasos terapéuticos, sobre todo en presencia de infecciones con un alto inóculo (p.ej., neumonía, abscesos no drenados, etcétera). Estudios observacionales han demostrado la eficacia de la piperacilina-tazobactam,

principalmente en infecciones con bajo inóculo, infecciones no graves y mediante la administración en perfusión extendida.³

El uso de otros antibióticos (p.ej., aminoglucósidos, cotrimoxazol, amoxicilina-clavulánico, fosfomicina, cefoxitina o fluoroquinolonas) puede ser una opción en el caso de ITU no grave, y como paso secuencial de vía intravenosa a vía oral tras el control inicial del foco infeccioso. En enterobacteriales productores de BLEE, el ertapenem también es una buena alternativa al meropenem en algunos casos, pues permite disminuir la presión antibiótica sobre *Pseudomonas aeruginosa*, además de las ventajas que conlleva su administración más espaciada.

Enterobacteriales productores de AmpC

Las β-lactamasas de tipo AmpC pueden ser cromosómicas (intrínsecas) o plasmídicas (adquiridas). *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii* complex, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii* y la especie recientemente denominada *Klebsiella aerogenes* (antes *Enterobacter aerogenes*) presentan constitutivamente el gen para la producción de AmpC, y confieren resistencia intrínseca a la ampicilina, a la amoxicilina-clavulánico y a las cefalosporinas

de primera y segunda generación, pero permanecen sensibles *in vitro* a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como a la piperacilina.

En el caso de la exposición a β -lactámicos, principalmente cefalosporinas y penicilinas, se puede producir desrepresión del gen e hiperproducción de la enzima, confiriendo el fenotipo característico AmpC con resistencia a todos los β -lactámicos (salvo cefepima, carbapenémicos y las combinaciones con los nuevos inhibidores de las β -lactamasas como ceftazidima-avibactam). *Enterobacter spp.* presenta el mayor riesgo de inducción de las AmpC.¹⁴

Tratamiento

En el caso de infecciones graves por microorganismos que producen AmpC, debido a la falta de evidencia suficiente, el uso de carbapenems resulta la opción más recomendable (*Tabla 6*).¹⁴ Cuando pueda utilizarse, el tratamiento dirigido con ertapenem podría ayudar a reducir la presión antibiótica frente a *P. aeruginosa*. Algunos β -lactámicos no carbapenems, como la cefepima o la piperacilina-tazobactam, se consideran inductores débiles, por lo que pueden ser una alternativa en algunas circunstancias mediante el uso de dosis alta y perfusión extendida.¹⁵ Se recomienda evitar el uso de piperacilina-tazobactam en infecciones con inóculo alto o con

aislamientos con CMI de piperacilina-tazobactam > 8 mg/L, y de cefepima en aislamientos con CMI de cefepima > 1 mg/L.¹⁶ La cefepima generalmente no se hidroliza por las AmpC, por lo que es una excelente opción. En el tratamiento de infecciones del tracto urinario (ITU) no graves podrían plantearse varias alternativas según la sensibilidad del aislamiento en el antibiograma (p.ej., aminoglucósidos, cotrimoxazol, fluoroquinolonas, etcétera).

Bacilos gramnegativos resistentes a carbapenems

Epidemiología

El desarrollo de resistencia a los carbapenems constituye uno de los escenarios más preocupantes dentro de las resistencias a antimicrobianos al perderse la actividad de uno de los grupos con mayor espectro. En el caso de los enterobacteriales, esta resistencia generalmente se debe a la producción de carbapenemas, mientras que en el caso de *P. aeruginosa* suele deberse a mecanismos no enzimáticos (p.ej., inactivación o represión de las porinas e hiperproducción de bombas de expulsión activa).

Estudios recientes realizados en Estados Unidos han demostrado un incremento en la prevalencia de infecciones por bacilos gramnegativos (BGN) RC en niños: de 0% en 1999-2000 a 0.47% en 2010-2011

Tabla 5: Tratamiento de las infecciones por enterobacteriales productores de β -lactamasas de espectro extendido.

Características de la infección	Antibióticos
ITU no grave (1)	Aminoglucósidos, cotrimoxazol, amoxicilina-clavulánico, fosfomicina, cefoxitina o fluoroquinolonas
Infecciones no graves (2)	Foco de inóculo bajo-intermedio (3)
Infecciones graves (sepsis grave o shock séptico) o inmunosupresión grave	Foco de inóculo alto (4) Meropenem o imipenem (7)

ITU = infecciones del tracto urinario.

(1) ITU no grave: no asocia sepsis, shock séptico ni otras complicaciones (p.ej., absceso renal).

(2) Considerar paso secuencial a vía oral, según el foco de la infección, tras objetivar mejoría clínica y analítica, con cualquiera de las opciones incluidas en el tratamiento de ITU no grave.

(3) Foco de inóculo bajo-intermedio: infección de catéter vascular con retirada del mismo, infecciones cutáneas (drenadas en el caso de presentar absceso), infecciones profundas (p.ej., intraabdominal) correctamente drenadas o ITUs.

(4) Foco de inóculo alto: neumonía, endocarditis, infecciones del sistema nervioso central e infecciones profundas inadecuadamente drenadas.

(5) Considerar su uso en el caso de CMI de piperacilina-tazobactam ≤ 8 mg/L.

(6) En el caso de neumonías, si CMI de piperacilina-tazobactam < 4 mg/L, podría utilizarse piperacilina-tazobactam siguiendo la indicación de un experto, con una estrecha vigilancia.

(7) Podría valorarse desescalar a piperacilina-tazobactam o ertapenem una vez controlada la infección.

Adaptada con permiso de Gutiérrez-Gutiérrez B.⁸

Tabla 6: Tratamiento de infecciones por microorganismos con producción constitutiva o adquirida de AmpC.

Características de la infección	Antibióticos	
ITU no grave (1)(2) Infecciones no graves (3)	Aminoglucósidos, cotrimoxazol, fosfomicina o fluoroquinolonas Foco de inóculo intermedio-bajo (5)(6) Foco de inóculo alto (5)(7)	Cefepima (4) o piperacilina-tazobactam Meropenem, imipenem, ertapenem o cefepima (4)(8)
Infecciones graves (sepsis grave o shock séptico) o inmunosupresión grave	Meropenem o imipenem (7)	

ITU = infección del tracto urinario.
(1) ITU no grave: no asocia sepsis, shock séptico ni otras complicaciones (p.ej., absceso renal).
(2) En el caso de ITU no grave por *Serratia spp.*, *Providencia spp.* o *Morganella morganii* podría tratarse con cefotaxima o ceftriaxona si se confirma la sensibilidad a éstos, con una estrecha vigilancia.
(3) Ver clasificación de foco de la infección según el inóculo en el pie de la Tabla 5.
(4) Utilizar únicamente en aislamientos con CMI de cefepime ≤ 1 mg/L. En infecciones con foco de inóculo intermedio o alto administrar cada ocho horas en perfusión extendida (en cuatro horas).
(5) Considerar paso secuencial a vía oral, según el foco de la infección, tras objetivar mejoría clínica y analítica, con cualquiera de las opciones incluidas en el tratamiento de ITU no grave.
(6) Podría utilizarse como alternativa fluoroquinolonas.
(7) Considerar desescalar a cefepima, piperacilina-tazobactam o fluoroquinolonas una vez controlada la infección. Consultar con experto previamente.
(8) Evitar cefepima en abscesos o infecciones profundas inadecuadamente drenados, endocarditis e infecciones del sistema nervioso central.

en el caso de enterobacteriales,¹⁷ y de 9.4% en 1999 a 20% en 2012 en *P. aeruginosa*.¹⁸

En la mayoría de los países, las infecciones por estas cepas suceden principalmente en población adulta. En niños se ha descrito mayoritariamente en relación con brotes hospitalarios, con la excepción de países con una alta prevalencia. Las infecciones por estos microorganismos presentan mayor mortalidad¹⁹ y comparten factores de riesgo similares a los observados en los BGN productores de BLEE.²⁰

Tratamiento

Actualmente, se recomienda tratamiento combinado con dos o más antibióticos activos frente al microorganismo aislado en la mayoría de los casos (*Figura 1*). El estudio INCREMENT, realizado en adultos, sugiere el uso de monoterapia en infecciones con menor riesgo de gravedad.²¹ Sin embargo, debido a múltiples aspectos, como las escalas utilizadas o el mayor desconocimiento sobre la farmacocinética/farmacodinamia de muchos antibióticos en niños, su extrapolación al paciente pediátrico resulta complicada. En la *Tabla 7* se presentan las posibles combinaciones según el foco de la infección. En infecciones no graves (por ejemplo, ITU sin criterios de gravedad) podría valorarse el uso de monoterapias.

El uso de pautas optimizadas de meropenem (a doble dosis en perfusión extendida) posibilita alcan-

zar los objetivos farmacodinámicos en el caso de aislamientos con una CMI de meropenem ≤ 8 mg/L,²² y ha demostrado una eficacia adecuada en estudios observacionales.^{23,24} Por ello, consideramos que es actualmente el tratamiento de elección en combinación con un segundo antibiótico activo *in vitro*.^{2,25} En el caso de aislamientos con CMI de meropenem > 8 mg/L, la alternativa de elección sería un β -lactámico activo basado en los resultados del antibiograma interpretado. En el caso de no disponer de alguno que preserve actividad frente al aislamiento, otras alternativas podrían ser colistina, aminoglucósidos, fosfomicina, fluoroquinolonas o tigeciclina.

Las nuevas combinaciones de β -lactámicos-inhibidores de las β -lactamasas (cefazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam) actualmente carecen de aprobación en edad pediátrica. Sin embargo, estudios en fase II han demostrado su seguridad y eficacia en niños, habiendo sido la ceftazidima-avibactam recientemente aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) en mayores de tres meses de edad. Por tanto, su uso *off-label* podría contemplarse en el caso de aislamientos con CMI de meropenem > 8 mg/L y demostrada sensibilidad al antibiótico, priorizándose su uso en el caso de infecciones graves.

En el caso de aislamientos extremadamente resistentes, con escasas opciones terapéuticas, se recomienda el estudio de posibles sinergias por

el laboratorio de microbiología (p.ej., aztreonam-avibactam, meropenem-ertapenem, meropenem-fosfomicina).² La combinación de aztreonam con avibactam (actualmente con ceftazidima-avibactam, al no estar comercializada todavía la combinación) ha demostrado su eficacia en cepas productoras de MBL resistentes al aztreonam. Por ello, podría ser una alternativa frente a este tipo de carbapenemas en el caso de no disponer de otras opciones terapéuticas.²

CONCLUSIÓN

En los últimos años se ha evidenciado un incremento progresivo en la incidencia de infecciones por BMR, su tratamiento supone un reto importante. Para hacer frente a este problema, es fundamental establecer programas de optimización en el uso de antimicro-

bianos, realizar una vigilancia epidemiológica activa y desarrollar una adecuada política de control de infecciones. La escasez de opciones terapéuticas incrementadas en el paciente pediátrico por la falta de ensayos clínicos dificulta la elección de un tratamiento efectivo. El desarrollo de nuevos antibióticos va a permitir mejorar el pronóstico asociado a estas infecciones. Sin embargo, el uso prudente de los mismos es un aspecto primordial para preservar su actividad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la revisión del manuscrito a Natalia Mendoza Palomar (Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron), M. Nieves Larrosa Escartín (Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Vall

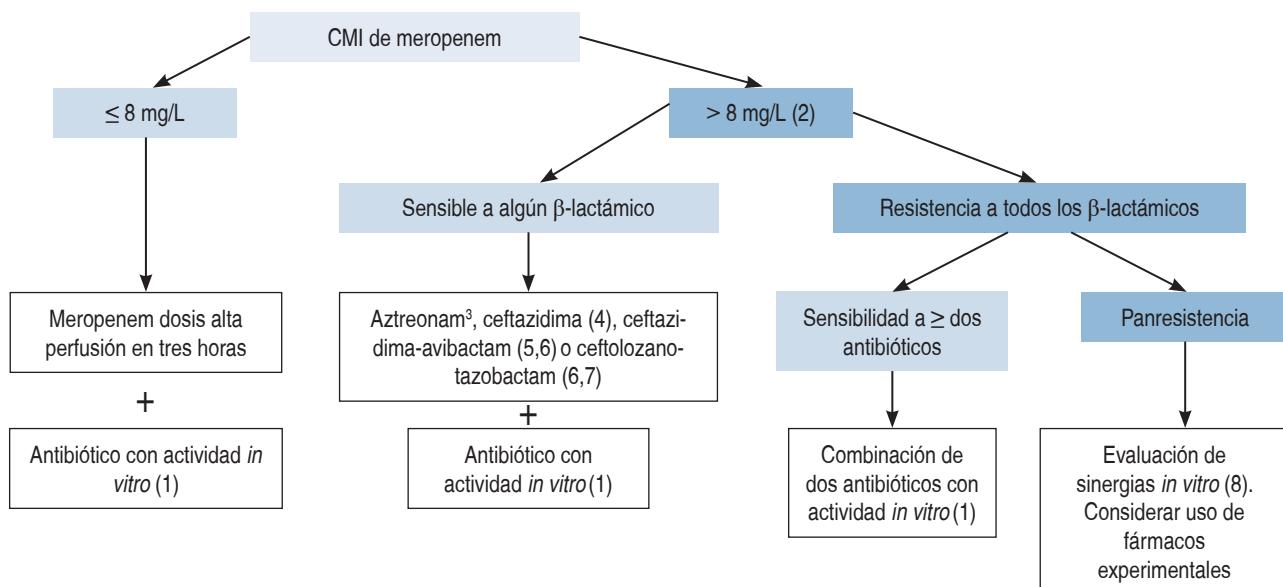


Figura 1: Tratamiento de las infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenems en niños.

(1) Posibles antibióticos: aminoglucósido, colistina, fosfomicina, fluoroquinolona o tigeciclina. Considerar el foco de la infección y la sensibilidad del aislamiento en la elección (Tabla 7).

(2) Considerar si CMI de meropenem > 4 mg/L, especialmente en infecciones graves.

(3) El aztreonam puede utilizarse en infecciones por BGN productores de MBL (VIM, NDM o IMP) u OXA-48, si no se detecta coproducción de BLEE o AmpC; en el caso de detectarse, considerar su utilización en combinación con ceftazidima-avibactam si se demuestra sinergia *in vitro*.

(4) La ceftazidima puede utilizarse en infecciones por BGN productores de OXA-48 si no se detecta coproducción de BLEE o AmpC.

(5) La ceftazidima-avibactam puede utilizarse en infecciones por BGN RC no mediadas por MBL.

(6) Actualmente, la ceftazidima-avibactam o el ceftolozano-tazobactam, debido a su uso *off-label* en niños, debería ser limitado a infecciones graves en las que el microorganismo aislado no presente sensibilidad *in vitro* a otros β-lactámicos, o a infecciones por microorganismos panresistentes. Datos procedentes de adultos sugieren que el tratamiento combinado no es necesario cuando se usan los nuevos β-lactámicos-inhibidores de las β-lactamasas.

(7) El ceftolozano-tazobactam puede utilizarse en infecciones por *P. aeruginosa* RC no mediada por carbapenemas.

(8) Posibles sinergias *in vitro* documentadas, pero con poca experiencia clínica: ceftazidima-avibactam + aztreonam, meropenem + ertapenem, meropenem + fosfomicina, ceftazidima-avibactam + fosfomicina.

Adaptado de: Hsu AJ.²⁵

Tabla 7: Antibióticos en infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenems según el foco de la infección.

Foco de infección	Antibiótico principal	Combinación de elección	Combinación alternativa	Otras alternativas (1)
Respiratorio	β-lactámico	Fluoroquinolona	Colistina (2) o aminoglucósido (2)	Fosfomicina o tigeciclina (2)
Urinario	Aminoglucósido (3)	β-lactámico	Fosfomicina o fluoroquinolona	Colistina (2) o tigeciclina (2)
BRCV	β-lactámico	Colistina	Fosfomicina o aminoglucósido	Fluoroquinolona o tigeciclina (2)
Intraabdominal (4)	β-lactámico	Tigeciclina	Colistina	Aminoglucósido, fluoroquinolona o fosfomicina

BRCV = bacteriemia relacionada con el catéter vascular.

Se utilizarán los antibióticos en la siguiente tabla siguiendo el algoritmo de la Figura 1, teniendo en cuenta la sensibilidad del aislamiento *in vitro*. Se recomienda siempre consultar con un experto.

(1) Valorar su uso en caso de no tener disponibles las alternativas de elección.

(2) En el caso de utilizar en estos focos, se recomienda optimizar su posología (Tabla 2).

(3) En el caso de ITU no grave (no asocia sepsis, shock séptico ni otras complicaciones), considerar tratamiento en monoterapia.

(4) En el tratamiento de infecciones intraabdominales, con la excepción de tigeciclina o meropenem, el resto de los antibióticos deberán combinarse con un antibiótico con actividad anaerobicida (p.ej., metronidazol).

d'Hebron), Silvia Manrique Rodríguez (Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Cecilia M. Fernández-Llamazares (Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Montserrat Giménez Pérez (Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol) y a Emilio Cendejas (Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario La Paz).

REFERENCIAS

- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019; 19: 56-66.
- Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Rev. 2018; 31 (2). pii: e00079-17.
- Gutierrez-Gutiérrez B, Rodríguez-Baño J. Current options for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different groups of patients. Clin Microbiol Infect. 2019; 25 (8): 932-942.
- McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. Lancet Infect Dis. 2016; 16: e139-e152.
- Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. Nat Rev Microbiol. 2019; 17: 203-218.
- Ara Montijo MF, Aguilera-Alonso D, Del Rosal T, Sanz Santaeufemia FJ, Berzosa A, Soto Sánchez ATB. High rate of methillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from Spanish children with community-acquired pneumonia. In: 37th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. 2019.
- Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). Enferm Infect Microbiol Clin. 2017; 35: 189-195.
- Cosimi RA, Beik N, Kubiat DW, Johnson JA. Ceftaroline for severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review. Open Forum Infect Dis. 2017; 4: ofx084.
- Cercenado E. *Enterococcus*: phenotype and genotype resistance and epidemiology in Spain. Enferm Infect Microbiol Clin. 2011; 29: 59-65.
- Bieliick JA, Lundin R, Sharland M, ARPEC Project. Antibiotic Resistance Prevalence in Routine Bloodstream Isolates from Children's Hospitals Varies Substantially from Adult Surveillance Data in Europe. Pediatr Infect Dis J. 2015; 34: 734-741.
- Yim J, Smith JR, Rybak MJ. Role of combination antimicrobial therapy for vancomycin-resistant enterococcus faecium infections: review of the current evidence. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2017; 37: 579-592.
- Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in pediatric bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017; 12: e0171216.
- Yanhong Jessika Hu, Anju Ogyu, Benjamin J Cowling, Keiji Fukuda HHP. Available evidence of antibiotic resistance from extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in paediatric patients in 20 countries: a systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2019; 1: 486-501B.
- Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ; Antibacterial Resistance Leadership Group. A primer

- on AmpC β -Lactamases: necessary knowledge for an increasingly multidrug-resistant world. *Clin Infect Dis.* 2019; 69 (8): 1446-1455.
- 15. Cheng MP, Lee RS, Cheng AP, De L'étoile-Morel S, Demir K, Yansouni CP et al. Beta-Lactam/beta-lactamase inhibitor therapy for potential AmpC-Producing organisms: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6 (7). pii: ofz248.
 - 16. Gudiol C, Aguilera-Guisado M, Azanza JR, Candel FJ, Cantón R, Carratalà J et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019; pii: S0213-005X(19)30130-2.
 - 17. Logan LK, Renshler JP, Gandra S, Weinstein RA, Laxminarayan R; Centers for Disease Control; Prevention Epicenters Program. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae in children, United States, 1999-2012. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21: 2014-2021.
 - 18. Logan LK, Gandra S, Mandal S, Klein EY, Levinson J, Weinstein RA et al. Multidrug- and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Children, United States, 1999-2012. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016; 6: 352-359.
 - 19. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Karandikar MV, Nemati K, Bilker WB et al. Increased 30-day mortality associated with carbapenem-resistant enterobacteriaceae in children. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5: ofy222.
 - 20. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Naumann M, Karandikar MV, Bilker WB et al. Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant enterobacteriaceae in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Dec; 61 (12): e01440-01417.
 - 21. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 726-734.
 - 22. Cies JJ, Moore WS, Enache A, Chopra A, Chopra A. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of meropenem in critically ill young children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017; 22: 276-285.
 - 23. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 1135-1141.
 - 24. Nabarro LEB, Shankar C, Pragasam AK, Mathew G, Jeyaseelan V, Veeraraghavan B et al. Clinical and bacterial risk factors for mortality in children with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infections in India. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36: e161-e166.
 - 25. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 1439-1448.

Correspondencia:

David Aguilera-Alonso

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Calle O'Donnell, 48, 28009, Madrid.
Número de teléfono: +34 606663030
E-mail: david.aguilera@salud.madrid.org

Influenza: datos de interés

Influenza: interesting data

Enrique Gutiérrez,* Iván Felipe Gutiérrez,† José Alejandro Mojica,§ Cristina Mariño,|| Pío López,¶

* Profesor Emérito, Hospital Militar. Bogotá, Colombia.

† Infectólogo Pediatra, Clínica Colsanitas. Bogotá, Colombia.

§ Infectólogo Pediatra, Ministerio de Salud y Protección Social.

|| Infectólogo Pediatra, Coordinadora de Infectología Pediátrica, Hospital Militar. Bogotá, Colombia.

¶ Infectólogo Pediatra, Hospital Universitario Del Valle, Centro de Estudios en Infectología Pediátrica. Cali, Colombia.

RESUMEN

La influenza es una enfermedad de etiología viral que se manifiesta principalmente con una sintomatología con compromiso del tracto respiratorio, y que puede variar de leve a moderada a grave y llegar a ser una causa importante de morbilidad y mortalidad dependiendo de los grupos de edad afectados (es más grave en los extremos de la vida, menores de cinco años y mayores de 60), y en aquéllos con comorbilidades previas (diabetes, obesidad, enfermedades respiratorias o cardiovasculares crónicas y otras). En 2009, la cepa A(H1N1) alcanzó proporciones pandémicas con una mortalidad entre 100,000 a 400,000 sujetos. La primera pandemia del siglo XXI. Este virus, designado hoy como el A(H1N1) pdm09, gradualmente pasó a convertirse en un virus estacional a partir de 2010, y como tal continúa circulando en forma endémica hasta la fecha en los países de América Latina. Es fundamental la vigilancia de la circulación de los virus de influenza, tanto en el ámbito global como en el nacional. En el mundo, más de 120 países tienen un Centro Nacional de Influenza encargado de la vigilancia de la circulación de los virus. Se revisa la epidemiología global y regional desde América del Norte, Central y Suramérica en países seleccionados y se revisan las opciones de tratamiento y las vacunas disponibles. Igualmente, las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se revisan las políticas de los países con respecto a sus estadísticas, políticas de vacunación y a sus recursos financieros.

Palabras clave: Influenza, epidemiología, clínica, vacunación, América Latina, Norteamérica, antivirales, vacunas tetravalentes, financiamiento.

ABSTRACT

Influenza is a disease of viral etiology that mainly manifests itself with a symptomatology involving the respiratory tract and can vary from mild to moderate to severe and become a major cause of morbidity and mortality depending on the age groups affected. (It is more severe in the extremes of life, under 5 years and over 60) and in those with previous comorbidities (diabetes, obesity, chronic respiratory or cardiovascular diseases and others). In 2009, the A(H1N1) strain reached pandemic proportions with mortality between 100,000 and 400,000 subjects. The first pandemic of the 21st century. This virus, designated today as A(H1N1) pdm09, gradually became a seasonal virus as of 2010, and as such continues to circulate endemically to date in Latin American countries. Surveillance of influenza virus circulation is essential, both globally and at the country level. Worldwide, more than 120 countries have a National Influenza Centre responsible for surveillance of virus circulation. Global and regional epidemiology from North, Central and South America in selected countries is reviewed and treatment options and available vaccines are reviewed. Also, the recommendations of the World Health Organization (WHO). Country policies are reviewed with respect to their statistics, vaccination policies, and financial resources.

Keywords: Influenza, epidemiology, clinical, vaccination, Latin America, North America, antivirals, tetrivalent vaccines, financing.

www.medigraphic.org.mx

EPIDEMIOLOGÍA NACIONAL, REGIONAL Y GLOBAL

Tanto los virus A como los B son causa de brotes estacionales, en ocasiones verdaderamente epidémicos (como el de la estación 2017-18 en los Estados Unidos).

En forma global, la influenza tiene una tasa de ataque que se estima entre 5-10% en los adultos y entre 20-30% en los niños.



Financiamiento: Ninguno.

Conflictos de intereses: Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/92382>



En los climas templados (hemisferios Norte y Sur), los brotes se presentan durante los meses de invierno, cuando se inicia la circulación de los virus, mientras que, en los climas tropicales, los virus circulan durante todo el año con mayor o menor intensidad y la enfermedad se presenta en brotes en cualquier momento con alguna irregularidad, predominando en las temporadas de lluvia.

Los virus de influenza A también pueden causar pandemias caracterizadas por una rápida diseminación de un nuevo subtipo de A, que tenga la capacidad de transmisión de humano a humano en forma sostenida y eficiente.

En el siglo pasado, se presentaron tres pandemias (1918, 1957 y 1968), denominadas respectivamente «Influenza Española», la más devastadora de todas, que coincidió con el final de la I Guerra Mundial y se estima que causó entre 20 y 100 millones de muertes, seguida de la influenza Asiática con uno a dos millones de muertes y la influenza de Hong Kong, que causó cerca de un millón de muertes.^{1,2}

En 2009, la cepa A(H1N1) alcanzó proporciones pandémicas con una mortalidad entre 100,000 a 400,000 sujetos. La primera pandemia del siglo XXI. Este virus, designado hoy como el A(H1N1) pdm09, gradualmente pasó a convertirse en un virus estacional a partir de 2010, y como tal continúa circulando hasta la fecha.

Es fundamental la vigilancia de la circulación de los virus de influenza, tanto en el ámbito mundial como nacional. En el mundo, más de 120 países tienen un Centro Nacional de Influenza encargado de la vigilancia de la circulación de los virus.

Los datos recogidos son enviados a cinco centros de referencia localizados en Australia (Melbourne), Japón (Tokio), China (Beijín), Reino Unido (Londres) y EEUU (Atlanta).

Estos centros analizan las muestras recibidas de los países y envían los resultados de esa vigilancia a la OMS en Ginebra, donde se seleccionan los virus que circularán con mayor probabilidad en la siguiente temporada y envían su recomendación a las casas productoras de vacunas para su elaboración.

EPIDEMIOLOGÍA REGIONAL

América del Norte

En la semana epidemiológica (SE) 1 del 2020, la actividad de influenza continúo elevada en la subregión. En Canadá el virus influenza B circula a niveles más

altos de lo habitual con la circulación concurrente de los virus influenza A(H3N2) y A(H1N1) pdm09, mientras que en los Estados Unidos predominaron los virus Influenza B/Victoria asociados con una mayor actividad de ETI con circulación además de los virus influenza A(H1N1)pdm09 e influenza A(H3N2). La tasa más alta de hospitalización fue entre los adultos mayores de 65 años (33.3 por 100,000 habitantes) seguidos de niños de cero a cuatro años (26.8 por 1,000,000 habitantes). En la SE 1 del 2020, 5.8% de las muertes reportadas se debieron a neumonía e influenza; este porcentaje está por debajo del umbral epidémico que se encontró en la SE 52 que fue de 6.9%. La actividad de influenza presentó una actividad decreciente en la subregión y los casos de IRAG entre todas las hospitalizaciones estuvieron en niveles bajos comparados con épocas pasadas.

América Central

México

Los virus de la influenza A(H3N2) e influenza A(H1N1) pdm09 circularon concurrentemente. En la semana 1 del 2020 las detecciones de influenza disminuyeron mínimamente en comparación con la semana anterior, con la circulación concurrente de los virus influenza A(H3N2) e influenza A(H1N1) pdm09. Las detecciones de VRS disminuyeron en comparación con la semana anterior, con pocas detecciones de este virus reportadas. Hasta la semana 1 se notificaron 1,212 casos acumulados de IRAG/ETI.

Costa Rica

En la semana 1 del 2020, el porcentaje de positividad de influenza disminuyó en comparación con la semana anterior, con la circulación concurrente de los virus de la influenza B y A(H3N2). La actividad VRS disminuyó en las últimas semanas con la circulación conjunta de rinovirus y coronavirus. El número de casos de IRAG continuó disminuyendo y se ubicó en niveles interestacionales.

Panamá

La actividad de influenza se mantiene en niveles interestacionales en Panamá. Durante la SE 1 de 2020, a nivel nacional, se informaron escasas detecciones de influenza con la circulación de los virus influenza B/Victoria. El porcentaje de positividad

del VRS aumentó ligeramente en comparación con la semana anterior y estuvo dentro de los niveles observados en temporadas anteriores con pocas detecciones reportadas esta semana con la circulación concurrente de rinovirus.

Suramérica

Colombia

Después de un segundo pico en la SE 49 de 2019, la actividad de la influenza disminuyó, con la circulación concurrente de los virus influenza A(H1N1) pdm09 e influenza B durante la SE 1 de 2020. Se informaron detecciones de VRS con la circulación conjunta de parainfluenza y adenovirus. En la SE 1, la transmisibilidad de la influenza representada por la combinación de los casos de IRA y el porcentaje de positividad de la influenza se mantuvo en niveles bajos de intensidad por encima de la curva promedio. A lo largo de la temporada 2019, el recuento de los casos de IRAG, las hospitalizaciones relacionadas con la neumonía y el número de casos de IRA continuaron por debajo de los niveles estacionales.

Mirando la carga de la enfermedad y los grupos de edad con mayor proporción de casos de consulta externa y urgencias por infección respiratoria aguda (IRA), encontramos que 31.6% corresponde a menores de cinco años, seguido por el grupo de 20 a 39 años con 22.2%.

Los casos de infección respiratoria aguda grave (IRAG), se presentaron en 44% en menores de un año y la mortalidad por IRA fue de 67.2% en el mismo grupo de edad, 21% entre el año y los dos años y 11.8% en el grupo de dos a cuatro años.

En cuanto a las hospitalizaciones en la sala general por IRAG por grupos de edad, 54.3% fue en menores de cinco años, seguido del grupo de mayores de 60 años con 20.5%.

Estos son los grupos que deben ser priorizados para la vacunación contra la influenza, sin embargo, los datos nos muestran una realidad lamentable. El porcentaje de vacunación contra la influenza en los casos de IRAG inusitado durante el 2018 nos dice que 58.42% no había recibido la vacuna, y solamente 5.68% sí la habían recibido.

Ecuador

En la SE 1 de 2020, las detecciones de influenza aumentaron en comparación con la semana previa,

con la predominancia del virus influenza A(H1N1) pdm09 y la circulación concurrente de influenza A(H3N2). El porcentaje de positividad aumentó ligeramente sobre la curva epidémica promedio para la SE 52. Se reportaron pocas detecciones de VRS esta semana.

Perú

En la SE 1, las detecciones de influenza disminuyeron en comparación con la semana anterior con la circulación de los virus influenza B/Victoria. El porcentaje de positividad de influenza permaneció en niveles similares de la semana previa y continuó por debajo de la curva epidémica promedio. No se informaron detecciones de VRS. Desde la SE 42 de 2019, el recuento de casos de IRAG presentó una tendencia decreciente por debajo del umbral estacional.

Brasil

En la SE 52, no se informaron detecciones de influenza, con circulación concurrente de influenza A(H1N1)pdm09 y B en semanas previas; el porcentaje de positividad de influenza disminuyó en comparación con la semana anterior y estuvo en un nivel de actividad moderado. No se informaron detecciones de VRS. El número de casos de IRAG disminuyó y estuvo en niveles interestacionales. El número de casos de ETI disminuyó esta semana y estuvo dentro de los niveles observados durante las temporadas 2016-2018 para el mismo periodo.^{3,4}

CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD

Cefalea, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tos, dolor de garganta, congestión nasal, mialgias, artralgias, hipoxemia, hipotensión, neumonía, compromiso del SNC, muerte.

Influyen en la gravedad de la enfermedad factores del hospedero y factores del virus.

Factores del hospedero

Individuos con alto riesgo y mayor susceptibilidad a enfermedad grave:

Adultos > 65 años, lactantes < 2 años, embarazadas e inmunocomprometidos.

Condiciones de salud subyacentes que incrementan susceptibilidad: asma, EPOC, enfermedades cardiovasculares, desórdenes neurológicos,

obesidad, diabetes, otros: respuesta inflamatoria exacerbada y sostenida.

Variantes polimórficas de genes involucrados en la respuesta inmune. SNP rs361525, SNP rs11252 en factor IFITM3, otros.

Factores virales. Proteínas virales mediadores de la infección. HA y NA que determinan antigenicidad, tropismo. PB1, PB2, PA y NP, determinan competencia replicativa, genotipo de NA y M2 determina resistencia a antivirales.

Definición de caso

Sujeto con inicio súbito de fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ con tos y dolor de garganta en ausencia de otros diagnósticos.

Criterios de laboratorio: aislamiento del virus: escobillón o aspirado del individuo sospechoso o detección directa del antígeno (Ag) viral de influenza. Amplificación de Ácidos Nucleicos (PCR).

Serología: Aumento de cuatro veces en el título de Ac en suero agudo y convaleciente.

Clasificación de caso

Sospechoso: un caso que cumple con la definición clínica de caso.

Confirmado: además de lo anterior, es confirmado por laboratorio.⁵

VACUNACIÓN

La mejor manera de controlar la influenza es a través de la vacunación. Si esta se realiza en los establecimientos educativos en la población escolar, es mucho más efectiva.

En las políticas de inmunización siempre hubo prioridad de vacunar contra la influenza a los mayores de 65 años entre otros. Para el Dr. Parker Smith, promotor a cargo del programa «Control Flu», este esfuerzo debe dirigirse especialmente a la inmunización de niños.

Pudieron comprobar que cuando en una comunidad 20% de los niños de cinco a 18 años es inmunizado, resulta más efectivo que 90% de los adultos vacunados.

POBLACIONES CON MAYOR RIESGO DE COMPLICACIONES MÉDICAS ATRIBUIBLES A LA INFLUENZA SEVERA

Todas las personas de edad ≥ 6 meses que no tienen contraindicaciones deben vacunarse anual-

mente. Sin embargo, la vacunación para prevenir la influenza es particularmente importante para las personas que tienen un mayor riesgo de enfermedades graves. Cuando el suministro de vacunas es limitado, los esfuerzos de vacunación deben centrarse en administrar la vacuna a las personas con mayor riesgo de complicaciones médicas atribuibles a la influenza grave que no tienen contraindicaciones. Estas personas incluyen (el orden de inclusión no implica jerarquía):

- Todos los niños de seis a 59 meses.
- Todas las personas de edad ≥ 50 años.
- Adultos y niños que tienen trastornos pulmonares crónicos (incluido el asma), cardiovasculares (excluida la hipertensión aislada), renales, hepáticos, neurológicos, hematológicos o metabólicos (incluida la diabetes mellitus).
- Las personas que están inmunocomprometidas por cualquier causa (incluidas, entre otras, la inmunosupresión causada por medicamentos o infección por VIH).
- Mujeres que están o estarán embarazadas durante la temporada de influenza.
- Niños y adolescentes (de seis meses a 18 años) que reciben medicamentos que contienen aspirina o salicilato y que podrían estar en riesgo de experimentar el síndrome de Reye después de la infección por el virus de la influenza.
- Residentes de hogares de ancianos y otros centros de atención a largo plazo.
- Indios americanos/nativos de Alaska.
- Personas extremadamente obesas (índice de masa corporal ≥ 40 para adultos).
- La inmunidad vacunal se atenua con el tiempo.
- Las más utilizadas en el mundo son vacunas inyectables de virus inactivados. Las vacunas son más eficaces y efectivas a mayor coincidencia entre virus circulantes y virus vacunales.
- La OMS actualiza la composición de las vacunas dos veces al año.
- Una Recomendación para el Hemisferio Norte que se hace en febrero y una para el Hemisferio Sur que se hace en septiembre.
- Tipos de Vacunas: virus inactivados (vacunas trivalentes y tetravalentes) vacunas recombinantes y vacunas con virus atenuados (aerosol nasal)
- Las vacunas Trivalentes: tienen dos subtipos de los virus de Influenza A y un virus B.
- Vacunas Tetravalentes: tienen dos subtipos de los virus A y los dos linajes de virus B: Yamagata y

Victoria. Desde el 2015, se dispone para el hemisferio Sur de vacunas tetravalentes, se espera que ofrezcan una protección más amplia frente a las infecciones por virus de influenza tipo B.

- En adultos sanos, la vacunación antigripal es protectora. Eficacia 89-90%, incluso cuando los virus circulantes no coinciden exactamente con los virus vacunales.
- En los niños, la eficacia vacunal se incrementa en la primera dosis de 70-80% y con la segunda dosis a 89-90%.
- En adulto mayor, la vacunación puede ser menos eficaz para prevenir la enfermedad, pero reduce la gravedad de la enfermedad y la incidencia de complicaciones y muertes.

Recomendaciones OMS

La OMS recomienda la vacunación anual en embarazadas en cualquier fase de la gestación, obesidad mórbida, niños de seis meses a cinco años, adultos mayores de 65 años, pacientes con enfermedades médicas crónicas, profesionales de la Salud.

Ciento ocho países (56%) han introducido, hasta abril de 2018, la vacunación contra la influenza, 85 países (44%) no la han introducido.⁶

Razones para la vacunación de influenza en pediatría

Disminuir la carga de la enfermedad en niños sanos y con condiciones crónicas subyacentes; disminuir las hospitalizaciones asociadas a la influenza y sus complicaciones, incluso la muerte; disminuir la transmisión a los contactos en el hogar y la comunidad, incluyendo las personas con condiciones de alto riesgo, lactantes y adultos mayores y el ausentismo; disminuir la diseminación del virus; inmunidad de «rebaño».⁷

ACTUALIDADES DE LAS VACUNAS DE INFLUENZA

Durante muchos años, las vacunas contra la influenza fueron diseñadas para proteger contra tres virus diferentes de la influenza (vacunas trivalentes). Las vacunas trivalentes incluyen un virus de la influenza A(H1N1), un virus de la influenza A(H3N2) y un virus de la influenza B. Los expertos debieron elegir un solo virus B, a pesar de haber dos líneas diferentes de virus B y que ambos están en circulación

durante la mayoría de las temporadas. El hecho de incorporar otro virus B a la vacuna pretende brindar mayor protección contra los virus de la influenza en circulación.

La mayoría de las vacunas contra la influenza en los Estados Unidos ahora son tetravalentes. De los 162 a 169 millones de dosis de vacunas contra la influenza que se calculan para la temporada 2019-2020, los fabricantes estiman que 129 a 138 millones de dosis serán vacunas contra la influenza tetravalentes.

Las vacunas contra la influenza que brindan protección contra cuatro virus de la influenza tienen un perfil de seguridad similar al de las vacunas contra la influenza estacional creadas para proteger contra tres virus, con efectos secundarios similares, en su mayoría leves. Como todas las vacunas contra la influenza estacional, las vacunas que protegen contra cuatro virus de influenza son monitoreadas todos los años para garantizar su seguridad y efectividad.

La vacuna tetravalente no puede causar influenza porque los virus que se usaron para fabricarla están “inactivados” (muertos) o atenuados (debilitados), o los componentes de virus de la influenza con los que están hechas utilizan métodos recombinantes en vez de virus.

Durante la temporada de influenza 2019-2020, los proveedores pueden optar por administrar cualquier vacuna contra la influenza que esté aprobada y que sea adecuada para la edad del paciente (IIV, RIV4 o LAIV4).

Las opciones de esta temporada incluyen:

- **Vacunas inyectables contra la influenza en dosis estándar.** Como todas las vacunas inactivadas contra la influenza, estas se administran de forma intramuscular. Se suelen administrar con una aguja, pero una (Afluria Quadrivalent) puede aplicarse a ciertas personas (de 18 a 64 años de edad) con una inyección a presión.
- **Vacunas inyectables de dosis altas** para personas de 65 años de edad en adelante.
- **Vacunas hechas con coadyuvantes** para personas de 65 años de edad en adelante.
- **Vacunas inyectables elaboradas con virus que crecen en cultivo celular.** No se utilizaron huevos para la producción de esta vacuna.
- Vacunas inyectables obtenidas a partir de una tecnología de producción de vacunas (vacuna recombinante) que no requiere el uso del virus de la influenza.

Tabla 1: Vacunas contra la influenza: temporada de influenza 2019-2020.*

Nombre comercial (fabricante)	Presentación	Indicación de edad	HA (IIV y RIV4) o recuento de virus (LAIV4) para cada virus de vacuna (por dosis)	Ruta	Mercurio (de timerosal) ($\mu\text{g}/0.5 \text{ mL}$)
IIV4: dosis estándar: a base de huevo†					
Afluria Quadrivalent (Seqirus)	PFS de 0.25 mL [§] PFS de 0.5 mL [§] MDV de 5.0 mL [§]	6 a 35 meses ≥ 3 años ≥ 6 meses (aguja/jeringa) 18 a 64 años (inyector de chorro)	7.5 $\mu\text{g}/0.25 \text{ mL}^{\$}$ 15 $\mu\text{g}/0.5 \text{ mL}^{\$}$	IM [¶]	- 24.5
Fluarix Quadrivalent (GlaxoSmithKline)	PFS de 0.5 mL	≥ 6 meses	15 $\mu\text{g}/0.5 \text{ mL}$	IM [¶]	-
FluLaval Quadrivalent (GlaxoSmithKline)	PFS de 0.5 mL MDV de 5.0 mL	≥ 6 meses	15 $\mu\text{g}/0.5 \text{ mL}$	IM [¶]	< 25
Fluzone Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	PFS de 0.25 mL** 0.5 mL PFS** 0.5 mL de SDV** MDV de 5.0 mL**	6 a 35 meses ≥ 6 meses ≥ 6 meses ≥ 6 meses	7.5 $\mu\text{g}/0.25 \text{ mL}^{**}$ 15 $\mu\text{g}/0.5 \text{ mL}^{**}$	IM [¶]	- - - 25
IIV4: dosis estándar: basada en cultivo celular (cclIV4)					
Flucelvax Quadrivalent (Seqirus)	PFS de 0.5 mL MDV de 5.0 mL	≥ 4 años ≥ 4 años	15 $\mu\text{g}/0.5 \text{ mL}$	IM [¶]	- 25
IIV3: dosis alta: a base de huevo† (HD-IIV3)					
Fluzone High-Dose (Sanofi Pasteur)	PFS de 0.5 mL	≥ 65 años	60 $\mu\text{g}/0.5 \text{ mL}$	IM [¶]	-
IIV3: dosis estándar: a base de huevo† con adyuvante MF59 (allIV3)					
Fluad (Seqirus)	PFS de 0.5 mL	≥ 65 años	15 $\mu\text{g}/0.5 \text{ mL}$	IM [¶]	-
RIV4: HA recombinante					
Flublok Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	PFS de 0.5 mL	≥ 18 años	45 $\mu\text{g}/0.5 \text{ mL}$	IM [¶]	-
LAIV4: a base de huevo†					
FluMist Quadrivalent (AstraZeneca)	Pulverizador intra-nasal de un solo uso precargado de 0.2 mL	2 a 49 años	10 ^{6.5-7.5} unidades de foco fluorescente/0.2 mL	NAS	-

Abreviaturas: ACIP = Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización; FDA = Administración de Alimentos y Medicamentos; HA = hemaglutinina; IIV3 = vacuna inactivada contra la gripe, trivalente; IIV4 = vacuna antigripal inactivada, cuadrivalente, IM = intramuscular; LAIV4 = vacuna viva atenuada contra la influenza, cuadrivalente; MDV = vial multidosis; NAS = intranasal; PFS = jeringa precargada; RIV4 = vacuna recombinante contra la gripe, cuadrivalente; SDV = vial de dosis única.

* Los proveedores de vacunas deben consultar la información de prescripción aprobada por la FDA para las vacunas contra la gripe 2019-2020 para obtener la información más completa y actualizada, incluyendo (pero sin limitarse a) indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones. Los prospectos de las vacunas autorizadas en los Estados Unidos están disponibles en el ícono <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-products/vaccines-licensed-use-united-statesexternal>. La disponibilidad de productos y presentaciones específicos podría cambiar y diferir de lo que se describe en este cuadro y en el texto del presente informe.

† Las personas con antecedentes de alergia al huevo pueden recibir cualquier vacuna autorizada y recomendada contra la gripe que, por lo demás, sea apropiada para su edad y estado de salud. Aquellas personas que informen haber tenido reacciones al huevo que impliquen síntomas distintos de la urticaria (por ejemplo, angioedema o hinchazón, dificultad respiratoria, mareos o emesis recurrentes) o que hayan requerido epinefrina u otra intervención médica de emergencia deben ser vacunadas en un entorno médico de hospitalización o ambulatorio (incluyendo, pero no limitándose, a hospitales, clínicas, departamentos de salud y consultorios médicos). La administración de la vacuna debe ser supervisada por un proveedor de atención de la salud que sea capaz de reconocer y manejar las reacciones alérgicas graves.

§ El volumen de la dosis de Afluria Cuadrivalente es de 0.25 mL para niños de 6 a 35 meses y de 0.5 mL para personas de ≥ 3 años.

¶ Las vacunas contra la gripe de administración intramuscular deben administrarse únicamente con aguja y jeringa, con la excepción de la presentación en forma de MDV de Afluria Quadrivalent, que puede administrarse alternativamente con el inyector de chorro PharmaJet Stratis para personas de 18 a 64 años de edad únicamente. En el caso de los adultos y los niños mayores, el sitio recomendado para la vacunación antigripal IM es el músculo deltoides. El sitio preferido para los lactantes y los niños pequeños es el aspecto anterolateral del muslo. En las Directrices Generales de Mejores Prácticas de Inmunización del ACIP (ícono <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdfpdf>) se ofrece orientación adicional sobre la selección del sitio y la longitud de la aguja para la administración intramuscular.

** El Cuadrivalente de Fluzona puede administrarse a niños de 6 a 35 meses de edad ya sea como 0.25 mL por dosis o 0.5 mL por dosis. No se expresa ninguna preferencia por uno u otro volumen de dosis para este grupo de edad. Las personas de 3 años deben recibir el volumen de la dosis de 0.5 mL.¹⁰

- **La vacuna contra la influenza con virus vivos atenuados (LAIV).** Una vacuna hecha con virus vivos atenuados que se administra con atomizador nasal.⁸

El cuadrivalente de dosis alta Fluzone de Sanofi (vacuna contra la influenza) ha obtenido la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para su uso en adultos, mayores de 65 años.

Fluzone High-Dose (vacuna contra la influenza) fue aprobada como una vacuna trivalente contra la influenza por el regulador de los EE.UU. en 2009, que cubrió las dos cepas de influenza A y una cepa de influenza B.

La formulación cuadrivalente de la vacuna, que ahora ha sido aprobada para personas mayores, contiene una cepa adicional de influenza B. Después de la aprobación de su solicitud de licencia de productos biológicos suplementarios, Fluzone Quadrivalent High-Dose se puede usar para proteger a las personas mayores de la enfermedad de influenza causada por las cepas de influenza A y B presentes en la vacuna (*Tabla 1*). El ensayo de etapa tardía vio a Fluzone Quadrivalent de alta dosis alcanzar el punto final primario de inmunogenicidad no inferior. Esto fue en comparación con dos formulaciones trivalentes de Fluzone High-Dose con cada una de las dos cepas de influenza B recomendadas para ser incluidas en la vacuna para la temporada de influenza 2017-2018.

En un criterio de valoración secundario del ensayo de fase 3, cada cepa B en la formulación cuadrivalente de la vacuna desencadenó una respuesta inmune superior, en comparación con la formulación trivalente que no tenía la cepa B correspondiente.⁹

En octubre de 2018, la FDA aprobó una indicación de edad ampliada para Afluria Quadrivalent (IIV4). Con licencia previa para personas de ≥ 5 años (*Tabla 1*), Afluria Quadrivalent (IIV4) ahora tiene licencia para personas de ≥ 6 meses. El volumen de dosis es de 0.25 mL por dosis (que contiene 7.5 µg de HA por virus de la vacuna) para niños de seis años de edad a través de 35 meses y 0.5 mL por dosis (que contienen 15 µg de HA por virus de la vacuna) para todas las personas de ≥ 36 meses (≥ 3 años).¹⁰

Un IIV o RIV4 (según sea apropiado para la edad del receptor) es adecuado para personas en todos los grupos de riesgo. LAIV4 no se recomienda para algunas poblaciones, incluidos algunos de estos grupos enumerados. Se observan contraindicaciones

Tabla 2: Dosis recomendadas del oseltamivir.

Medicación (oseltamivir)	Tratamiento (dosis 2 veces al día) por 5 días
Adultos	75 mg
Niños > de 12 meses	
15 k	30 mg
> 15-23 k	45 mg
> 23-40 k	60 mg
> 40 k	75 mg
Lactantes de 9 a 11 m	3.5 mg/k
A término de 0 a 8 m	3 mg/k
Pretérmino*	

* Hace referencia a un embarazo de 36 semanas.

y precauciones para el uso de LAIV4: Las personas que están inmunocomprometidas por cualquier causa (incluidas, entre otras, la inmunosupresión causada por medicamentos o infección por VIH).

- Mujeres que están o estarán embarazadas durante la temporada de influenza.
- Niños y adolescentes (de seis meses a 18 años) que reciben medicamentos que contienen aspirina o salicilato y que podrían estar en riesgo de experimentar el síndrome de Reye después de la infección por el virus de la influenza.
- Residentes de hogares de ancianos y otros centros de atención a largo plazo.
- Indios americanos/nativos de Alaska.
- Personas extremadamente obesas (índice de masa corporal ≥ 40 para adultos).

TRATAMIENTO

Pacientes con influenza estacional no complicada: los pacientes sin riesgo: tratamiento sintomático. Reposo y en casa para reducir el riesgo de transmisión. Manejo de fiebre. Signos de alarma ante deterioro clínico.

Los grupos con alto riesgo de padecer enfermedad grave o complicaciones: antivirales.

Pacientes con influenza estacional Grave o Progresiva: síndrome neumónico, septicemia o exacerbación de enfermedades crónicas. Dar antivirales lo antes posible. Los Inhibidores de la neuraminidasa, como el oseltamivir (*Tablas 2 y 3*), en las 48 horas siguientes a la aparición de los síntomas. Se recomienda tratamiento mínimo cinco

días, ampliables hasta mejoría clínica. Los virus influenza circulantes son resistentes a los antivirales amantadina y rimantidina, por lo que no se recomiendan como monoterapia.

Los médicos pueden considerar el tratamiento antiviral para adultos y niños que no tienen un alto riesgo de complicaciones de la influenza, con influenza documentada o sospechada, independientemente de la historia de vacunación contra la influenza, que son:

- Pacientes ambulatorios con inicio de enfermedad ≤ 2 días antes de la presentación.
- Pacientes ambulatorios sintomáticos que son contactos en el hogar de personas que corren un alto riesgo de desarrollar complicaciones por la influenza, particularmente aquéllos que están gravemente inmunocomprometidos.
- Proveedores de atención médica sintomáticos que atienden a pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones por la influenza, particularmente aquéllos que están gravemente inmunocomprometidos.^{5,11}

El fosfato de oseltamivir oral ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la influenza grave, pero sin complicaciones dentro de los dos días de la aparición de la enfermedad en personas de 14 días de vida en adelante y para la quimioprofilaxis en personas de un año de edad en adelante. Si bien el uso de oseltamivir oral para el tratamiento de la influenza en bebés con menos de 14 días de vida y para la quimioprofilaxis en bebés de tres meses a un año no forma parte de las indicaciones aprobadas por la FDA, es recomendado por los CDC y la American Academy of Pediatrics. Si el niño tiene menos de tres meses, no se recomienda el uso de oseltamivir para la quimioprofilaxis a menos que se considere que la situación es crítica debido a los datos limitados que existen para este grupo etario.

Autolesión o delirio, reportados principalmente entre pacientes pediátricos japoneses.

El zanamivir para inhalar está aprobado por la FDA para el tratamiento de la influenza grave pero sin complicaciones dentro de los dos días de la aparición de la enfermedad en personas de siete años en adelante, y para la quimioprofilaxis de la influenza en personas de cinco años en adelante. Está contraindicado el uso del zanamivir para inhalar en pacientes con historial clínico de alergia a las proteínas de la leche.

El peramivir intravenoso está aprobado por la FDA para el tratamiento de la influenza grave pero sin complicaciones dentro de los dos días de la aparición de la enfermedad en personas de dos años de edad en adelante. La efectividad del peramivir se determina de acuerdo con las pruebas clínicas en oposición al placebo en las que el tipo de virus predominante era el virus de la influenza A.

No hay datos para el uso del peramivir o baloxavir para la quimioprofilaxis de influenza.

El baloxavir marboxil oral está aprobado por la FDA para el tratamiento de la influenza grave pero sin complicaciones dentro de los dos días de la aparición de la enfermedad en personas de 12 años de edad en adelante que están sanas o tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la influenza. Se ha establecido la seguridad y eficacia del baloxavir para el tratamiento de la influenza en pacientes pediátricos de 12 años de edad en adelante que pesan al menos 40 kg. No se ha determinado la seguridad y eficacia en pacientes < 12 años de edad o que pesan menos de 40 kg. La eficacia del baloxavir para la aprobación inicial de la FDA en octubre del 2018 se determinó según ensayos clínicos en pacientes ambulatorios de 12 a 64 años que anteriormente estaban sanos (Hayden, 2018).¹² El tratamiento con baloxavir de dosis única fue superior al de placebo y tuvo una eficacia clínica similar en el tiempo del alivio de los síntomas que un tratamiento de cinco días con oseltamivir. En octubre del 2019, la FDA aprobó una indicación para el tratamiento con baloxavir de casos de influenza graves pero sin complicaciones dentro de los dos días de la aparición de la enfermedad en personas de 12 años de edad en adelante con alto riesgo de tener complicaciones relacionadas con la influenza, con base en los resultados de un ensayo clínico (Ison, 2018; Baloxavir marboxil (Xofluza) Sitio web de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. 2019) En este ensayo clínico de la iniciación

Tabla 3: Dosificación para niños que pesan menos de 40 kg.

Peso (kg)	Edad (años)	Cantidad de mezcla de antiviral (1 mL = 15 mg) mL (mg)
≤ 15	1-2	2 (30)
15 a 23	3-5	3 (45)
23 a 40	6-9	4 (60)

temprana del tratamiento antiviral de la influenza sin complicaciones en pacientes con alto riesgo, el baloxavir fue superior al placebo y tuvo una eficacia similar al oseltamivir en cuanto al tiempo transcurrido para el alivio de los síntomas. En el caso de los pacientes con infección por virus de influenza B, el baloxavir redujo considerablemente el tiempo promedio para mejorar los síntomas en comparación con el oseltamivir, por más de 24 horas. No obstante, no hay datos disponibles sobre el tratamiento de la influenza con baloxavir en mujeres embarazadas, personas inmunodeprimidas o personas con influenza grave. No hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el tratamiento con baloxavir de pacientes hospitalizados con influenza.¹¹

REFERENCIAS

1. Center for Diseases Control and Prevention (CDC) [Internet]. 2018 [actualizado 10 julio 2019; citado 28 enero de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/index.htm>
2. Reproduced and adapted with permission of Dr Masato Tashiro, Director, Center for Influenza Virus Research, National Institute of Infectious Diseases [internet] 2009 (NIID) Japan. [citado 28 de enero de 2020] Disponible en: <https://www.niid.go.jp/niid/en/flu-e.html>
3. Weekly /Influenza Report EW 3/Regional Update: Influenza & Others Respiratory Viruses. PAHO/OPS influenza regional update [internet] 28 de enero de 2020 [citado el 03 de febrero 2020] Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=see-influenza-reports-by-year-4302&alias=51471-regional-update-influenza-epidemiological-week-3-january-28-2020&Itemid=270&lang=en
4. Influenza Global Update 358 Based on data up to December 22, 2019. [Internet] [actualizado 06 de enero de 2020; citado 28 de enero 2020]. Disponible en: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2020_01_06_surveillance_update_358.pdf?ua=1
5. World Health Association. Influenza [Internet] [actualizado 6 de noviembre 2018; citado 28 de enero 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
6. WHO/IVB Database, Map production Immunization Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization. [Internet] Department of Immunization, Vaccine and Biologicals (Geneva 27, Switzerland); 2017 [actualizado 13 de junio 2017; citado 28 de enero 2020]. Disponible en: https://extranet.who.int/ivb_docs/reports/catalogue
7. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017-2018. Pediatrics [Internet]. 2017 [citado 28 de enero 2020]; 140 (4): 10-18. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/140/4/e20172550.full.pdf>
8. Flumaron [Internet]. Londres: Editado por el redactor del personal de PBR; 2019 [actualizado 5 de noviembre 2019; citado 28 de enero 2020]. Disponible en: <https://www.flumaron.com/post/la-fda-aprueba-nueva-formula-de-fluzone-de-sanofi-en-personas-mayores>.
9. Center for Diseases Control and Prevention (CDC) [Internet]. 2020 [actualizado 17 enero 2020; citado 02 febrero de 2020]. Disponible en: https://espanol.cdc.gov/enes/flu/season/faq-flu-season-2019 / 2020.htm#anchor_1568639330820
10. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevención y control de la influenza estacional con vacunas: recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización - Estados Unidos, temporada de influenza 2019-20. MMWR [Internet]. 2019 [citado 02 febrero de 2020]; 68 (3): 1-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6713402/>
11. Yyeke TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM. Guías de práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América: Actualización de 2018 sobre diagnóstico, tratamiento, quimioprofilaxis y manejo de brotes institucionales de la influenza estacional. Clin Infect Dis [Internet]. 2019 [citado 02 febrero de 2020]; 68 (6): 895-902. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769232/>
12. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, Jong MD, Hurt AC et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med.* 2018; 379: 913-923.

Correspondencia:

Pío López
Calle 5B5 #37 bis-20,
Cali, Colombia.
E-mail: pio.lopez@ceiponline.org

HIGHLIGHTS

doi: 10.35366/92383

Ingreso de alimentos al hospital: un problema que nos compete a todos

Admission of food to the hospital: a problem that concerns us all

Iván Renato Zúñiga Carrasco,* Janett Caro Lozano[†]

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

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

RESUMEN

Los medios para la transferencia de microorganismos a los pacientes a través del ingreso de alimentos al hospital se pueden presentar a través de la comida misma, ya que son escasos los alimentos que se esterilizan antes de introducirlos al hospital, por la transferencia de microorganismos directamente del servicio o establecimiento donde preparan los alimentos y por la transferencia de organismos infecciosos por el mal manejo de los productos, esto incluye calefacción o refrigeración insuficiente de los alimentos, saneamiento inadecuado de equipos, así como el almacenamiento del producto.

Palabras clave: Alimentos, infecciones asociadas a la atención de la salud, hospital, paciente.

ABSTRACT

The means for the transfer of microorganisms to patients through the entry of food to the hospital can be presented through the food itself, since there is little food that is sterilized before introducing them to the hospital, by transferring microorganisms directly from the hospital for the service or establishment where they prepare food and for the transfer of infectious organisms due to improper handling of products, this includes insufficient heating or cooling of food, inadequate sanitation of equipment as well as storage of the product.

Keywords: Food, infections associated with health care, hospital, patient.

INTRODUCCIÓN

Cuando un paciente se encuentra hospitalizado ya sea por algún padecimiento agudo, crónico, quirúrgico o por alguna urgencia, se protocoliza y se le da la atención necesaria apegándose todo el personal de salud a la normatividad vigente tanto internacional, nacional e institucional. La dieta prescrita tiene que ser apegada al padecimiento por el cual está hospitalizado, sin embargo, pueden presentarse desviaciones no sólo por parte de los familiares, sino por el mismo personal de salud al permitir pasar alimentos extrahospitalarios, ya que la introducción de los mismos puede generar no sólo alteraciones metabólicas en los pacientes, sino ruptura del ayuno

para un procedimiento quirúrgico y hasta introducción de bacterias patógenas, las cuales pueden generar Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS). Diariamente, el personal de salud sea la institución que fuese, tanto en segundo como tercer nivel de atención, introduce diversos tipos de alimentos a los diferentes servicios hospitalarios, generalmente los consume y deja residuos de los mismos o los recipientes donde venían; a pesar de que la normatividad intrahospitalaria prohíbe la introducción de alimentos, o en su caso, el consumo de los mismos en el comedor, no se puede terminar con dicha práctica, siendo aun mayor el consumo en festividades tales como: fiestas de fin de año, día de la amistad, fin de cursos del personal becario, cumpleaños, día del médico y día de la enfermera, llegando a tal grado de cocinar y asar en servicios críticos como son los quirófanos, tococirugía y la terapia intensiva; cuando se les llega a reportar por incurrir en tal desviación llegan a molestarse a tal grado que pueden dañar de alguna manera a

Financiamiento: Ninguno.

Conflictos de intereses: Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/92383>



la(s) persona(s) que están cumpliendo su trabajo. Existen ocasiones en las que el mismo personal de salud realiza festejos en conjunto con los familiares de algún paciente, colocando flores, globos y comiendo despreocupadamente en el cubículo del paciente. Todo el personal de salud ha minimizado que la introducción de alimentos puede generarnos diversas áreas de oportunidad desde las ya comentadas IAAS, proliferaciones de fauna nociva como son mosca, cucarachas y hormigas, sin olvidar el deterioro de la imagen del personal ante la mirada de pacientes y familiares, los cuales van a estar inconformes al ver cómo se consumen alimentos que a ellos no se les tiene permitido introducir.

LA ALIMENTACIÓN COMO FUENTE DE LAS BACTERIAS QUE CAUSAN IAAS

Los medios para la transferencia de microorganismos a los pacientes a través del ingreso de alimentos al hospital se pueden dividir en tres categorías: primero a través de la comida misma, ya que son escasos los alimentos que se esterilizan antes de introducirlos al hospital. La presencia de patógenos pueden estar contenidos de manera apenas perceptible a través de: tierra, polvo, incluso secreciones u excremento en la superficie de carnes, frutas, vegetales o sobre otros productos. En segundo lugar, la transferencia de microorganismos a los pacientes se les puede atribuir directamente al servicio o establecimiento donde preparan los alimentos, a causa de una desviación en las reglas básicas de saneamiento e higiene, lo cual podría conducir a una infección bacteriana en un paciente hospitalizado, por el solo hecho de introducir alimentos al hospital. El tercer medio para la transferencia de organismos infecciosos es a través del suministro de alimentos a los pacientes por el mal manejo de los productos, esto incluye calefacción o refrigeración insuficiente de los alimentos, saneamiento inadecuado de equipos, así como el almacenamiento del producto.¹

COMIDA

La transferencia de microorganismos a pacientes hospitalizados por ingreso de alimentos ha sido documentada por varios investigadores, los aportes por Kominos y colaboradores ampliamente han reportado la introducción de *P. aeruginosa* en hospitales a través de verduras, ya que se aisló el microorganismo de tomates, zanahorias, endivias,

cebollas, rábanos, apio, col, pepinos y lechuga. Se tipificó pyocine en el cultivo *P. aeruginosa*, de igual manera se tomaron muestras en pacientes, las cuales fueron idénticas a las recuperadas de las verduras. Los tomates presentan con mayor número y frecuencia *P. aeruginosa*.²

Samish y su grupo analizaron tejidos (tallo, cáscara, pulpa de fruta, semillas y cáliz) de tomates y pepinos aparentemente «sanos» pero también se aislaron microorganismos, a pesar de que su tejido interno normalmente se considera estéril. Ciertas influencias climáticas y prácticas agropecuarias parecen tener un papel en la presencia de bacterias contenidas en determinado vegetal. Asimismo, Samish y colaboradores evidenciaron que el área del tallo es el sitio de entrada para las bacterias, esto es, los organismos pueden penetrar hasta la pulpa. Es de destacar que el núcleo central del tomate puede tener una concentración bacteriana superior. Se ha demostrado que *P. aeruginosa* puede estar presente en la caña de azúcar y tabaco, asimismo varias cepas de la bacteria son idénticas a los asociados a infecciones animales.^{1,3,4}

La carne fresca comúnmente está contaminada con diversos microorganismos, particularmente *E. coli*. La ausencia de *E. coli* en la carne se presenta después de ser cocinada adecuadamente. Otro tipo de carnes frescas, particularmente las aves de corral, puede transportar *Salmonella spp*. Shooter y su equipo aislaron *E. coli*, *P. aeruginosa*, y *Klebsiella pneumoniae* de alimentos tales como: ensaladas, carnes frías, dulces fríos, diversos alimentos fríos, puré y lo más importante, en comidas calientes.⁵

Ross y colaboradores investigaron la presencia de microorganismos tales como: estafilococos coagulasa positivos y *E. coli* en alimentos congelados y/o precocinados como: pollo, pavo e hígado de res. Eddy y colegas aislaron *S. aureus* en tocino, el cual puede sobrevivir allí casi indefinidamente. La leche es un medio de crecimiento óptimo para muchos microorganismos, si no se maneja adecuadamente, puede ser una fuente potencial de infección, tal es el caso de la *E. coli* enteropatógena, la cual se ha aislado en muestras de leche homogeneizada pasteurizada y otros productos lácteos. La leche cruda, también conocida como «leche bronca», así como la leche mal pasteurizada puede contener *S. aureus*.^{1,6,7}

PERSONAL

Los alimentos también pueden contaminarse durante el proceso de preparación, las posibles

rutas de contaminación microbiana son casi ilimitadas; casi todos los alimentos se manipulan una y otra vez por el personal manejador de alimentos. Si alguno de los manejadores presenta algún padecimiento infeccioso puede ser transmitida a la comida. El cabello largo tanto en hombre como en mujer y la barba en el caso del hombre pueden ser fuente de microorganismos patógenos. La transmisión de los trabajadores no es la única vía por la cual los microorganismos pueden contaminar los alimentos, se ha aislado *P. aeruginosa* de diversas superficies de utensilios para corte y en cuchillos utilizados en la preparación de ensaladas. También se ha aislado *E. coli* de: fregaderos, superficies de trabajo, utensilios y pisos de cocina. Se han encontrado concentraciones muy altas de microorganismos en bandejas y recipientes hondos dejados a escurrir.¹

MAL MANEJO

Los alimentos cocinados deben mantenerse calientes mientras se transita de la cocina al comensal. Los alimentos no deben permanecer a temperatura ambiente durante largos períodos. En cuestión de horas algunos organismos patógenos crecen potencialmente a niveles alarmantes. Además, si la comida se deja en platos o carritos descubiertos, existe la posibilidad de que los insectos contaminen el producto. Refrigerar adecuadamente los alimentos debe ser satisfactorio. Una bandeja grande o plato de comida pueden tener una temperatura interna suficientemente alta para permitir el crecimiento microbiano a pesar de que esté en el refrigerador.¹

Shooter y colaboradores examinando alimentos cocidos y crudos en una cocina, encontraron *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, y *Klebsiella sp.*, concluyendo que estos organismos se establecían como flora intestinal de los pacientes cuando se ingieren alimentos tales como verduras frescas.⁵

Como se comentó anteriormente, los tomates, constituyen una importante fuente de *P. aeruginosa*, este organismo ingerido a través de vegetales puede colonizar el tracto intestinal de pacientes hospitalizados, así como en individuos susceptibles, cuya colonización intestinal puede conducir a una infección, complicando su enfermedad subyacente, con posterior transmisión del organismo a otros pacientes a través de las manos del personal de salud. Las ensaladas

de tomate llevan un promedio de 70 unidades formadoras de colonia (UFC) de *P. aeruginosa*. La contaminación cruzada de otros alimentos en la cocina probablemente puede tener lugar desde el corte, principalmente tablas y cuchillos usados para preparar vegetales. Samish y su grupo sugieren que *P. aeruginosa* es una bacteria epífita, la cual coloniza los tomates encontrándose principalmente en tallo y el núcleo subyacente de tomates sanos junto con *Xanthomonas*, *Enterobacteriaceae* y *Corynebacteriaceae*.^{2,3}

En un estudio recientemente realizado por Wassermann y su equipo en manzanas, determinaron que son colonizadas por distintas comunidades bacterianas, siendo predominantes: proteobacteria, *Bacteroides*, *Burkholderia*, *Pantoea*, *Erwinia*, *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia-Shigella* y *Firmicutes*. La mayoría de las bacterias se encuentran en las semillas y la pulpa. Las manzanas recién cosechadas y manejadas orgánicamente albergan una microbiota más diversa y uniforme, en comparación con las convencionales; la abundancia de casi 40% de los géneros y órdenes bacterianos difirió significativamente entre las manzanas de manejo orgánico y convencional.⁸

La presencia de ciertos microorganismos está definida como un indicador de contaminación fecal, pero diversos organismos no se asocian necesariamente con material fecal en alimentos tales como verduras, frutas, algunos tipos de carne, postres, pescados, mariscos (la mayoría de los cuales fueron congelados) y cereales secos; esto podría indicar que los organismos coliformes en congelados o productos secos son capaces de iniciar el crecimiento en una forma relativamente no inhibitoria.

Queso y sus derivados, así como sándwiches hechos del mismo, se ha encontrado que tienen niveles altos de organismos residuales relacionados con su producción.⁹

Un estudio reciente de bacterias coliformes en leche pasteurizada indicó que las especies de *Enterobacter*, *Hafnia*, *Citrobacter*, *Serratia* y *Raoultella* representaron la mayoría de la población coliforme. De los aislados de coliformes recolectados, la mayoría mostró la capacidad de crecer sustancialmente durante 10 días a temperaturas de refrigeración. *Pseudomonas* y otras bacterias Gram-negativas no coliformes comúnmente contaminan la leche desde su procesamiento.¹⁰

RECOMENDACIONES

- Las cáscaras de huevo deben ser cuidadosamente lavadas con desinfectante.
- Las bandejas de comida deben sumergirse en un antiséptico yodado.
- La falta de apreciación por parte de los manejadores de alimentos en los procedimientos, necesitando hacer énfasis en reglas para los trabajadores de la cocina, con una mejor capacitación, es decir, explicando la importancia de por qué ciertos procedimientos se han implementado. Los procedimientos deben ser fáciles de entender pero cuidadosamente seguidos.
- Usar alimentos seguros de alta calidad.
- El personal manejador de alimentos debe tener buena higiene personal, notificar enfermedades transmisibles y educación de los trabajadores.
- Uso adecuado de equipo sanitario.
- Servicio protegido al paciente incluyendo equipo adecuado para el transporte de alimentos y agua.¹

CONCLUSIÓN

De los tres medios generales para la transferencia bacteriana, la contaminación de los alimentos por parte del personal manejador de alimentos es el más importante. Aunque los microorganismos pueden ingresar al hospital a través de la comida que se

introducen, el elemento humano sigue siendo impredecible y difícil de controlar.

REFERENCIAS

1. Pasch J. Food and other sources of pathogenic microorganisms in hospitals. A review. *Milk Food Technol.* 1974; 37 (10): 487-493.
2. Kominos S, Copeland C, Grosiak B, Postic B. Introduction of *Pseudomonas aeruginosa* into a hospital via vegetables. *Appl Microbial.* 1972; 24 (4): 567-570.
3. Samish Z, Etinger R, Bick M. Microflora within healthy tomatoes. *Appl Microbial.* 1961; 9: 20-25.
4. Samish Z, Etinger R. Distribution of bacteria within the tissue of healthy tomatoes. *Appl Microbial.* 1963; 11: 7-10.
5. Shooter R, Cooke E, Faiers M, Breaden A, O'Farrel S. Isolation of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella* from food in hospitals, canteens, and schools. *Lancet.* 1971; 21 (2): 390-392.
6. Ross A, Thatcher F. Bacteriological content of marketed pre-cooked frozen foods in relation to public health. *Food Technol.* 1958; 12 (7): 369-371.
7. Eddy B, Ingram M. The occurrence and growth of staphylococci on packed bacon, with special reference to *Staphylococcus aureus*. *J Appl Bacterial.* 1962; 25 (2): 237-247.
8. Wassermann B, Müller H, Berg G. An apple a day: which bacteria do we eat with organic and conventional apples? *Front Microbiol.* 2019; 10: 1629.
9. Hall H, Brown D, Lewis K. Examination of market foods for coliform organisms. *Appl Microbiol.* 1967; 15 (5): 1062-1069.
10. Martin N, Trmčić A, Hsieh T, Boor K, Wiedmann M. The evolving role of coliforms as indicators of unhygienic processing conditions in dairy foods. *Front Microbiol.* 2016; 30 (7): 1549.

Correspondencia:

Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco

E-mail: ivan.zuniga@imss.gob.mx

Medicamentos versátiles: buscando balas mágicas

Versatile drugs: searching for magic bullets

Luis Adrián Rosales-Hernández, Francisco Eduardo Rivas-Larrauri, Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada

Servicio de Inmunología. Instituto Nacional de Pediatría, SSA. Ciudad de México, México.

RESUMEN

La autoinmunidad y la inmunodeficiencia eran consideradas previamente condiciones mutuamente excluyentes, sin embargo, con el avance en el entendimiento de los mecanismos reguladores y del análisis genético se ha encontrado que la relación es más estrecha de lo previsto. Un paciente puede presentar manifestaciones infecciosas y autoinmunes simultáneamente. Así, existen medicamentos polifacéticos (llamados «balas mágicas» por Paul Ehrlich) que han demostrado propiedades immunomoduladoras y antimicrobianas que pueden ser de utilidad. En este artículo se revisan los mecanismos antiinfecciosos de fármacos utilizados rutinariamente como inmunosupresores; además de las propiedades immunomoduladoras de antibióticos, antiparasitarios, reguladores de las vías metabólicas e inhibidores de la angiogénesis que pudiesen tener implicaciones clínicas.

Palabras clave: Inmunidad, autoinmunidad, immunomodulación, antimicrobianos.

Abreviaturas:

CMV = citomegalovirus,
DHODH = dihidroorotato deshidrogenasa,
IFN- $\alpha\beta$ = interferón alfa-beta,
IMPDH = inosina-monofosfato deshidrogenasa,
LFA-1 = antígeno-1 asociado a la función del linfocito,
MHC-II = complejo principal de histocompatibilidad clase II,
NFAT = factor nuclear asociado a células T activadas;
NF- κ B = factor nuclear κ B, TCR = receptor del linfocito T,
TLR = receptor tipo Toll,
TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa,
VEFG = factor de crecimiento endotelial vascular,
VHC = virus de la hepatitis C.

Simbología: líneas rojas: inhibición/bloqueo; frases entre corchetes: efecto del medicamento.

ABSTRACT

Autoimmunity and immunodeficiency were previously considered mutually exclusive conditions, however, with progress in understanding regulatory mechanisms and genetic analysis it has been found that the relationship is closer than predicted. A patient may present both infectious and autoimmune manifestations simultaneously. Thus, there are multifaceted drugs (called «magic bullets» by Paul Ehrlich) with immunomodulatory and antimicrobial properties. In this article, we review the anti-infective mechanisms of drugs routinely used as immunosuppressants; the immunomodulatory properties of antibiotics, antiparasitic, metabolic pathway regulators and angiogenesis inhibitors that may have clinical implications.

Keywords: Immunity, autoimmunity, immunomodulation, antimicrobial agents.

INTRODUCCIÓN

La autoinmunidad y la inmunodeficiencia eran consideradas previamente condiciones mutuamente excluyentes, sin embargo, con el avance en el entendimiento de los mecanismos reguladores y del análisis genético se ha encontrado que la relación es más compleja y estrecha de lo previsto. Un paciente puede presentar ambas manifestaciones; además, el tratamiento inmunosupresor en las enfermedades reumáticas genera frecuentemente complicaciones infecciosas, o viceversa, los procesos infecciosos activan una respuesta autoinmune. Es por ello que ante estos escenarios es necesario buscar agentes terapéuticos que tengan esa doble función: controlar el proceso infeccioso y abatir la respuesta autoinmune.¹

Paul Ehrlich acuñó el término de «la bala mágica», la cual se refería a la búsqueda del medicamento ideal con propiedades antiinfecciosas sin causar daño, y lo logró con el «salvarsán», el primer medica-

Financiamiento:

Conflictos de intereses: El Dr. Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada ha recibido honorarios como ponente de los laboratorios Octapharma AG®, Shire Pharmaceuticals México S.A. de C.V. y CSL Behring.

<https://dx.doi.org/10.35366/92384>



mento eficaz contra la sífilis. Así, el término original de «bala mágica» conlleva propiedades antiinfecciosas.²

En este artículo revisamos aquellos medicamentos polifacéticos que poseen propiedades antiinfecciosas e inmunomoduladoras que son utilizados con mayor frecuencia en el tratamiento del paciente con autoinmunidad. Es importante destacar que, si bien estos medicamentos poseen ambas propiedades, en la práctica no siempre se utilizan con ambos fines (*Figura 1* y *Tabla 1*).

Medicamentos predominantemente inmunomoduladores con propiedades antimicrobianas

Ciclosporina A. Los inhibidores de la calcineurina se han utilizado en el tratamiento inmunsupresor

de pacientes trasplantados, como alternativa terapéutica en enfermedades autoinmunes refractarias y en el síndrome hemofagocítico. Dentro de este grupo de medicamentos destaca la ciclosporina A (CsA). El medicamento modula las señales intracelulares producidas por la activación del receptor del linfocito-T bloqueando la actividad de la calcineurina. La calcineurina es una fosfatasa que en las células humanas regula la homeostasis intracelular del calcio (Ca^{2+}), el metabolismo neuronal y la activación del linfocito T mediante el factor de transcripción NFAT; sin embargo, algunos hongos patógenos también poseen una calcineurina estructuralmente similar, por lo que son susceptibles a la inhibición de esta enzima. Los primeros estudios realizados para evaluar la virulencia de *Candida albicans* y hongos filamentosos como *Aspergillus fumigatus*

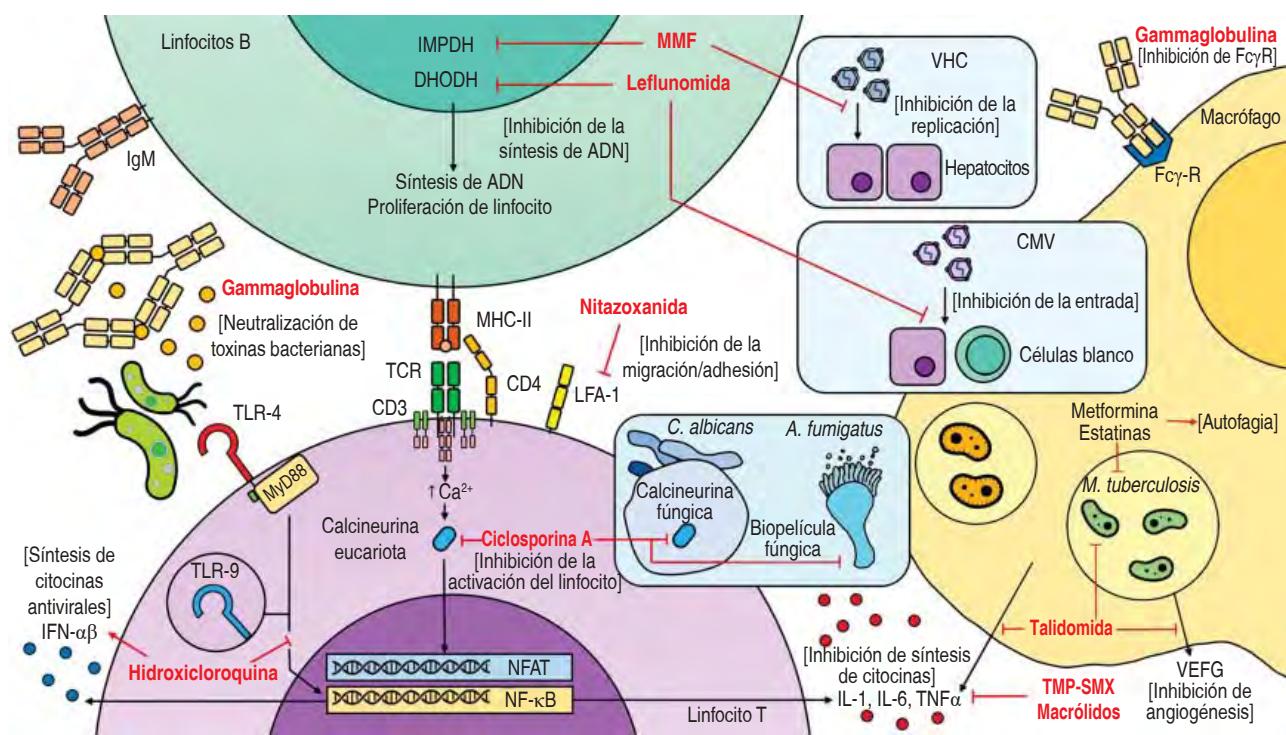


Figura 1: Medicamentos versátiles. La activación de la respuesta inmune adaptativa funciona como un modelo para explicar los mecanismos de acción de fármacos inmunsupresores con actividad antimicrobiana. Ciclosporina A inhibe la calcineurina fungíca y eucariota de hongos como *Candida albicans* y la biopelícula fungíca de *Aspergillus fumigatus*. Hidroxicloroquina, un antimalárico, actúa en la regulación de los TLR, con dos consecuencias fundamentales: inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias y favorecer un estado antiviral con la síntesis de interferones de tipo I. Talidomida, metformina y las estatinas son medicamentos que además de regular funciones metabólicas y de angiogenia, inhiben el crecimiento de micobacterias. Inmunsupresores como leflunomida y mofetilo son inhibidores de la síntesis de ADN con actividad antiviral. Algunos antibióticos y antiparasitarios como trimetoprim-sulfametoxazol, claritromicina y nitazoxanida también poseen propiedades inmunorreguladoras por distintos mecanismos. Finalmente, la gammaglobulina es el medicamento versátil con propiedades inmunomoduladoras y antiinfecciosas que puede ser utilizado en una amplia variedad de pacientes con autoinmunidad infectados, se muestra su efecto en la neutralización de toxinas bacterianas y la inhibición de los receptores de la porción Fc en la membrana del macrófago.

Tabla 1: Medicamentos predominantemente inmunosupresores con propiedades antimicrobianas y reguladores de funciones metabólicas.

Fármaco	Mecanismo inmunomodulador	Microorganismos susceptibles
Ciclosporina	Inhibidor de la calcineurina	Antifúngico: <i>Candida albicans</i> (efecto sinérgico con fluconazol) y especies de <i>Candida no albicans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>Fusarium oxysporum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Strongyloides spp.</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Leishmania major</i> , <i>Leishmania tropica</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> Antiviral: virus de la hepatitis C
Micofenolato de mofetilo	Inhibe la inosina-monofosfato deshidrogenasa	Antiviral: virus de la hepatitis C (sinergismo con ciclosporina A e interferón alfa), influenza H5N1 (aviar), norovirus (sinergismo con ribavirina), <i>Pneumocystis jirovecii</i> , virus de inmunodeficiencia humana, dengue, chikungunya, hepatitis B, Coxsackie virus B3, virus del oeste del Nilo, virus de la fiebre amarilla Antiviral: citomegalovirus (resistente a ganciclovir), VIH, dengue
Leflunomida	Inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa	Antiparasitario: <i>Plasmodium spp.</i>
Hidroxicitoloquina	Inhibe la producción de citocinas proinflamatorias a través de la regulación negativa de TLR3, TLR4 y TLR9 inactivando complejo NF-κB – AP-1, disminuyendo la producción de IL-1β y TNF-α, de autoanticuerpos y células NK	Antiviral: virus de inmunodeficiencia humana, dengue, influenza, flavivirus, rubéola, virus de la hepatitis A, B y C, arenavirus, rabia, varicela zóster, virus sincitial respiratorio, herpes simple, Epstein-Barr, poliovirus, <i>Newcastle virus</i> Antibacteriano: <i>Coxiella burnetii</i> (sinergismo con doxiciclina para fiebre Q), <i>Tropheryma whipplei</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium avium</i> , <i>Salmonella Typhi</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Brucella abortus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> Antifúngico: <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> Antimicobacteria: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y <i>Mycobacterium leprae</i>
Talidomida	Inhibición de TNF-α y del VEGF (angiogénesis)	Antimicobacteria: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y <i>Mycobacterium leprae</i>
Estatinas	Inhibición de la HMG-CoA reductasa, inhibición de moléculas de adhesión de la respuesta inflamatoria	Antibacteriano: <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> Antiviral: influenza virus (H5N1, H1N1) Antimicobacteria: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Antibacteriano: <i>Candida albicans</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Metformina Pioglitzazona	Antineoplásico inmunorregulador Restaura especies reactivas de oxígeno de origen mitocondrial. Potencia estallido respiratorio en la enfermedad granulomatosa crónica	

demonstraron un papel importante de la calcineurina en el metabolismo fúngico, incluyendo morfogénesis, crecimiento y virulencia.³

La inhibición de la calcineurina en las células eucariotas condiciona la disminución de la transcripción de los genes que codifican la interleucina-2 (IL-2), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), IL-3, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) entre otras

citocinas, lo cual justifica en gran medida su efecto antiinflamatorio.⁴

La CsA actúa de forma sinérgica con otros medicamentos antifúngicos en microorganismos susceptibles: 1) incrementa la sensibilidad a azoles en modelos de *Candida albicans*, a través de la inhibición de la biopelícula fúngica (biofilm);⁵ 2) *in vitro* potencia los efectos de la equinocandina y caspofungina contra *Aspergillus fumigatus*; el

incremento en las concentraciones de caspofungina produce un «efecto de crecimiento reverso», debido a que la inhibición de la calcineurina disminuye los niveles de β -1-3-glucanos, produciendo un incremento compensatorio de la síntesis quitina. Esta respuesta de «estrés» en la pared celular de hongos filamentosos es susceptible al bloqueo terapéutico con inhibidores de β -1-3-glucanos, de la síntesis de quitina y de la calcineurina;^{6,7} 3) incrementa la actividad de anfotericina B, azoles y caspofungina contra la plantónica y la biopelícula de *C. parapsilosis*;⁸ 4) se ha demostrado un efecto sinérgico con equinocandina y azoles (modelo con *Candida albicans*) y caspofungina (modelo de *Aspergillus fumigatus*) mediado por la inhibición de la proteína Hsp-90.⁹ Por otro lado, CsA interfiere en el proceso de presentación del antígeno, inhibe la síntesis de IL-17 por las células Th17 así como la producción de autoanticuerpos dependiente de los linfocitos-T, por lo que el mecanismo antifúngico de este medicamento se basa de manera casi exclusiva en la actividad que ejerce directamente sobre el hongo.¹⁰

Hidroxicloroquina. La hidroxicloroquina (HCQ) es un derivado de la cloroquina, en la que un grupo N-etilo ha sido beta-hidroxilado. Su efecto contra parásitos del complejo *Plasmodium spp* es dependiente de la sensibilidad a este medicamento en distintas regiones endémicas del mundo. La utilidad de este medicamento en enfermedades autoinmunes es bien conocida.¹¹ Su espectro inmunomodulador se basa en la capacidad de suprimir la producción de citocinas proinflamatorias a través de la regulación negativa de los receptores de tipo Toll (TRL), inactiva el complejo NF- κ B-AP-1, disminuye la producción de IL-1 β y TNF- α , de autoanticuerpos y de células NK,¹² interfiere con la presentación antigenica y la síntesis de ARN y ADN.¹³ El primer modelo en describir sus efectos antimicrobianos se basó en la determinación del pH en las vacuolas de replicación de *Coxiella burnetii*, agente causal de la fiebre Q.¹¹

La HCQ es una base débil que se acumula en el medio ácido de los organelos intracelulares e inhibe la replicación de diferentes tipos de virus interfiriendo en el tráfico lisosomal, endosomal o en el proceso de maduración de los viriones.¹⁴ El incremento del pH en las vesículas intracelulares se correlaciona con su actividad contra microorganismos diversos en estudios *in vitro*: *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella enterica* serovar *Typhi*, entre otros.^{11,15,16}

La cloroquina y la HCQ disminuyen la expresión de la glucoproteína 120 (gp120) de los viriones procedentes de células infectadas por el VIH-1, se relacionan con la interferencia de la glucosilación de las proteínas virales y el incremento del pH en los endosomas que participan en la expresión de gp120.^{17,18} La adición de HCQ al tratamiento anti-retroviral permite alcanzar una cuenta de linfocitos TCD4+ superiores en menor tiempo en los pacientes infectados con VIH.¹² Sin embargo, aquéllos sin tratamiento antirretroviral que reciben solo HCQ demostraron tener cuentas de linfocitos TCD4+ menores al grupo placebo, con incremento en la replicación viral.¹⁹ Así, su utilidad en la clínica debe ser evaluada con detalle.

Se ha demostrado la capacidad de la HCQ de inhibir los cuatro serotipos del virus del dengue (DENV1-4), además de inducir citocinas como IL-6, IL-12 p19 e IL-12 p40.¹⁴ Las respuestas antivirales mediadas tanto por la inmunidad innata como adaptativa son eficientes contra virus hepatotropos y respiratorios estacionales.²⁰

En la cohorte estudiada por Feldman y colaboradores, los pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con hidroxicloroquina mostraron un riesgo reducido de infecciones comparado con aquéllos que nunca la utilizaron. La adición de hidroxicloroquina al tratamiento de las vasculitis ANCA positivas disminuyen la actividad de la enfermedad, mejoran la calidad y la expectativa de vida.²¹ En micología, la HCQ produce la deprivación de hierro dependiente del pH y favorece la fusión del fagolisosoma en células infectadas por hongos patógenos como *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus nidulans* y *Cryptococcus neoformans* en modelos *in vitro*.¹¹ Un reporte de onicomicosis crónica por *Aspergillus niger* demostró mejoría clínica significativa con dosis de 200 mg/día en adultos.²²

Leflunomida. La leflunomida es un profármaco con actividad inmunomoduladora mediada por la inhibición de la síntesis de pirimidinas, utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide y en la prevención del rechazo de trasplantes. Inhibe la enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) y disminuye la actividad de tirosina-cinasas, llevando a las células T y B a una fase S del ciclo celular y activando vías apoptóticas a través de p52.²³ Sus efectos antiinflamatorios se explican por la disminución en la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio, supresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), aumento de citocinas antiinflamatorias como IL-10, bloqueo del NF- κ B y un

cambio en la polaridad de la respuesta inmune, de un perfil Th1 a Th2, por lo que es de utilidad en la artritis reumatoide.²⁴

La leflunomida actúa en el ensamblaje de la cápside viral, no en la replicación del ADN y por lo tanto, no existe resistencia cruzada con otros fármacos activos contra el citomegalovirus (CMV). De los pacientes trasplantados con infección por CMV refractaria a los que se agregó leflunomida, en 53% se reportaron cargas indetectables a largo plazo, lo que demostró ser una herramienta útil en casos seleccionados, incluyendo aquéllos en los que se encuentra resistencia a ganciclovir.²⁵

En 1999 se describió por primera vez las propiedades antivirales de leflunomida en modelos *in vitro* de células infectadas por CVM, virus del herpes simple (VHS) y poliomavirus BK;²⁶ sin embargo, en un estudio en 2018 no encontró correlación entre las cargas virales de pacientes con nefropatía por poliomavirus VK y las concentraciones de leflunomida como tratamiento adyuvante.²⁷

Micofenolato de mofetilo. El micofenolato de mofetilo (MMF) actúa como un potente supresor de la proliferación de linfocitos que inhibe a la enzima inosina-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), utilizado inicialmente en la prevención del rechazo de alioinjertos; posteriormente se documentó su utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.²⁸ Los efectos inmunosupresores del MMF son potentes y su utilidad como agente antimicrobiano adyuvante aún es controvertida; a continuación, se mencionan las propiedades de este fármaco demostradas principalmente en modelos *in vitro*.

De forma interesante, el MMF inhibe la replicación del virus de la hepatitis C (VHC) a través de la supresión de autofagia en células hepáticas;²⁹ este efecto citotóxico se observa a dosis de entre 1-5 µg/mL, una dosis menor a 10 µg/mL que es la considerada inmunosupresora. El MMF y la ribavirina incrementan la síntesis de interferones de tipo 1 (IFN- $\alpha\beta$) a través de genes inductores de interferones (*interferon-stimulated gene*; ISG) como IRF-1, un mecanismo independiente de la inhibición de la IMPDH, lo que favorece un estado antiviral.^{30,31} El ARNm del virus de la influenza aviar H5N1 también se ve afectado con la administración de este medicamento, disminuyendo su replicación en modelos *in vitro*.³² El MMF no inhibe la replicación del virus del herpes simple 1-2, ni el virus de la varicela zóster (VVZ), pero sí ha demostrado un efecto contra el CMV, potenciando el efecto del ganciclovir *in vivo* e *in vitro*.³³

Siebert aisló 16 compuestos derivados del ácido micofenólico con propiedades antimicrobianas contra cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* en diferentes líneas celulares.³⁴ La depleción de trifosfato de guanosina en linfocitos-T inhibe la actividad de la transcriptasa inversa y disminuye la expresión de gp120 en células infectadas por el VIH. Reportes aislados confieren al MMF un efecto protector contra infecciones causadas por *Pneumocystis jirovecii*, virus Coxsakie, virus del oeste del Nilo, virus de la fiebre amarilla y norovirus.^{28,35} Se trata de un medicamento con un potente efecto inmunosupresor; sin embargo, se requieren más estudios para evaluar su eficacia en pacientes con autoinmunidad e infección concomitante.

Talidomida. La talidomida se introdujo al mercado en 1956 como un auxiliar en la conciliación del sueño que posteriormente se volvió popular en el tratamiento de la hiperemesis gravídica. Los reportes de amelia y focomelia en décadas posteriores forzaron su retiro del mercado. En la actualidad se encuentra aprobada para el tratamiento del eritema nodoso y el mieloma múltiple.³⁶ En el contexto de las enfermedades autoinmunes la talidomida cobra un papel importante por sus características inmunosupresoras y antiangiogénicas: 1) acelera la degradación del ARNm del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), ya que disminuye su producción en las células mononucleares;³⁷ 2) inhibe la producción de IL-12 mediada por NF- κ B;³⁸ 3) incrementa la expresión de IL-4 e IL-10, lo que favorece la polarización de la respuesta a un perfil Th2; 4) inhibe la síntesis del factor de crecimiento endotelial vascular en las células endoteliales e impide la angiogénesis; y 5) produce la regulación negativa en la expresión de moléculas de adhesión.³⁹ Además, favorece la activación de los linfocitos TCD8+ más que los TCD4+, debido al incremento en la expresión de interferón gamma (IFN- γ), citocina importante en la activación de la sintasa inducible de óxido nítrico, fundamental en la liberación de especies reactivas de nitrógeno.^{36,40}

La talidomida se ha evaluado como un agente adyuvante en el tratamiento de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae*. En este contexto, el efecto más importante es la supresión del TNF- α por los macrófagos, ya que reducen la respuesta inflamatoria y elevan los niveles de IFN- γ , IL-2 e IL-12, lo que favorece la activación del estallido respiratorio.⁴⁰ Los pacientes con tuber-

culosis pulmonar han mostrado ganancia ponderal durante el tratamiento con talidomida; observación que también ocurre en la coinfección con el VIH.⁴¹ Existen circunstancias en las que los pacientes con infección por micobacterias presentan una exacerbación de su patología autoinmune, escenario en el que la talidomida tiene un mayor potencial y cuya utilidad debería ser considerada. Además, este medicamento se ha utilizado como tratamiento adyuvante en casos de meningitis tuberculosa, tuberculosas,⁴² colitis en la enfermedad granulomatosa crónica⁴³ y enfermedad de Crohn.³⁹

Medicamentos predominantemente antimicrobianos con propiedades inmunomoduladoras

Los antibióticos han sido utilizados en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes con el fundamento que las infecciones son potenciales «disparadoras» de estas entidades. Ejemplos en que se ha asociado la presencia de microorganismos bien identificados en enfermedades autoinmunes con tratamiento antibiótico son diversos: macrólidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas para artritis reumatoide, ciprofloxacino para artritis reactiva crónica, trimetoprim-sulfametoxazol como protocolo en granulomatosis con polianéfisis, erradicación del *H. pylori* en púrpura trombocitopénica crónica y tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.⁴⁴

En esta sección se discuten los mecanismos de algunos agentes antimicrobianos usados para modificar el curso de las enfermedades autoinmunes.

Clarithromicina. Los macrólidos han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades respiratorias y digestivas infecciosas. Son agentes bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas al unirse reversiblemente a la subunidad ribosomal 50s.⁴⁵

Los macrólidos poseen un espectro antiinflamatorio e inmunomodulador que ha sido probado en modelos de enfermedades inflamatorias crónicas como la panbronquiolitis difusa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística (FQ)⁴⁶ y bronquiectasias no-FQ.⁴⁷ La clarithromicina, azitromicina y telitromicina inhiben procesos inflamatorios agudos en modelos de sepsis inducida por lipopolisacárido, al suprimir la síntesis de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-1 α mediante la inhibición de la vía de NF- κ B en las células mononucleares.⁴⁸⁻⁵⁰ Se ha documentado que la azitromicina inhibe la proliferación de los linfocitos-T a través de la vía m-TOR (*target of rapamycin*).⁵¹ Cabe destacar que el FK-506 y la rapamicina son estructuralmente similares a los macrólidos y poseen la capacidad de modular la activación del linfocito T a través de la calcineurina. Otros efectos que se han demostrado son el incremento en la degranulación de los neutrófilos, la atenuación del estallido respiratorio y de la expresión de moléculas de adhesión.⁵²

La artritis reumatoide y la enfermedad de Still del adulto representan un grupo de enfermedades para los que la claritromicina ha demostrado disminuir el tiempo de inducción a la remisión en sinergismo con los fármacos modificadores de la enfermedad.⁵³ Casos de artritis reumatoide refractaria al tratamiento inmunosupresor han mejorado cuando se agrega claritromicina como adyuvante, ya que inhiben la síntesis de fosfolipasa A2 y prostaglandina E2. En enfermedad de Still del adulto se asoció claritromicina con metotrexato y glucocorticoides, lo cual permitió la disminución en el uso de esteroides.^{54,55} Una hipótesis sustenta que la periodontitis producida por bacterias anaeróbicas es importante en la artritis reumatoide; sin embargo, la atribución de una causa estrictamente infecciosa a una enfermedad autoinmune aún es controversial.⁵⁶

Recientemente se publicó la eficacia de la claritromicina junto con la inmunoglobulina endovenosa en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki. Moléculas como FK-565 tienen similitud estructural con los patrones moleculares asociados con microbios (MAMP's) y poseen tropismo para desarrollar una respuesta inflamatoria en los vasos sanguíneos, incluyendo arterias coronarias. Dentro de los MAMP's con estas propiedades se encuentran aquéllos que derivan de *Yersinia pseudotuberculosis* y otras aerobacterias. Otros reportes describen la asociación de *Mycoplasma pneumoniae* con la enfermedad de Kawasaki, en la que la claritromicina tiene un papel terapéutico primario. A pesar de que el uso concomitante de claritromicina no afecta la duración de la fiebre, sí disminuye el riesgo de recaída y el periodo de hospitalización.⁵⁷

Nitazoxanida. La nitazoxanida es un antiparasitario de amplio espectro. Inicialmente fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para infecciones por *Cryptosporidium parvum* y *Giardia lamblia*;⁵⁸ hoy se reconocen nuevos alcances de su cobertura antimicrobiana.

La nitazoxanida actúa contra el virus de la influenza al bloquear la maduración de la hemaglutinina

en un estado postraduccional, sin tener efectos en la neuraminidasa. En las células mononucleares estimula la síntesis de interferones de tipo I para inducir un estado antiviral.⁵⁹ Posee la capacidad de inhibir a la proteína CHIK 26s, bloqueando la fusión a la membrana de las células hospederas en la infección por el virus del chikungunya. La nitazoxanida se considera un antiviral de espectro extendido que puede ser utilizado en la infección por virus del dengue, fiebre amarilla, virus sincitial respiratorio, parainfluenza, coronavirus, rotavirus, norovirus, virus JC, virus de la hepatitis B, hepatitis C, VIH^{59,60} y Zika.⁶¹ A pesar de los efectos *in vitro* contra el virus de la hepatitis C, no se ha demostrado que la nitazoxanida mejore la morbimortalidad relacionada con esta infección.⁶²

Además de su actividad antiparasitaria, la nitazoxanida demuestra actividad contra bacterias aerobias, grampositivas y gramnegativas, así como cepas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae* al inducir el proceso de autofagia en las células del sistema fagocítico mononuclear y la inhibición de la enzima la piruvato deshidrogenasa de *Escherichia coli*.⁶³

Posee papel en la modulación de carcinogénesis y se han demostrado estas propiedades: inhibe el crecimiento y la progresión de células tumorales mediante la glutatión-S-transferasa P1, induce autofagia en las células tumorales, inhibe la síntesis de citocinas y suprime la actividad del oncogén c-Myc.⁶⁴ Se ha propuesto su papel como un inhibidor de la molécula PD-1 en el proceso de inmunovigilancia contra las células tumorales en un modelo de cáncer de ovario.⁶⁵

Trimetoprim-sulfametoaxazol (TMP-SMX). Trimetoprim inhibe la enzima dihidrofolato reductasa bacteriana (con mayor preferencia que a la humana); el sulfametoaxazol es un análogo estructural del ácido paraaminobenzoico (PABA) que inhibe a la enzima dihidropteroato reductasa, el cual disminuye la formación del ácido dihidrofólico, un intermediario en la formación de tetrahidrofolato (THF). La reducción de la cantidad del THF inhibe la síntesis de timidina y por ende, la síntesis del ADN.⁶⁶ La utilidad del TMP-SMX se ha evaluado en pacientes con vasculitis.

La granulomatosis con poliangeítis (GPA) es una vasculitis de pequeños vasos que se caracteriza por la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAs), en la cual el tratamiento con esteroides y ciclofosfamida ha permitido el control de la enfermedad; sin embargo, su asociación con

infecciones de repetición de la vía aérea superior llevó a Stegeman y a sus colegas a realizar un estudio controlado aleatorizado en el que se demostró la eficacia del TMP-SMX en la reducción de recaídas cuando se usaba como profilaxis junto con el tratamiento inmunosupresor.⁶⁷ Se ha documentado una asociación entre portadores crónicos de *Staphylococcus aureus* y un incremento en las recaídas de GPA, por lo que se postula que TMP-SMX suprime la replicación bacteriana en el tracto respiratorio superior, disminuyendo la actividad de la enfermedad mediada por su «disparador». Los títulos de ANCAs en los pacientes tratados con TMP-SMX disminuyeron con tratamiento profiláctico.⁶⁸

MINOCICLINA

La minociclina es una tetraciclina semisintética de segunda generación con propiedades antibióticas contra bacterias grampositivas y gramnegativas, con uso principalmente en acné *vulgaris* y enfermedades de transmisión sexual.⁶⁸⁻⁷¹ Sin embargo, se han documentado propiedades antiinflamatorias y antiapoptóticas que inhiben proteólisis, angiogénesis y metástasis tumorales.⁶⁸ Reduce la quimiotaxis de neutrófilos, quela el calcio inhibiendo la activación de los linfocitos TCD4 y posee actividad anticolagenasa, por lo que se ha investigado su utilidad en artritis reumatoide, pioderma gangrenoso, esclerodermia y enfermedad inflamatoria intestinal. Particularmente por sus propiedades lipofílicas con alta penetración en el sistema nervioso central (SNC) con efecto mitigante en la expresión de citocinas inflamatorias en SNC y activación de la microglía se ha estudiado en esclerosis múltiple con efecto neuroprotector.^{70,71}

MEDICAMENTOS CON FUNCIÓN ANTIMICROBIANA E INMUNOMODULADORA

Gammaglobulina

Tiene como peculiaridad una función equilibrada anti-infecciosa e inmunomoduladora. La inmunoglobulina polyclonal o estándar consiste en una preparación de inmunoglobulinas (la mayoría IgG) purificadas de plasma humano. El tratamiento con inmunoglobulina endovenosa (IGIV) o subcutánea (IGSC) se ha convertido en parte esencial del tratamiento de una gran variedad de inmunodeficiencias primarias y enfermedades autoinmunes.^{72,73} El tratamiento

con inmunoglobulina históricamente se empezó a utilizar para el reemplazo terapéutico en pacientes con inmunodeficiencias.⁷⁴

Fue en 1981 cuando en un paciente con inmunodeficiencia primaria (hipogammaglobulinemia) y autoinmunidad (púrpura trombocitopénica autoinmune) se demostró sus propiedades inmunomoduladoras.^{75,76}

Actividad antígeno específica: se basa en el concepto de que contiene una alta concentración de IgG con capacidad de opsonización, neutralización y activación de complemento.⁷² **Acción inmunomoduladora:** son múltiples mecanismos de acción implicados en la patología autoinmune e inflamatoria; bloquea de forma transitoria los receptores Fc γ de los macrófagos, restaura la red idiotipo-antiidiotipo, la regulación a la baja de receptores Fc γ , induce la proliferación de linfocitos TCD8+ supresores, neutraliza toxinas bacterianas que actúan como superantígenos, modula la producción de citocinas como IL-1, IL-6 y TNF, entre otros.^{72,76,77}

MEDICAMENTOS QUE REGULAN FUNCIONES METABÓLICAS CON PROPIEDADES ANTIMICROBIANAS E INMUNOMODULADORAS

Metformina

Además de ser el antidiabético de elección en el tratamiento inicial de la diabetes mellitus tipo 2, la metformina posee propiedades en la regulación de la respuesta inflamatoria y en la inhibición de la carcinogénesis. Los mecanismos de acción son múltiples y complejos: inhibe la enzima glicerofosfato deshidrogenasa y activa la 5'-proteincinasa activada por AMP cíclico (AMPK) en los hepatocitos, inhibe al complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial disminuyendo los requerimientos energéticos de cada célula y regula negativamente a la proteína LKB1 suprimiendo el ciclo celular. Los efectos terapéuticos resultan en la disminución de la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis), el incremento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina y disminución de la lipogénesis.⁷⁸ En estudios experimentales, la regulación en la fosforilación de AMPK a través de la vía mTOR-STAT3 disminuye la activación de linfocitos-B y la producción de autoanticuerpos en modelos murinos de lupus eritematoso sistémico.^{79,80}

La metformina se ha planteado como un importante agente adyuvante en el tratamiento de infecciones

por micobacterias en pacientes diabéticos y no diabéticos: induce la formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en las células infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*, favorece la autofagia de los macrófagos y la síntesis de IFN- γ , lo que induce una respuesta Th1,⁸¹ potencia la acción de los medicamentos antifímicos convencionales, disminuye la carga de bacilos⁸² y el tiempo de negativización de cultivos de pacientes con tuberculosis y cavitaciones después de dos meses de tratamiento.⁸³

La modulación terapéutica de los mecanismos del hospedero para erradicar las infecciones constituye un nuevo paradigma en el descubrimiento de nuevos medicamentos. La respuesta innata contra el complejo *Mycobacterium tuberculosis* incluye la activación del estallido respiratorio por las especies reactivas de oxígeno (ERO) y nitrógeno (ERN) y la activación de la maquinaria en los fagosomas que promueve la autofagia. La autofagia es controlada por la vía m-TOR y el complejo AMPK. La activación de la vía AMPK mediada por metformina inhibe el crecimiento intracelular de *Mycobacterium tuberculosis* con dos consecuencias fundamentales: evitar el progreso de la enfermedad y potenciar la eficacia de los antifímicos convencionales. Los efectos protectores de la metformina son: incrementar la producción de ERO en los macrófagos y disminuir el pH en los fagosomas donde se encuentran las micobacterias. Además, los linfocitos TCD8+ incrementan la producción de interferón gamma (IFN- γ) en ratones no infectados, lo que indica que la metformina tiene un impacto en la inmunidad pulmonar independientemente del estado infeccioso.⁵⁸ La adición como esquema normoglucemianta en pacientes con DM2 infectados con tuberculosis es recomendable.⁸⁴

Estatinas. Las estatinas son inhibidores competitivos de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) interfiriendo en la conversión de HMG-CoA a mevalonato; por lo tanto, interfieren en una reacción temprana de la síntesis de colesterol. Los efectos cardioprotectores se traducen en una disminución del colesterol sérico a expensas de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los efectos pleiotrópicos de las estatinas son múltiples.⁸⁵

Las estatinas son medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular producida por la formación de placas de ateroma. Son análogos estructurales del mevalonato que tienen la capacidad de inhibir a la HMG-CoA reductasa, que en los mamíferos es responsable de la síntesis del colesterol. Ampliamente usadas en el tratamiento de

las dislipidemias, las estatinas ahora se reconocen como medicamentos inmunomoduladores con importantes efectos pleiotrópicos. En un modelo de *Mycobacterium leprae* se encontró que los niveles de estatinas no alteran la invasión de las micobacterias, pero sí incrementan la permeabilidad de la membrana, lo cual se relaciona con un efecto sinérgico con la rifampicina.⁸² Además, se ha documentado su utilidad en la infección por el virus de la influenza por mecanismos relacionados con la inducción de la autofagia.⁸⁶

Atorvastatina y simvastatina muestran la capacidad de inhibir el crecimiento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus* resistente a vancomicina, *Acinetobacter baumannii*, entre otros. En las bacterias, la HMG-CoA reductasa es fundamental para la biosíntesis de isoprenos; sin embargo, su afinidad a las estatinas es 10,000 veces más débil que en las células eucariotas; por ello, el mecanismo microbiocida se atribuye a otras propiedades, como efectos citotóxicos, supresión del crecimiento celular e incremento en la apoptosis.⁸⁷⁻⁸⁹ Dentro de la respuesta inflamatoria las estatinas disminuyen los niveles del antígeno asociado con función del linfocito-1 (LFA-1) y por ende, la adhesión leucocitaria y el proceso de *homing* en los ganglios linfáticos periféricos.^{90,91}

Tiazolidinedionas. Los agonistas del receptor de peroxisomas PPAR γ y PPAR α son medicamentos que incrementan la sensibilidad a la insulina, disminuyen la producción hepática de glucosa y favorecen la movilización de lípidos en los pacientes diabéticos. Estos efectos se han asociado con un incremento en la defensa contra microorganismos como *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae*. Uno de los mecanismos propuestos es el incremento de las especies reactivas de oxígeno de origen mitocondrial (mt-ERO) en ratones con enfermedad granulomatosa crónica con defecto en gp91phox, incrementando la función de microbiocida de las células mononucleares en infecciones por *S. aureus*.⁹²

CONCLUSIONES

Existen medicamentos con múltiples mecanismos biológicos y poseen efectos antimicrobianos e inmunomoduladores, sin embargo, son necesarios mayores estudios para poder concluir su utilidad clínica. La idea de Paul Ehrlich de encontrar agentes terapéuticos ideales (balas mágicas) continúa vigente a más de 100 años de su concepción.

REFERENCIAS

1. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14 (1): 7-18. doi: 10.1038/nrrheum.2017.198.
2. García-Sánchez JE, García E, Lucila-Merino M. Cien años de la bala mágica del Dr. Ehrlich (1909-2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28 (8): 521-533. doi: 10.1016/j.eimc.2009.07.009.
3. Juvvadi PR, Lee SC, Heitman J, Steinbach WJ. Calcineurin in fungal virulence and drug resistance: prospects for harnessing targeted inhibition of calcineurin for an antifungal therapeutic approach. *Virulence.* 2017; 8 (2): 186-197. doi: 10.1080/21505594.2016.1201250.
4. Ishida Y, Matsuda H, Kida K. Effect of cyclosporin A on human bone marrow granulocyte-macrophage progenitors with anti-cancer agents. *Acta Paediatr Jpn.* 1995; 37: 610-613.
5. Shinde RB, Chauhan NM, Raut JS, Karuppayil SM. Sensitization of *Candida albicans* biofilms to various antifungal drugs by cyclosporine A. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012; 11 (1): 27. doi: 10.1186/1476-0711-11-27.
6. Fortwendel JR, Juvvadi PR, Perfect BZ, Rogg LE, Perfect JR, Steinbach WJ. Transcriptional regulation of chitin synthases by calcineurin controls paradoxical growth of *Aspergillus fumigatus* in response to caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54 (4): 1555-1563. doi: 10.1128/AAC.00854-09.
7. Stevens DA, White TC, Perlin DS, Selitrennikoff CP. Studies of the paradoxical effect of caspofungin at high drug concentrations. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005; 51 (3): 173-178. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2004.10.006.
8. Cordeiro RA, Macedo RB, Teixeira CEC et al. The calcineurin inhibitor cyclosporin A exhibits synergism with antifungals against *Candida parapsilosis* species complex. *J Med Microbiol.* 2014; 63: 936-944. doi: 10.1099/jmm.0.073478-0.
9. Lamothe F, Juvvadi PR, Gehrke C, Asfaw YG, Steinbach WJ. Transcriptional activation of heat shock protein 90 mediated via a proximal promoter region as trigger of caspofungin resistance in *Aspergillus fumigatus*. *J Infect Dis.* 2014; 209 (3): 473-481. doi: 10.1093/infdis/jit530.
10. Zhang C, Zhang J, Yang B, Wu C. Cyclosporin A inhibits the production of IL-17 by memory Th17 cells from healthy individuals and patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2008; 42 (3): 345-352. doi: 10.1016/j.cyto.2008.03.006.
11. Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30 (4): 297-308. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.015.
12. Piconi S, Parisotto S, Rizzardini G et al. Hydroxychloroquine drastically reduces immune activation in HIV-infected, antiretroviral therapy-treated immunologic nonresponders. *Blood.* 2011; 118 (12): 3263-3272. doi: 10.1182/blood-2011-01-329060.
13. Ornstein MH, Sperber K. The antiinflammatory and antiviral effects of hydroxychloroquine in two patients with acquired immunodeficiency syndrome and active inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996; 39 (1): 157-161. doi: 10.1002/art.1780390122.
14. Chang TH, Wang LF, Lin YS, Yang CS, Yu CY, Lin YL. Hydroxychloroquine activates host antiviral innate

- immunity. *Cytokine*. 2014; 70 (1): 33-34. doi: 10.1016/j.cyto.2014.07.032.
15. Byrd TF, Horwitz MA. Chloroquine inhibits the intracellular multiplication of *legionella pneumophila* by limiting the availability of iron: a potential new mechanism for the therapeutic effect of chloroquine against intracellular pathogens. *J Clin Invest*. 1991; 88 (1): 351-357. doi: 10.1172/JCI115301.
 16. Mazzolla R, Barluzzi R, Brozzetti A et al. Enhanced resistance to *Cryptococcus neoformans* infection induced by chloroquine in a murine model of meningoencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997; 41 (4): 802-807.
 17. Tsai WP, Nara PL, Kung HF, Oroszlan S. Inhibition of human immunodeficiency virus infectivity by chloroquine. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1990; 6 (4): 481-489. doi: 10.1089/aid.1990.6.481.
 18. Chiang G, Sassaroli M, Louie M, Chen H, Stecher VJ, Sperber K. Inhibition of HIV-1 replication by hydroxychloroquine: mechanism of action and comparison with zidovudine. *Clin Ther*. 1996; 18 (6): 1080-1092. doi: 10.1016/S0149-2918(96)80063-4.
 19. Paton NI, Goodall RL, Dunn DT et al. Effects of hydroxychloroquine on immune activation and disease progression among HIV-infected patients not receiving antiretroviral therapy. *JAMA*. 2012; 308 (4): 353-361. doi: 10.1001/jama.2012.6936.
 20. Bishop NE. Examination of potential inhibitors of hepatitis A virus uncoating. *Intervirology*. 1998; 41 (6): 261-271. doi: 10.1159/000024948.
 21. Keshavarzi F. Fungistatic effect of hydroxychloroquine, lessons from a case. *Med Mycol Case Rep*. 2016; 13: 17-18. doi: 10.1016/j.mmcr.2016.09.003.
 22. Ciszek M, Mucha K, Foroncewicz B, Chmura A, Paczek L. Leflunomide as a rescue treatment in ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in a seronegative renal transplant recipient - a case report. *Ann Transplant*. 2014; 19 (1): 60-63. doi: 10.12659/AOT.884035.
 23. Lu CH, Tsai JH, Wu MZ, Yu CL, Hsieh SC. Can leflunomide play a role in cytomegalovirus disease prophylaxis besides its antirheumatic effects? *Antivir Ther*. 2015; 20 (1): 93-96. doi: 10.3851/IMP2796.
 24. Avery RK, Mossad SB, Poggio E et al. Utility of leflunomide in the treatment of complex cytomegalovirus syndromes. *Transplantation*. 2010; 90 (4): 419-426. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e94106.
 25. Waldman WJ, Knight DA, Blinder L, Shen J, Lurain NS, Miller DM. Inhibition of cytomegalovirus *in vitro* and *in vivo*. *Intervirology*. 1999; 42 (5-6): 412-428.
 26. Cuellar-Rodriguez J, Stephany B, Poggio E et al. Contrasting patterns of viral load response in transplant recipients with BK polyomavirus DNAemia on leflunomide therapy. *Clin Transplant*. 2013; 27 (3). doi: 10.1111/ctr.12110.
 27. Ritter ML, Pirofski L. Mycophenolate mofetil: Effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity: review article. *Transpl Infect Dis*. 2009; 11 (4): 290-297. doi: 10.1111/j.1399-3062.2009.00407.x
 28. Fang S, Su J, Liang B et al. Suppression of autophagy by mycophenolic acid contributes to inhibition of HCV replication in human hepatoma cells. *Sci Rep*. 2017; 7: 1-12. doi: 10.1038/srep44039.
 29. Ye L, Li J, Zhang T et al. Mycophenolate mofetil inhibits hepatitis C virus replication in human hepatic cells. *Virus Res*. 2012; 168 (1-2): 33-40. doi: 10.1016/j.virusres.2012.06.009.
 30. Pan Q, de Ruiter PE, Metselaar HJ et al. Mycophenolic acid augments interferon-stimulated gene expression and inhibits hepatitis C virus infection *in vitro* and *in vivo*. *Hepatology*. 2012; 55 (6): 1673-1683. doi: 10.1002/hep.25562.
 31. Cho J, Yi H, Jang EY et al. Mycophenolic mofetil, an alternative antiviral and immunomodulator for the highly pathogenic avian influenza H5N1 virus infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 494 (1-2): 298-304. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.037.
 32. Neyts J, Andrei G, De Clercq E. The novel immunosuppressive agent mycophenolate mofetil markedly potentiates the antiherpesvirus activities of acyclovir, ganciclovir, and penciclovir *in vitro* and *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42 (2): 216-222. doi: 10.1128/aac.44.6.1667-1673.2000.
 33. Siebert A, Wysocka M, Krawczyk B, Cholewiński G, Rachor J. Synthesis and antimicrobial activity of amino acid and peptide derivatives of mycophenolic acid. *Eur J Med Chem*. 2018; 143: 646-655. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.11.094.
 34. Dang W, Yin Y, Wang Y et al. Inhibition of calcineurin or IMP dehydrogenase exerts moderate to potent antiviral activity against norovirus replication. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61 (11). doi: 10.1128/AAC.01095-17.
 35. Paravar T, Lee DJ. Thalidomide: Mechanisms of action. *Int Rev Immunol*. 2008; 27 (3): 111-135. doi: 10.1080/08830180801911339.
 36. Chaulet C, Croix C, Alagille D et al. Design, synthesis and biological evaluation of new thalidomide analogues as TNF- α and IL-6 production inhibitors. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2011; 21 (3): 1019-1022. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.12.031.
 37. Hernandez MDO, Fulco TDO, Pinheiro RO et al. Thalidomide modulates *Mycobacterium leprae*-induced NF- κ B pathway and lower cytokine response. *Eur J Pharmacol*. 2011; 670 (1): 272-279. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.08.046.
 38. Leite MR, Santos SS, Lyra AC, Mota J, Santana GO. Thalidomide induces mucosal healing in Crohn's disease: case report. *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (45): 5028-5031. doi: 10.3748/wjg.v17.i45.5028.
 39. Fu LM, Fu-Liu CS. Thalidomide and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002; 6 (7): 569-572.
 40. Tramontana JM, Utaipat U, Molloy A et al. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med*. 1995; 1 (4): 384-397.
 41. Viel-Thériault I, Thibeault R, Boucher FD, Drolet JP. Thalidomide in refractory tuberculomas and pseudo abscesses. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35 (11): 1262-1264. doi: 10.1097/INF.0000000000001285.
 42. Kawai T, Watanabe N, Yokoyama M et al. Thalidomide attenuates excessive inflammation without interrupting lipopolysaccharide-driven inflammatory cytokine production in chronic granulomatous disease. *Clin Immunol*. 2013; 147 (2): 122-128. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.004.
 43. Rosman Y, Lidar M, Shoenfeld Y. Antibiotic therapy in autoimmune disorders. *Clin Pract*. 2014; 11 (1): 91-103. doi: 10.2217/cpr.13.84.
 44. Lutz A. New ether oxime derivatives a structure-activity of erythromycin a relationship study. *J Antibiot*. 1990; 44 (3): 313-330.
 45. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides-An underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55 (1): 10-21. doi: 10.1093/jac/dkh519.

46. Kipourou M, Manika K, Papavasileiou A et al. Immunomodulatory effect of macrolides: At what cost? *Respir Med Case Reports*. 2016; 17: 44-46. doi: 10.1016/j.rmc.2016.01.004.
47. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T et al. Clarithromycin inhibits NF-kappaB activation in human peripheral blood mononuclear cells and pulmonary epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45 (1): 44-47. doi: 10.1128/AAC.45.1.44.
48. Araujo FG, Slifer TL, Remington JS. Inhibition of secretion of interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor alpha by the ketolide antibiotic telithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46 (10): 3327-3330. doi: 10.1128/AAC.46.10.3327.
49. Ivetić-Tkalčević V, Bošnjak B, Hrvatić B et al. Anti-inflammatory activity of azithromycin attenuates the effects of lipopolysaccharide administration in mice. *Eur J Pharmacol*. 2006; 539 (1-2): 131-138. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.03.074.
50. Ratzinger F, Haslacher H, Poepl W et al. Azithromycin suppresses CD4(+) T-cell activation by direct modulation of mTOR activity. *Sci Rep*. 2014; 4: 7438. doi: 10.1038/srep07438.
51. Čulić O, Eraković V, Parnham MJ. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur J Pharmacol*. 2001; 429 (1-3): 209-229. doi: 10.1016/S0014-2999(01)01321-8.
52. Thanou-Stavraki A, Aberle T, Aksentijevich I, Bane BL, Harley JB. Clarithromycin in adult-onset still's disease: a potentially useful therapeutic. *J Clin Rheumatol*. 2011; 17 (7): 373-376. doi: 10.1097/RHU.0b013e3182320680.
53. Saviola G, Abdi-Ali L, Rossini P et al. Clarithromycin in rheumatoid arthritis patients not responsive to disease-modifying antirheumatic drugs: an open, uncontrolled pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20 (3): 373-378.
54. Saviola G, Benucci M, Abdi-Ali L et al. Clarithromycin in adult-onset Still's disease: a study of 6 cases. *Rheumatol Int*. 2010; 30 (4): 555-560. doi: 10.1007/s00296-009-1277-9.
55. Ogrendik M. Effects of clarithromycin in patients with active rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23 (3): 515-522. doi: 10.1185/030079906X167642.
56. Nanishi E, Nishio H, Takada H et al. Clarithromycin plus intravenous immunoglobulin therapy can reduce the relapse rate of Kawasaki disease: a phase 2, open-label, randomized control study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (7): 1-9. doi: 10.1161/JAHA.116.005370.
57. Täubel J, Lorch U, Rossignol JF, Ferber G, John Camm A. Analyzing the relationship of QT interval and exposure to nitazoxanide, a prospective candidate for influenza antiviral therapy-A formal TQT study. *J Clin Pharmacol*. 2014; 54 (9): 987-994. doi: 10.1002/jcpp.300.
58. Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res*. 2014; 110: 94-103. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.07.014.
59. Wang YM, Lu JW, Lin CC et al. Antiviral activities of niclosamide and nitazoxanide against chikungunya virus entry and transmission. *Antiviral Res*. 2016; 135: 81-90. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.10.003.
60. Cao RY, Xu Y fen, Zhang TH et al. Pediatric drug nitazoxanide: a potential choice for control of Zika. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4 (1): 2-6. doi: 10.1093/OFID/OFX009.
61. Nikolova K, Gluud C, Grevstad B, Jakobsen-Janus C. Nitazoxanide for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (4). doi: 10.1002/14651858.CD009182.pub2.
62. Kaufmann SHE, Dorhoi A, Hotchkiss RS, Bartenschlager R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat Rev Drug Discov*. 2018; 17 (1): 35-56. doi: 10.1038/nrd.2017.162.
63. Di Santo N, Ehrisman J. A functional perspective of nitazoxanide as a potential anticancer drug. *Mutat Res*. 2014; 768: 16-21. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.05.005.
64. Di Santo N, Ehrisman J. Research perspective: potential role of nitazoxanide in ovarian cancer treatment. old drug, new purpose? *Cancers (Basel)*. 2013; 5 (3): 1163-1176. doi: 10.3390/cancers5031163.
65. Rozin A, Schapira D, Braun-Moscovici Y, Nahri AM. Cotrimoxazole treatment for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2001; 31 (2): 133-141. doi: 10.1053/sarh.2001.27734.
66. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 335 (1): 16-20.
67. Tervaert JWC. Trimethoprim-sulfamethoxazole and antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30 (4): 388-394. doi: 10.1097/BOR.0000000000000508.
68. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br J Pharmacol*. 2013; 169: 337-352.
69. Szeto GL, Pomerantz JL, Graham DR, Clements JE. Minocycline suppresses activation of nuclear factor of activated T cells 1 (NFAT1) in human CD4+ T cells. *J Biol Chem*. 2011; 286 (13): 11275-11282.
70. Metz LM, Zhang Y, Yeung M, Patry DG, Bell RB, Stoian CA et al. Minocycline reduces gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2004; 55 (5): 756.
71. Metz LM, Li DKB, Traboulsee AL, Duquette P, Eliasziw M, Cerchiaro G et al. Trial of minocycline in a clinically isolated syndrome of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376 (22): 2122-2133.
72. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 2012; 367 (21): 2015-2025. doi: 10.1056/NEJMra1009433.
73. Berger M. Subcutaneous IgG in neurologic diseases. *Immunotherapy*. 2014; 6 (1): 71-83. doi: 10.2217/imt.13.146.
74. Bruton O. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9 (6): 722-728.
75. Imbach P, Barandun S, D'Apuzzo V et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1981; 317 (8232): 1228-1231. doi: 10.1016/S0140-6736(81)92400-4.
76. Wahn V. From immune substitution to immunomodulation. *Semin Hematol*. 2016; 53: S7-S9. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.04.003.
77. Bozzo J, Jorquera JI. Use of human immunoglobulins as an anti-infective treatment: the experience so far and their possible re-emerging role. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017; 15 (6): 585-604. doi: 10.1080/14787210.2017.1328278.
78. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia*. 2013; 56 (9): 1898-1906. doi: 10.1007/s00125-013-2991-0.
79. Pollak M. The effects of metformin on gut microbiota and the immune system as research frontiers. *Diabetologia*. 2017; 60 (9): 1662-1667. doi: 10.1007/s00125-017-4352-x.

80. Lee SY, Moon SJ, Kim EK et al. Metformin suppresses systemic autoimmunity in roquin san/san mice through inhibiting B cell differentiation into plasma cells via regulation of AMPK/mTOR/STAT3. *J Immunol.* 2017; 1403088. doi: 10.4049/jimmunol.1403088.
81. Restrepo BI. Metformin: candidate host-directed therapy for tuberculosis in diabetes and non-diabetes patients. *Tuberculosis.* 2016; 101: S69-S72. doi: 10.1016/j.tube.2016.09.008.
82. Singhal A, Jie L, Kumar P et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. *Sci Transl Med.* 2014; 6 (263). doi: 10.1126/scitranslmed.3009885.
83. Lee YJ, Han SK, Park JH et al. The effect of metformin on culture conversion in tuberculosis patients with diabetes mellitus. *Korean J Intern Med.* 2018; 33 (5): 933-940.
84. Marupuru S, Senapati P, Pathadka S, Miraj SS, Unnikrishnan MK, Manu MK. Protective effect of metformin against tuberculosis infections in diabetic patients: an observational study of south Indian tertiary healthcare facility. *Brazilian J Infect Dis.* 2017; 21 (3): 312-316. doi: 10.1016/j.bjid.2017.01.001.
85. Abeles AM, Pillinger MH. Statins as antiinflammatory and immunomodulatory agents: a future in rheumatologic therapy? *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (2): 393-407. doi: 10.1002/art.21521.
86. Lobato LS, Rosa PS, Da Silva Ferreira J et al. Statins increase rifampin mycobactericidal effect. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58 (10): 5766-5774. doi: 10.1128/AAC.01826-13.
87. Mehrbod P, Omar AR, Hair-Bejo M, Haghani A, Ideris A. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 11-14. doi: 10.1155/2014/872370.
88. Yamazaki H, Suzuki M, Aoki T et al. Influence of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on ubiquinone levels in rat skeletal muscle and heart: relationship to cytotoxicity and inhibitory activity for cholesterol synthesis in human skeletal muscle cells. *J Atheroscler Thromb.* 2006; 13 (6): 295-307. doi: 10.5551/jat.13.295.
89. Masadeh M, Mhaidat N, Alzoubi K, Al-Azzam S, Alnasser Z. Antibacterial activity of statins: a comparative study of atorvastatin, simvastatin, and rosuvastatin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012; 11: 1-5. doi: 10.1186/1476-0711-11-13.
90. Tapia-Pérez JH, Kirches E, Mawrin C, Firsching R, Schneider T. Cytotoxic effect of different statins and thiazolidinediones on malignant glioma cells. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 67 (5): 1193-1201. doi: 10.1007/s00280-010-1535-2.
91. Schramm R, Menger MD, Harder Y et al. Statins inhibit lymphocyte homing to peripheral lymph nodes. *Immunology.* 2007; 120 (3): 315-324. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02505.x
92. Fernandez-Boyanapalli RF, Frasch SC, Thomas SM et al. Pioglitazone restores phagocyte mitochondrial oxidants and bactericidal capacity in chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (2): 517-527. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.034.

Correspondencia:**Dr. Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada**

Insurgentes Sur 3700, Letra C,
Col. Insurgentes Cuiculco,
Alcaldía Coyoacán, 04530,
Ciudad de México, México.
E-mail: yzki71@yahoo.com.mx

ARTÍCULO DE REVISIÓN

doi: 10.35366/92385

Linfadenopatía cervical en pediatría

Cervical lymphadenopathy in pediatrics

José Luis Castañeda Narváez,* Manuel Eugenio Narro Flores,† Sofía Fortes Gutiérrez‡

* Médico adscrito a Infectología Pediátrica.

† Médico residente de Infectología Pediátrica.

‡ Médico adscrito al Departamento de Infectología.

Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, CDMX.

RESUMEN

La linfadenopatía cervical es frecuente en pediatría y a menudo representa un desafío diagnóstico. La incidencia es difícil de determinar porque generalmente es causada por una infección viral de las vías respiratorias superiores y es autolimitada. Las estimaciones varían de 62% en pacientes de tres semanas a seis meses de edad, 41% en aquéllos de dos a cinco años hasta más de 90% en los niños de cuatro a ocho años. Afortunadamente, de 80 a 90% de las linfadenopatías pediátricas del cuello son de naturaleza benigna. Una historia clínica completa y un adecuado examen físico son esenciales como parte del abordaje inicial para diferenciar lesiones benignas de aquellas malignas. Un diagnóstico preciso es esencial para la planificación del tratamiento, así como para el pronóstico.

Palabras clave: Linfadenopatía cervical, benigna, tratamiento, pronóstico.

INTRODUCCIÓN

La linfadenopatía se define como una anomalía en el tamaño y la consistencia de los ganglios linfáticos, mientras que el término linfadenitis se refiere a la linfadenopatía que ocurre por infección y otros procesos inflamatorios, aunque en la actualidad suelen usarse indistintamente.¹

En general, se considera que el tamaño de un ganglio linfático está aumentado de tamaño cuando es mayor de 1 cm. Sin embargo, esto va a variar según la ubicación del ganglio y la edad del paciente. Los ganglios supraclaviculares, poplíteos, iliacos y

ABSTRACT

Cervical lymphadenopathy is common in pediatrics and often represents a diagnostic challenge. The incidence is difficult to determine because it is usually caused by a viral infection of the upper respiratory tract and is self-limited. Estimates vary from 62% in patients three weeks to six months of age, 41% in those two to five years to more than 90% in children four to eight years. Fortunately, 80 to 90% of pediatric neck lymphadenopathies are benign in nature. A complete medical history and an adequate physical examination are essential as part of the initial approach to differentiate benign lesions from malignant ones. An accurate diagnosis is essential for treatment planning as well as prognosis.

Keywords: Cervical lymphadenopathy, benign, treatment, prognosis.

los epitrocleares mayores de 5 mm se consideran anormales.

El patrón, la distribución y las características de las linfadenopatías pueden proporcionar mucha información clínica en el proceso de diagnóstico. Ocurren dos patrones: generalizado y localizado. La generalizada implica linfadenopatías en dos o más ubicaciones no contiguas, por lo general se asocia a afecciones sistémicas, mientras que la adenopatía localizada ocurre en agrupaciones contiguas de ganglios linfáticos.^{2,3}

Aproximadamente la mitad de los niños sanos tienen ganglios linfáticos palpables en algún momento.¹

En cuanto a las principales causas, en una revisión que abarcaba 2,687 niños que representaban población pediátrica de cinco países: Nigeria, Turquía, Italia, India y Egipto, se obtuvo que dos tercios de los casos no tenían una etiología iden-

Financiamiento: Ninguno.

Conflictos de intereses: Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/92385>



tificable, probablemente se atribuye a una causa infecciosa viral autolimitada o un proceso reactivo. De los pacientes que recibieron un diagnóstico definitivo, el virus de Epstein-Barr, la neoplasia maligna y la enfermedad granulomatosa representaron 8.86, 4.69 y 4.06% de los casos, respectivamente. El linfoma no Hodgkin fue la etiología maligna más frecuente (46% de las neoplasias malignas), mientras que la tuberculosis fue la enfermedad granulomatosa más frecuente (73.4% de los casos de origen granulomatoso).^{4,5}

En un estudio realizado en el Departamento de Pediatría de la Universidad «Luigi Vanvitelli» en Nápoles, Italia durante un periodo de 15 años (de enero de 2003 a diciembre de 2017), con un total de 392 casos, 56.1% tenían antecedentes de infección, 16.8% fueron diagnosticados de neoplasia y 24.9% casos con diagnóstico de cambios inflamatorios reactivos de origen inespecífico. Concluyendo que las infecciones agudas son la causa más común de linfadenopatía de cabeza y cuello en la población pediátrica, en su mayoría benignas y autolimitadas.⁶

Abordaje: una historia clínica completa, con adecuado interrogatorio y examen físico es fundamental para un diagnóstico preciso:

INTERROGATORIO

Antecedentes

Los factores que pueden ayudar a identificar la etiología de la linfadenopatía incluyen la edad del paciente, la duración de la misma, clasificándola en aguda cuando la duración es menor de dos a tres semanas, subaguda de tres a seis semanas y crónica mayor de seis, los síntomas asociados y la ubicación, si es localizada o generalizada. Otros datos importantes a interrogar es el antecedente de infecciones recientes, vacunas y medicamentos.^{1,7}

Duración

Como se mencionó, debe en un inicio clasificarse en aguda, subaguda o crónica según sea el caso, lo que contribuirá a una aproximación diagnóstica. La linfadenopatía que dura menos de dos semanas o más de 12 meses sin cambios en el tamaño tiene una baja probabilidad de ser de etiología maligna, con la excepción de los linfomas de Hodgkin de bajo grado y el linfoma no Hodgkin indolente, aunque ambos tienen síntomas sistémicos asociados.¹

Exposición

Deben determinarse las exposiciones ambientales, viajes recientes, contacto con animales e insectos. También se debe revisar el uso de medicamentos, las exposiciones infecciosas, el estado de vacunación y las vacunas recientes.

Antecedentes heredofamiliares

Los antecedentes familiares pueden identificar causas de linfadenopatías como el síndrome de Li-Fraumeni o enfermedades por almacenamiento de lípidos.

Síntomas asociados

Una revisión exhaustiva y organizada ayuda a identificar cualquier síntoma. Los síntomas constitucionales de fiebre, escalofríos, fatiga y malestar pueden orientar a etiología infecciosa. Las artralgias y la debilidad muscular sugieren una etiología autoinmune, mientras que la fiebre, la sudoración nocturna y la pérdida de peso inexplicable de más de 10% del peso corporal pueden apoyar sospecha diagnóstica de un linfoma de Hodgkin o un linfoma no Hodgkin.¹

EXAMEN FÍSICO

El estado general de salud y la somatometría pueden ayudar a identificar signos de enfermedad crónica, especialmente en niños. Se debe realizar un examen general y linfático completo para descartar linfadenopatía generalizada, seguido de un examen enfocado con consideración de los patrones de drenaje linfático.

Se debe hacer un examen de la piel para descartar otras lesiones que apunten a malignidad y para evaluar las líneas eritematosas a lo largo de los tractos nodales o cualquier trauma que pueda conducir a una fuente infecciosa. Finalmente, el examen abdominal centrado en la hepato o esplenomegalia, puede ser útil para detectar mononucleosis infecciosa, leucemias linfocíticas, linfoma o sarcoidosis.

Características de la linfadenopatía

Las características a precisar de los ganglios linfáticos incluyen calor, eritema suprayacente, sensibilidad, movilidad, fluctuación y consistencia. La linfadenopatía puentigüeña es la presencia de

múltiples ganglios linfáticos pequeños que orienta a etiología reactiva por infección viral. Una masa indolora, dura, irregular o una lesión firme, gomosa que está inmóvil o fija puede representar una neoplasia maligna, aunque en general, las características cualitativas no pueden predecir de manera confiable la neoplasia maligna. La linfadenopatía dolorosa o no dolorosa es inespecífica y puede representar una posible inflamación causada por una infección, pero también puede ser el resultado de una hemorragia ganglionar o necrosis. Ningún tamaño ganglionar específico es indicativo de malignidad.

La linfadenopatía reactiva benigna con origen infeccioso puede ser sugerida por una enfermedad asociada (viral o bacteriana) como una infección de las vías respiratorias superiores, faringitis, amigdalitis u otitis media. La linfadenopatía cervical asociada a virus es a menudo suave, pequeña, bilateral, móvil, no sensible y sin cambios en la piel, aunque esta regla general puede no ser cierta con algunas de las infecciones virales como el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus.

Cuando se asocia a infecciones bacterianas suele ser de inicio agudo y unilateral. La linfadenitis bacteriana se desarrolla con mayor frecuencia en regiones submandibulares (50-60%) o cervicales superiores (25-30%).⁴ Hasta 25% de los pacientes con linfadenitis bacteriana aguda demostrarán fluctuación en el examen físico, y esto es especialmente cierto con la linfadenitis por *Staphylococcus aureus*.^{1,2,8,9}

Entre los hallazgos que pueden sugerir malignidad se incluyen ganglios que se agrandan rápidamente, firmes, no sensibles y fijados a la piel o estructuras subyacentes. Además, la linfadenopatía generalizada, los ganglios supraclaviculares independiente mente del tamaño, los ganglios cervicales inferiores, el aumento de la edad del paciente (≥ 8 años), los ganglios linfáticos mayores de 2 a 3 cm y la hepatosplenomegalia se asocian con mayor riesgo de malignidad.⁷

Si los antecedentes y los hallazgos del examen físico sugieren un proceso benigno o autolimitado, se puede brindar tranquilidad y dar seguimiento en caso de que la linfadenopatía persista. Los hallazgos sugestivos de etiologías infecciosas o autoinmunes pueden requerir pruebas y tratamientos específicos según lo indicado. Si la malignidad se considera poco probable según los antecedentes y el examen físico, se puede mantener en observación. La linfadenopatía generalizada sugiere realizar un abordaje más profundo conjuntamente con paraclínicos.¹

Diagnóstico diferencial

Las causas de linfadenopatía cervical aguda incluyen infecciones bacterianas y virales, y en general éstas son las causas más comunes de linfadenopatía cervical en niños. En casos de linfadenitis cervical, la historia clínica completa y el examen físico suelen ser suficientes para el diagnóstico, evitando la necesidad de una biopsia innecesaria. Entre estas causas agudas, la infección viral del tracto respiratorio superior es la causa más común de linfadenopatía cervical pediátrica. Esta linfadenopatía es autolimitada y mejorará con la resolución de la enfermedad viral incitadora.

La linfadenitis bacteriana aguda es causada más comúnmente por *Staphylococcus aureus* en el recién nacido y en niños de hasta cuatro años. La infección por estreptococos del grupo B también debe considerarse en el grupo de edad neonatal. En niños de uno a cuatro años, las infecciones por estreptococo β hemolítico del grupo A toman importancia en conjunto con las causadas por *S. aureus* como los dos principales agentes etiológicos. El tratamiento debe incluir una terapia dirigida con antibióticos a los patógenos sospechosos, de forma empírica contra *S. aureus* y *Streptococcus pyogenes*. Patrones de resistencia local de *S. aureus* resistente a meticilina y los factores de riesgo deben examinarse al hacer esta selección de antibióticos. Cuando se sospecha clínicamente o se observa la formación de un absceso en el examen físico o la imagen, además de la antibioticoterapia, están indicados la incisión y el drenaje para el tratamiento completo. Deben obtenerse cultivos del contenido de abscesos para la terapia dirigida.

Las posibles causas infecciosas de linfadenopatía cervical subaguda y crónica incluyen la enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), infecciones por micobacterias (tuberculosis versus micobacterias atípicas), VEB, toxoplasmosis, citomegalovirus y VIH.

La enfermedad por arañazo de gato es una infección granulomatosa causada por *B. henselae*. Por lo general, se transmite por un rasguño o mordedura de gato en la piel de un niño. La linfadenopatía puede desarrollarse semanas después de la exposición y persistir durante meses antes de resolverse. Menos de la mitad de los pacientes infectados muestran síntomas sistémicos. Las pruebas serológicas pueden confirmar el diagnóstico y rara vez se indica la biopsia por escisión. La mayoría de los pacientes

tendrán una resolución espontánea de los síntomas sin tratamiento médico o quirúrgico; sin embargo, los antibióticos pueden acelerar la resolución de la linfadenopatía. El tratamiento de primera línea es azitromicina una vez al día durante cinco días. El tratamiento quirúrgico está indicado sólo cuando es necesario confirmar el diagnóstico o cuando el ganglio linfático se sobreinfecta.

La infección por micobacterias atípicas generalmente se presenta con linfadenitis cervical crónica de inicio gradual en niños pequeños y debe sospecharse si la linfadenopatía persiste a pesar del tratamiento antibiótico de rutina. Los ganglios cervicales y submandibulares anteriores superiores son los más comúnmente afectados; sin embargo, los ganglios preauriculares y parótidos también pueden estar involucrados. Los ganglios afectados pueden agrandarse, endurecerse o volverse sensibles y, en las últimas etapas de la infección, a menudo desarrollan decoloración y fragilidad de la piel violácea suprayacente. Aproximadamente la mitad de los pacientes desarrollan fluctuaciones en el ganglio involucrado, y alrededor de 10% desarrollará un tracto de drenaje espontáneo si no se trata adecuadamente. Se pueden hacer pruebas cutáneas de tuberculina derivadas de proteínas purificadas (PPD), pero por lo general son negativas o sólo débilmente positivas. El diagnóstico definitivo se realiza en la histología que muestra inflamación granulomatosa no caseificante, bacilos ácido-resistentes o cultivos positivos de las especies micobacterianas del material de los ganglios linfáticos. El tratamiento idealmente implica la extirpación quirúrgica completa del ganglio afectado; sin embargo, se puede considerar el legrado si existe un alto riesgo de lesión del nervio facial con la escisión completa. Debe considerarse la terapia antibiótica postoperatoria para tratar la enfermedad residual.

La linfadenitis cervical por tuberculosis puede surgir de la extensión del nodo paratraqueal o de la diseminación directa de una lesión pulmonar apical a los ganglios supraclaviculares. Es difícil distinguir clínicamente la infección por micobacterias atípicas de la infección por *M. tuberculosis* basándose sólo en los síntomas. Sin embargo, de 28 a 71% de las personas con linfadenitis por *M. tuberculosis* tendrán hallazgos anormales en la radiografía de tórax. La positividad de la prueba cutánea derivada de proteínas purificadas también es altamente sugestiva de infección por *M. tuberculosis*.

La mononucleosis infecciosa se asocia con infección primaria por virus de Epstein Barr y

se asocia a la tríada característica de faringitis, fiebre y linfadenopatía cervical aguda, a menudo en localización cervical posterior. La fatiga es un síntoma comúnmente asociado, pero los pacientes también pueden mostrar una erupción cutánea, petequias o esplenomegalia. El diagnóstico se confirma con resultados positivos de una prueba de anticuerpos heterófilos (Monospot). En niños menores de 12 años, los anticuerpos elevados contra el antígeno de la cápside viral son diagnósticos, porque aproximadamente de 25 a 50% de los niños en este grupo de edad demuestran una prueba de Monospot falso negativo. El tratamiento es sostén.

La toxoplasmosis es una infección parasitaria causada por *Toxoplasma gondii*, un protozoo que puede infectar a los humanos debido a su posible presencia en heces de gato o carne de cerdo cruda. Esta enfermedad puede surgir de varias maneras dependiendo del estado inmunitario de la persona infectada. Excepto aquéllos con toxoplasmosis congénita, que no se aborda en este artículo, la mayoría de los niños inmunocompetentes que están expuestos a *T. gondii* son asintomáticos. La linfadenopatía cervical u occipital es la manifestación clínica más típica. La linfadenopatía asociada suele ser discreta, no sensible y no supurativa, y se resuelve entre cuatro y seis semanas después del inicio. El diagnóstico se puede realizar utilizando múltiples métodos directos o indirectos, con la detección indirecta de anticuerpos séricos contra *T. gondii* el método más utilizado en individuos inmunocompetentes.

La infección por citomegalovirus causa una enfermedad similar a la que se observa con la infección por VEB. La linfadenopatía cervical es una característica prominente, siendo los ganglios cervicales posteriores los más comúnmente agrandados, similar al VEB. En comparación con el VEB, el citomegalovirus causa hepatoesplenomegalia, erupción cutánea y obstrucción de las vías respiratorias superiores con mayor frecuencia. La faringitis y el dolor de garganta son comparativamente más comunes en el VEB. La infección por citomegalovirus se diagnostica mediante serología.

El VIH puede manifestarse de muchas maneras. Una posible presentación es con linfadenopatía cervical crónica. Cuando se desconoce la causa de la linfadenopatía cervical crónica o cuando se sospecha una infección por VIH, se deben realizar pruebas serológicas para su diagnóstico.^{7,10}

Laboratorios

Biometría hemática: ésta es una prueba fundamental en el diagnóstico de linfadenopatía tanto generalizada como regional. El número y el diferencial de los glóbulos blancos pueden orientar a patología infeciosa. Además, se observan patrones característicos de glóbulos blancos con varias de las neoplasias hematológicas que producen linfadenopatía.

Puede encontrarse una leucocitosis neutrofílica que podría indicar una infección bacteriana aguda. Predominantemente la leucocitosis linfocítica puede estar asociada con infecciones virales, entre ellas infección por Epstein Barr. Leucocitosis con blastos en frotis periférico es indicativo de leucemia. Leucopenia con depresión del nivel de hemoglobina y recuento de plaquetas es sugestivo de afectación de la médula ósea con malignidad. La linfógena puede ser indicativa de infección por VIH o trastornos de inmunodeficiencia congénita.

PCR y VSG: pueden usarse como herramientas para buscar inflamación e infección.

El resto de paraclínicos podría estar indicado en función de la sospecha diagnóstica: serología para VEB, CMV, toxoplasmosis, *Bartonella henselae*, VIH, BAAR, IGRA, etcétera.³

Estudios de gabinete

El Colegio Americano de Radiología recomienda la ecografía como la opción de imagen inicial para la linfadenopatía cervical en niños de hasta 14 años y la tomografía computarizada para mayores de 14 años.¹¹

La radiografía de tórax es útil tanto en linfadenopatía crónica localizada y generalizada, en caso de que la sospecha diagnóstica así lo sugiera.¹

Si el diagnóstico aún es incierto, se recomienda una biopsia.

Dentro de los principales factores de riesgo de malignidad que pueden ser indicativos de biopsia se encuentran:¹²

Características de linfadenopatía: que sea mayor de 2 a 3 cm, sin disminución en el tamaño del nodo después de cuatro semanas.

Ubicación: ganglio linfático supraclavicular.

Consistencia: pétreo, gomosa.

Características asociadas: radiografía de tórax anormal sugestiva de linfoma, fiebre, pérdida de peso, hepatosplenomegalia.^{1,12}

REFERENCIAS

1. Sahai S. Lymphadenopathy. Pediatr Rev. 2013; 34 (5): 216-227.
2. Gaddey H, Riegel A. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. Am Fam Physician. 2016; 94 (11): 896-903.
3. Freeman AM, Matto P. Adenopatía. [Actualizado el 27 de noviembre de 2019]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/books/NBK513250/>
4. Deosthali A, Donches K, DelVecchio M, Aronoff S. Etiologies of pediatric cervical lymphadenopathy: a systematic review of 2687 subjects. Glob Pediatr Health. 2019; 6: 2333794X19865440.
5. Bozlak S, Varkal MA, Yildiz I, Toprak S, Karaman S, Erol OB et al. Cervical lymphadenopathies in children: a prospective clinical cohort study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016; 82: 81-87.
6. Indolfi P, Perrotta S, Rossi F, Di Martino M, Pota E, Di Pinto D et al. Childhood head and neck lymphadenopathy a report by a single institution (2003-2017). J Pediatr Hematol Oncol. 2019; 41 (1): 17-20.
7. Rosenberg TL, Nolder AR. Pediatric cervical lymphadenopathy. Otolaryngol Clin North Am. 2014; 47 (5): 721-731.
8. Bazemore A, Smucker D. Lymphadenopathy and malignancy. Am Fam Physician. 2002; 66 (11): 2103-2110.
9. Habermann T, Steensma D. Lymphadenopathy. Mayo Clin Proc. 2000; 75 (7): 723-732.
10. Friedmann AM. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. Pediatr Rev. 2008; 29 (2): 53-60.
11. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria: neck mass/adenopathy. [Acceso 5 de enero 2020] Disponible en: <https://acsearch.acr.org/docs/69504/Narrative/>
12. Nolder AR. Paediatric cervical lymphadenopathy: when to biopsy? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2013; 21 (6): 567-570.

Correspondencia:

Dr. José Luis Castañeda Narváez

E-mail: drcastanedan@yahoo.com

CASO CLÍNICO

doi: 10.35366/92386

Mucormicosis «rinoorbitaria» en niños con inmunosupresión. Serie de tres casos y revisión de la literatura

«Rhinoorbital» mucormycosis in children with immunosuppression.
Series of 3 cases and review of the literature

Gabriela Estefanía Valdés de la Torre,* María Elena Martínez Bustamante,†
Alfredo Raúl Rodolfo Morayta Ramírez Corona‡

* Residente de 5º grado de Infectología Pediátrica.

† Adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica.

‡ Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica.

Servicio de Infectología Pediátrica, Coordinación de Pediatría. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Ciudad de México.

RESUMEN

La mucormicosis es una infección por hongos oportunistas del orden mucorales y tercera causa de infección fungica invasiva, es de baja incidencia, pero alta mortalidad (50-90%), generalmente se manifiesta en huéspedes inmunocomprometidos. Se adquiere por inhalación, ingestión y/o contaminación de heridas de esporangiosporas que se encuentran en el medio ambiente. La principal presentación clínica en niños es la rinoorbitocerebral. El pilar fundamental en el pronóstico es la sospecha, el inicio de terapia fungica anticipada y el desbridamiento del tejido necrótico. Presentamos serie de tres casos de niños con enfermedad hematológica e inmunosupresión secundaria con mucormicosis, forma diagnóstica, tratamiento y desenlace.

Palabras clave: Mucormicosis, inmunosupresión, anfotericina B.

ABSTRACT

Mucormycosis is an infection by opportunistic fungi of the order Mucorales and third cause of Invasive Fungal Infection, is of low incidence, but high mortality (50-90%), usually occurs in immunocompromised hosts. It is acquired by inhalation, ingestion and / or contamination of wounds by sporangioespose, which are found in the environment. The main clinical presentation in children is rhino-orbitocerebral. The fundamental pillar in the prognosis is the clinical suspicion, early fungal therapy and debridement of the necrotic tissue. We present a series of 3 cases of children with hematological disease and secondary immunosuppression with mucormycosis, diagnostic method, treatment and outcome.

Keywords: *Mucormycosis, immunosuppression, amphotericin B.*

INTRODUCCIÓN

La mucormicosis (previamente zigomicosis) es una enfermedad rara ocasionada por hongos oportunistas, saprófitos, aeróbicos, del orden mucorales, familia *Mucoraceae*. Se presenta con predominio

en pacientes inmunocomprometidos, asociada a una alta mortalidad por el tropismo hacia los vasos sanguíneos y rápida progresión.^{1,2} La incidencia anual a nivel mundial es de 0.4-1.7 casos por cada 1,000,000 habitantes, en pacientes con leucemia la incidencia es de ocho casos.³

Los géneros que habitualmente infectan al hombre dependen del área geográfica, en Norteamérica el más común es *Rhizopus spp.* (52%), seguido de *Mucor spp.* (23%), *Rhizomucor spp.* (7%), *Lichtheimia spp.* (3%), *Cunninghamella*, *Apophysomyces* y *Saksonaea*. En el estudio francés RetroZygo, el más común fue *Rhizopus arrhizus (oryzae)* (32%), *Lichtheimia spp.*

Financiamiento: Ninguno.

Conflictos de intereses: Ninguno.

Derecho a la privacidad y consentimiento

informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos personales del paciente.

<https://dx.doi.org/10.35366/92386>



(29%), *Rhizopus microsporus* (17%). En un registro en la India el género más aislado fue *R. arrhizus* (69%), seguido de *Apophysomyces elegans* (19%).^{4,5}

Se encuentran distribuidos en el medio ambiente, suelo, materia orgánica en descomposición, excreta animal y aire.⁶ Se adquieren principalmente por inhalación de esporas, inoculación de heridas o por ingestión de esporas. Presentan tropismo por los vasos sanguíneos, generando angioinvasión y una rápida progresión. Las esporas inhaladas germinan en hifas dentro del endotelio vascular produciendo trombosis arteriovenosa.^{4,7,8} La mucormicosis está asociada con pacientes inmunocomprometidos, en los inmunocompetentes es colonizante del aparato respiratorio y gastrointestinal. Los principales factores de riesgo en niños son prematuridad, neutropenia profunda y prolongada, neoplasia hematológica, trasplante de células hematopoyéticas u órgano sólido, inmunodeficiencias, tratamiento con inmunosupresores, trauma previo y quemaduras.^{2,9}

Las principales formas de presentación clínica son la rinoorbitocerebral (50%), pulmonar (30%), gastrointestinal, cutánea y diseminada.² En niños, la forma rinoorbitocerebral es la más frecuente (77%).

La sospecha diagnóstica es clínica tomando en cuenta los factores de riesgo que presenta, inicia con edema periorbital, dolor facial, alteraciones visuales, lesiones necróticas en paladar o tabique nasal, rinorrea mucosanguinolenta y fiebre.^{1,2,4}

El diagnóstico se realiza con examen directo microscópico, cultivo del tejido y estudio histopatológico. Para el control de la infección y mejorar el pronóstico, el tratamiento debe ser inmediato, multidisciplinario, terapia antifúngica y desbridamiento quirúrgico extenso.⁸

La epidemiología en niños está muy limitada, es difícil de estimar por ser una infección poco común y difícil de diagnosticar.⁹ Se realizó un estudio epidemiológico en países europeos y no europeos donde se registraron todos los casos confirmados de mucormicosis invasiva en niños entre los años de 2005 a 2014, se registraron 63 casos, 54 (85.7%) eran europeos y nueve casos no europeos, la mayoría presentaba una neoplasia hematológica de base (46%). Se registró una mortalidad global de 33.3%, 61% fue mucormicosis diseminada, de 41 a 66% tenía neoplasia de base y 16.6% en pacientes sanos.⁹ En este estudio no se pudo sacar la incidencia de mucormicosis en niños, ya que fueron pocos casos registrados.

En México los casos son esporádicos y hay pocos reportes de casos. En el Instituto Nacional de

Pediatria informaron durante el periodo 1998-2010 una incidencia de 4% de todas las micosis de vías aéreas.² El Hospital General de México reportó en un estudio retrospectivo de 1985 a 2012, 168 casos de mucormicosis, de los que 13.9% correspondían a niños.²

Aunque la infección tiene una elevada mortalidad, el pronóstico en general ha mejorado en el transcurso de los últimos años debido a la aplicación de medidas terapéuticas implementadas de manera precoz y oportuna.⁴

Presentamos una serie de tres casos de mucormicosis en pacientes pediátricos inmunocomprometidos en un hospital de tercer nivel en México.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

Paciente femenina de nueve años de edad, previamente sana, antecedente de dos meses de evolución con fiebre y petequias. Ingresa con fiebre sin foco aislado, laboratorios con pancitopenia, confirmado diagnóstico de anemia aplásica. Inicia tratamiento con tiroglobulina y esteroides sin mejoría. Una semana después tiene nuevo evento de fiebre complicándose con choque séptico por *Klebsiella pneumoniae* y colitis neutropénica, completando 14 días con carbapenémico. Durante su estancia presenta aumento de volumen palpebral derecho (clasificándolo como día 1 por manifestaciones clínicas), valorada por el servicio de oftalmología, quienes reportan diagnóstico de celulitis preseptal ([Figura 1](#)). Día +5: se observa progresión cutánea con región eritematosa, edema centrofacial invo-



[Figura 1:](#) Celulitis preseptal (día +1).



Figura 2: Progresión cutánea, edema bipalpebral y centrofacial con zonas necróticas (día +5).

lucrando dorso nasal y dos tercios mediales de párpados inferiores y superiores, áreas necróticas cantales internas y secreción negruzca escasa a través de las mismas (*Figura 2*), se realiza TAC observando ocupación de celdillas etmoidales, seno esfenoidal y maxilares. Ante sospecha clínica de mucormicosis, se inicia anfotericina B lipídica a 5 mg/kg/día, solicitando de manera urgente desbridación quirúrgica. La paciente no se encontraba en condiciones para realizar tratamiento quirúrgico, por necesidad de retraso se decide agregar doble esquema antifúngico con caspofungina al no contar con posaconazol. Día +7: se efectúa desbridación quirúrgica por parte del servicio de otorrinolaringología y oftalmología, obteniendo tejido necrótico en techo de fosa nasal, cornetes medios y septum, seno esfenoidal, etmoidal y maxilar; tejido necró-

tico en región periocular bilateral con involucro de ambos párpados y vía lagrimal, áreas de necrosis sobre globos oculares, los cuales son preservados e irrigados con anfotericina. Examen directo con presencia de hifas hialinas, cenocíticas, macrosifonadas (*Figura 3*). Día +9: extensión de áreas de necrosis, se realiza segunda desbridación y aplicación de anfotericina perilesional. Día +11: progresión de lesión en macizo facial con áreas extensas de necrosis (*Figura 4*). Día +13: TAC con desorganización de globos oculares, senos maxilares y etmoidales ocupados. Día +18: defunción por choque séptico y progresión de mucormicosis rinoorbitaria. Cultivo con identificación *Mucor ramossissimus*.

Caso 2

Paciente masculino de 15 años con antecedente de un mes previo de diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda B. Cursa día +25 de inducción a la remisión. Presenta lesión necrótica en mucosa de cornete medio derecho, aumento de volumen en dorso nasal y lesión violácea paladar duro. Día +1: TAC de senos paranasales con pansinusitis y sospecha diagnóstica de mucormicosis, se inicia tratamiento con anfotericina B lipídica. Día +3: se realiza cirugía endoscópica de nariz y senos paranasales, mucosa necrótica de pared lateral nasal, cornete medio e inferior, techo seno maxilar y dehiscencia de pared posterior derecha, en la exploración oftalmológica se descarta invasión orbitaria. Examen directo con hifas hialinas

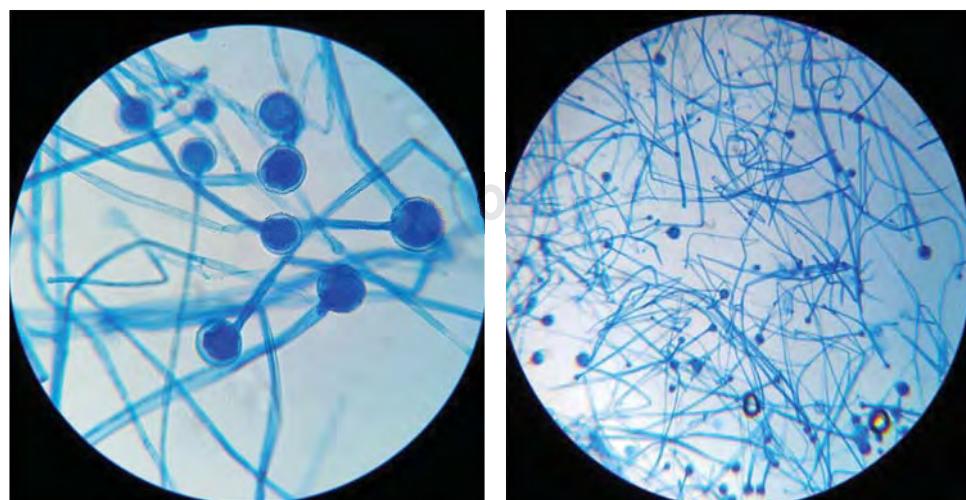


Figura 3:

Tinción azul de lactofenol, hifas hialinas, no septadas.

macrosifonadas, no septadas. Día +6: segunda cirugía endoscópica y desbridamiento dorso nasal. Día +8: reporte final de cultivo con identificación de *Rhizopus oryzae (arrhizus)*, agregándose a tratamiento caspofungina. A pesar de tratamiento quirúrgico persisten bordes necróticos, se colocan lavados nasales con anfotericina B. Continua febril y con neutropenia prolongada, complicándose con absceso perianal de 4.3 cm³, completa esquema con meropenem y vancomicina por 14 días. Día +9: tercer desbridamiento quirúrgico de nariz y senos paranasales, bordes necróticos en dorso nasal, rama ascendente del maxilar y huesos propios de la nariz, piso nasal desde el cuerpo de cornete hasta nivel de coana necrótico. Día +12: se agrega involucro orbitario derecho. Día +13: desbridamiento quirúrgico en dorso nasal y región centrofacial, por parte de oftalmología se observan cambios en la coloración de lámina cribosa del etmoides, se realiza legrado de pared lateral y superior de antro maxilar, retirando lámina papirácea. Día +20: diagnóstico anatomo-patológico de biopsia de pared media y órbita con necrosis e hifas. Día +27: biopsia cultivo de heridas negativo para hifas. Día +39: biopsia cultivo de costras y mucosas positiva para hifas hialinas. Día +42: desbridamiento quirúrgico órbita derecha, se retira piso de órbita, 50% del piso maxilar y biopsia de hueso. Día +54: examen directo positivo con visualización de hifas macrosifonadas, cenocíticas, hialinas. Continúan bordes de heridas con necrosis e hifas, con necesidad de múltiples intervenciones quirúrgicas hasta presentar bordes libres de infección. Por indicación familiar deciden no continuar con tratamiento. Día + 61: resultado



Figura 5: Región necrótica en receso frontoetmoidal y techo etmoidal. Seguimiento día +103.

anatomo-patológico de senos paranasales y hueso de seno maxilar con tejido necrótico y presencia de hifas. Día +75: egreso hospitalario por máximo beneficio, completando 75 días de anfotericina B y 67 con caspofungina. Seguimiento por consulta externa de oftalmología, otorrinolaringología e infec-tología a los 28 días (día +103) con persistencia de región necrótica hacia receso frontoetmoidal, techo etmoidal y piso orbitario derecho sin evidencia de lesión (*Figura 5*). Día +151: ingresa a urgencias por choque séptico. Día +152: defunción.

Caso 3



Figura 4: Necrosis centrofacial con afectación de globos oculares (día +11).

Paciente femenino de 16 años con antecedente de leucemia linfoblástica aguda b, de dos años de evolución, actualmente con recaída temprana a médula ósea, en quimioterapia de citorreducción. Presenta fiebre y neutropenia de alto riesgo completando tratamiento con cefalosporina de cuarta generación por siete días. Tres días después inicia con lesión violácea en paladar duro (*Figura 6*) y lesión necrótica en base de narina derecha (día +1), sospecha de mucormicosis, se inicia tratamiento con anfotericina B lipídica a 5 mg/kg/día, valorada ese mismo día por otorrinolaringología detectando lesión necrótica en fosa nasal derecha de 1 cm, cornete medio y paladar duro con lesión violácea de 1 cm. Examen directo con hifas, hiali-



Figura 6: Lesión violácea paladar duro (día +1).

nas, no septadas, indicación de desbridamiento quirúrgico de urgencia, los familiares rechazan consentimiento de cirugía por los cambios estéticos que sufriría la paciente, se informa a los padres la necesidad del tratamiento quirúrgico para control de la infección y disminuir el riesgo de mortalidad. Día +3: los padres aceptan procedimiento quirúrgico, realizándose desbridamiento de costra necrótica en fosa nasal y piso nasal derecho, maxilofacial reseca lesión necrótica de paladar duro. Día +7: se mantuvo en vigilancia estrecha sin presentar datos de progresión, con bordes libres (*Figura 7*). Día +10: se recaba reporte anatomopatológico con hifas y tejido necrótico. Día +11: inicia con sangrado de tubo digestivo bajo. Día +12: defunción por choque hipovolémico.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de mucormicosis sigue siendo un reto, pacientes con factores de riesgo y sospecha clínica deberán iniciar tratamiento de manera inmediata para tratar de controlar la angioinvasión y disminuir tasa de mortalidad.

La presentación clínica de los casos descritos es la más común en pacientes pediátricos, la mala evolución que mostraron fue principalmente por complicaciones de la enfermedad de base, sólo el primer caso fue por la demora en el diagnóstico e inicio tardío del tratamiento. El tratamiento inicial fue con anfotericina B liposomal como tratamiento de elección para mucormicosis, en el caso 2 se agrega

doble esquema con caspofungina por aislamiento de *R. oryzae*, sensible a equinocandinas. En nuestra institución no se cuenta con posaconazol como tratamiento de salvamento.

La sospecha diagnóstica inicia con la clínica y si muestra factores de riesgo como prematuridad, neutropenia profunda y prolongada, neoplasia hematológica, postrasplantados de células hematopoyéticas, trauma previo, corticoides sistémicos, inmunosupresión severa, profilaxis con voriconazol.^{7,10} Los síntomas iniciales en la presentación clínica rinoorbital son edema periorbitario, alteraciones en la visión, parálisis facial, dolor facial, lesiones violáceas o necróticas en narinas o paladar, rinorrea mucosanguinolenta y fiebre.^{10,11}

Existen múltiples métodos para apoyar el diagnóstico, el cultivo de tejidos es el de elección.⁹ La Confederación Europea de Micología Médica (ECMM) y la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y de Enfermedades Infecciosas (ESCMID) recomienda el examen directo con tinción de calcoflúor para la detección de hifas de mucorales, las cuales son largas de 6-25 µm (micrómetros), no septadas, hialinas, con ángulo 90°. Posterior a la identificación microscópica, se debe realizar cultivo para confirmar el diagnóstico, identificación de la especie y susceptibilidad antifúngica. El estudio histopatológico puede dar un diagnóstico sugestivo si las hifas son características, acompañado de datos de necrosis y angioinvasión.^{5,11}

Como pruebas séricas los galactomananos y β-glucanos utilizados para el diagnóstico de enfermedad fúngica invasiva son negativos en los



Figura 7: Sin datos de progresión con bordes libres (día +7).

mucorales, sólo son útiles para descartar diagnósticos diferenciales como *Aspergillus*.⁹ A pesar de que son angioinvasivos, los hemocultivos raramente son positivos.¹²

Hasta ahora ninguno de los biomarcadores fúngicos son útiles para el diagnóstico de mucormicosis. La detección de ADN o antígenos aún no está estandarizada.¹³

El estudio de imagen de elección es la tomografía axial computarizada (TAC) con contraste donde se observan opacificaciones en senos paranasales, edema de mucosa, edema de tejidos blandos y músculos extraoculares, así como destrucción ósea. Se solicita resonancia magnética cuando se presenta infección intracraneal e invasión vascular.³

El tratamiento debe iniciarse de manera inmediata ante la sospecha clínica para disminuir el riesgo de mortalidad. El tratamiento actual utilizado es el desbridamiento quirúrgico extenso del tejido necrótico y terapia antifúngica sistémica.^{3,14-16} Para un control local de la infección es necesaria la resección de todo el tejido necrótico, donde la penetración del antifúngico es baja, normalmente son necesarias varias intervenciones hasta lograr áreas libres de enfermedad. El tratamiento quirúrgico disminuye el riesgo de muerte en 79%.^{5,16,17}

Como tratamiento de primera línea para mucormicosis autorizado por la FDA (*United States Food and Drug Administration*) es la anfotericina B liposomal a dosis de 5-7 mg/kg/di. En estudios *in vitro* muestra excelente actividad vs. mucorales.⁵

Como tratamiento de segunda línea por resistencia a anfotericina, alergia o como terapia de salvamento está el posaconazol como terapia combinada. Presenta actividad *in vitro* e *in vivo* versus mucorales, entre 64 y 100% de las cepas tienen MICs < 0.5 µg/mL a posaconazol. Es utilizado como tratamiento de salvamento combinado con anfotericina B, con buena respuesta entre 62 y 79% de supervivencia o terapia de mantenimiento cuando hay una resolución completa en estudio de imagen y corrección de factores de riesgo. La absorción de posaconazol vía oral es alta, se modifica con los alimentos, mucositis, pH gástrico y motilidad. La ECMM/ESCMID lo recomienda altamente como terapia de salvamento, la duración no está establecida.^{5,15} No existen estudios donde se recomiende el uso de posaconazol como monoterapia o de primera línea.

Respecto a otros azoles, itraconazol tiene actividad limitada, mientras que voriconazol y fluconazol no tienen actividad contra mucorales.¹⁷⁻²¹

Las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina, micafungina) no tienen eficacia contra mucorales; sin embargo, *Rhizopus oryzae* presenta un blanco específico para equinocandinas, las cuales se utilizan como tratamiento de salvamento junto con anfotericina B.²²

En estudios *in vitro* se ha demostrado la ausencia de antagonismo entre anfotericina B y posaconazol, la combinación de ambos fármacos hace sinergia 40% contra hifas y 10% vs. conidias.^{19,22}

El deferasirox en un quelante de hierro que suprime la proliferación de mucorales al deprivarlos de hierro, no se recomienda su uso como tratamiento, ya que no se ha comprobado su eficacia.¹²

La duración del tratamiento antifúngico se determina de forma individualizada dependiendo la evolución clínica, pero se deberá llevar al menos por seis a ocho semanas.⁵ ECMM/ESCMID recomienda continuar con terapia antifúngica hasta resolución completa en estudio de imagen y corrección de factores de riesgo, en ese momento se puede iniciar una terapia de mantenimiento con posaconazol. En caso de que no exista una resolución, se puede aumentar la dosis de anfotericina B (7-10 mg/kg/8 día).^{5,12,14,15,17}

Chamilos y colaboradores reportaron dos veces más riesgo de mortalidad en el retraso del inicio del tratamiento (seis días después del diagnóstico) comparado con el inicio inmediato (82.9 vs. 48.6%).¹²

En las guías del uso de antifúngicos en pacientes con enfermedad fúngica invasiva de Taiwán de 2016, el tratamiento recomendado para mucormicosis es anfotericina B liposomal, y como terapia de salvamento o de mantenimiento posaconazol, junto con la corrección de las condiciones predisponentes que presente el paciente como neutropenia y disminución de inmunosupresores.¹

Para prevenir la infección por mucorales es importante tener un control ambiental, evitar estar en contacto o cerca de construcciones, por la suspensión de esporas en el aire y el riesgo de inhalación de las mismas. La profilaxis antifúngica para *Candida* y *Aspergillus* está indicada en pacientes inmunocomprometidos con alto riesgo de infección fúngica invasiva; sin embargo, no actúa contra mucorales. En los nuevos estudios se sugiere posaconazol como fármaco de elección para profilaxis antifúngica en pacientes postrasplantados, teniendo así una cobertura para mucorales. Se realizaron dos estudios prospectivos comparando posaconazol con fluconazol e itraconazol como profilaxis en postrasplantados. En el grupo con fluconazol e itraconazol se reportó un caso de mucormicosis, en comparación con el

Tabla 1: Comparación de la actividad de anfotericina B, posaconazol e itraconazol contra 10 mucorales en 216 casos clínicos.

	Anfotericina B % con MIC ≤ 1 µg/mL	Posaconazol % con MIC ≤ 5 µg/mL	Itraconazol % con MIC ≤ 5 µg/mL
<i>Rhizopus sp.</i> (101)	100	80	62
<i>Rhizopus arrhizus</i> (20)	100	64	50
<i>Rhizopus microsporus</i> (12)	100	78	60
<i>Mucor sp.</i> (41)	94	70	57
<i>Mucor circinelloides</i> (6)	100	0	0
<i>Rhizomucor sp.</i> (5)	100	67	67
<i>Lichtheimia sp.</i> (3)	100	100	50
<i>Lichtheimia corymbifera</i> (9)	100	100	100
<i>Cunninghamella sp.</i> (13)	63	75	29
<i>Apophysomyces elegans</i> (6)	100	83	80

grupo con posaconazol, en el cual no se presentaron casos (*Tabla 1*).^{12,18,21}

La mortalidad depende de la enfermedad de base que muestre el paciente, sitio de infección, especie fúngica y tratamiento establecido. Como factores de mal pronóstico se encuentran pacientes con neoplasia y neutropenia, uso previo de antifúngicos como caspofungina o voriconazol y la detección de la especie *Cunninghamella spp.*¹²

En un estudio epidemiológico realizado en Europa, siendo el análisis multinacional más grande de casos de mucormicosis en edad pediátrica, se concluye que el tratamiento quirúrgico abrasivo y el inicio de antifúngico sistémico de inicio temprano tiene una mortalidad de 18.5%, con tratamiento antifúngico sistémico sin desbridamiento quirúrgico es de 60% y sin tratamiento es de 100%.⁹

En un estudio multicéntrico prospectivo de pacientes postrasplantados de células hematopoyéticas de la red de vigilancia de infecciones asociadas a trasplantes (TRANSNET) entre los años 2001 y 2006 reporta que la frecuencia de mucormicosis es la tercera causa de infección 8%, aspergilosis invasiva 43% y candidiasis invasiva 28%.

Otro estudio prospectivo de pacientes postrasplantados del grupo italiano *trapianto midollo osseo* entre los años 2008 y 2010 reporta una incidencia de mucormicosis de 3.7%, aspergilosis invasiva 81.1% y candidemia 11%.

En las guías de la tercera conferencia europea de infecciones (2013) para el diagnóstico y tratamiento de mucormicosis en pacientes con leucemia realizaron un estudio comparativo en 216 casos de aislamiento de mucorales sobre la actividad de anfotericina B, posaconazol e itraconazol, en la

tabla se muestra el que presenta mayor actividad (*Tabla 1*).²²

REFERENCIAS

1. Kung HC, Huang PY, Chen WT, Ko BS, Chen YC, Chang SC, et al. 2016 guidelines for the use of antifungal agents in patients with invasive fungal diseases in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018; 51 (1): 1-17.
2. Carrillo-Rodríguez VM, Soto-Ramos M, Hernández-Saldaña R, Hinojos-Gallardo LC, González-Ortiz S. Mucormicosis pulmonar en niños. Presentación de 3 casos y revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax.* 2017; 76 (2): 96-101.
3. Imberón A, Agud JL, Cuétara MS, Casqueiro JC, Nuñez P, Domínguez AR et al. Successful therapy of progressive rhino-orbital mucormycosis caused by *Rhizopus arrhizus* with combined and sequential antifungal therapy, surgery and hyperbaric therapy. *Med Mycol Case Rep.* 2014; 6: 51-54.
4. Valdez-Geraldo CM, Zavala-Ruiz MG, Collado-Castro I, Ramírez-Villela C, Olgún A. Mucormicosis rinocerebral: Reporte de caso en escolar con cetoacidosis diabética. *Rev Mex Neuroci.* 2014; 15 (4): 229-233.
5. Danion F, Aguilar C, Catherinot E, Alanio A, DeWolf S, Lortholary O et al. Mucormycosis: new developments into a persistently devastating infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015; 36 (5): 692-705.
6. Alemanyehu T. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis: neglected mycoses in childhood malignancies. *Virol-mycol.* 2017; 6 (2).
7. Bravo JH, Agudelo AM, Cortés A, Matta L. Mucormicosis rino-órbito-cerebral de origen dental. *Biomédica.* 2018; 38 (1): 27-31.
8. Mutchnick S, Soares D, Shkoukani M. To exenterate or not? An unusual case of pediatric rhinocerebral mucormycosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79 (2): 267-270.
9. Pana ZD, Seidel D, Skiada A, Groll AH, Petrikos G, Cornely OA et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis.* 2016; 16 (1): 667.
10. Jensen TSR, Arendrup MC, von Buchwald C, Frandsen TL, Juher M, Nygaard U. Successful treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a child with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017; 39 (4): e211-e215.

11. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 Suppl 3: 27-46.
12. Asano-Mori Y. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies. *Med Mycol J.* 2016; 57 (4): J155-J162.
13. Millon L, Larosa F, Lepiller Q, Legrand F, Rocchi S, Daguindau E et al. Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2013; 56 (10): e95-101.
14. Abela L, Toelle SP, Hackenberg A, Scheer I, Güngör T, Plecko B. Fatal outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis due to bilateral internal carotid occlusion in a child after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32 (10): 1149-1150.
15. Chamidine O, Gaur AH, Broniscer A. Effective treatment of cerebral mucormycosis associated with brain surgery. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34 (5): 542-543.
16. Chitasombat MN, Kontoyiannis DP. Treatment of mucormycosis in transplant patients: role of surgery and of old and new antifungal agents. *Curr Opin Infect Dis.* 2016; 29 (4): 340-345.
17. Drogari-Apiranthitou M, Mantopoulou FD, Skiada A, Kanioura L, Grammatikou M, Vrioni G et al. *In vitro* antifungal susceptibility of filamentous fungi causing rare infections: synergy testing of amphotericin B, posaconazole and anidulafungin in pairs. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67 (8): 1937-1940.
18. Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Kusne S. *In vitro* susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (7): 2587-290.
19. Vitale RG, de Hoog GS, Schwarz P, Dannaoui E, Deng S, Machouart M et al. Antifungal susceptibility and phylogeny of opportunistic members of the order mucorales. *J Clin Microbiol.* 2012; 50 (1): 66-75.
20. Pagano L, Cornely OA, Busca A, Caira M, Cesaro S, Gasbarrino C et al. Combined antifungal approach for the treatment of invasive mucormycosis in patients with hematologic diseases: a report from the SEIFEM and FUNGISCOPE registries. *Haematologica.* 2013; 98 (10): e127-e130.
21. Kyvernitis A, Torres HA, Jiang Y, Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Initial use of combination treatment does not impact survival of 106 patients with hematologic malignancies and mucormycosis: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22 (9): 811.e1-811.e8.
22. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, Pagano L, Zimmerli S, Herbrecht R et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica.* 2013; 98 (4): 492-504.

Correspondencia:**Gabriela Estefanía Valdés de la Torre**

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre,
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales
de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).
Av. Félix Cuevas Núm. 540, Esq. Avenida Coyoacán,
Col. Del Valle, 03229, Alcaldía Benito Juárez, CDMX.
Teléfono: 52 00 50 03, ext. 14327-8
E-mail: stephyvaldes@gmail.com

**Revista Latinoamericana de
Infectología Pediátrica**

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica** es el órgano oficial de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) y Asociación Mexicana de Infectología Pediatrica (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

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

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

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

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

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

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

III. Artículo de revisión:

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

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

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

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo:

Autor (es):

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

Nombre y firma de todos los autores

Lugar y fecha:



XXXIX
Congreso Interamericano de
Infectología Pediátrica
León 2020

9-12 Jun. 2021

Centro de Convenciones
"Poliforum León" León, Gto.





CONGRESO INTERNACIONAL DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA SLIPE



25 -28
NOVIEMBRE
CALI
COLOMBIA
HOTEL
INTERCONTINENTAL



SLIPE
Sociedad Latinoamericana
de Infectología Pediátrica



Rezplen.[®]

Claritromicina/Ambroxol

La unión que da la solución

Cuando el proceso infeccioso de vías respiratorias cursa con hipersecreción,

Rezplen
es la unión que da
la solución.



- Rinofaringitis
- Sinusitis
- Bronquitis aguda
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Fibrosis quística

REZP-01A/ter-17
No. de entrada: 173300202C2537



Itra[®]

Senosiain[®]

Fosfocil[®]



Fosfocil. Fosfomicina. Cápsulas, suspensión y solución inyectable. Antibiótico bactericida fosfónico. **FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION:** Cada cápsula contiene: Fosfomicina cálcica monohidratada equivalente a 500 mg. Excipiente cbp 1 cápsula. Suspensión cada 100 ml contienen: Fosfomicina cálcica monohidratada equivalente a 5 g de Fosfomicina vehículo cbp 100 ml. Solución inyectable IM cada frasco ampolla con polvo contiene: Fosfomicina disódica equivalente a 1 g, 0.5 g de Fosfomicina. Excipiente cb. La ampolla con diluyente contiene: Clorhidrato de lidocaina 30 mg, 15 mg. Agua inyectable cbp 4 ml/2 ml. Solución inyectable IV. El frasco ampolla con polvo contiene: Fosfomicina disódica equivalente a 1 g, 4 g de Fosfomicina. La ampolla con diluyente: Agua inyectable cbp 10 ml. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Infecciones urinarias complicadas y no complicadas como cistitis, pielitis, pielonefritis, prostatitis, uretritis y uretritis gonocócica. Infecciones respiratorias: amigdalitis, faringitis, sinusitis, otitis media, laringitis, bronquitis y neumonías. Infecciones ginecoobstétricas: bacteriurias durante el embarazo, anexitis, aborto y parto sépticos, mastitis y abscesos mamarios. Infecciones de la piel y tejidos blandos: furunculosis, celulitis, piodermitis y heridas infectadas. Infecciones gastrointestinales: Disenteria bacilar, gastroenteritis, fiebre tifóidea y paratífordea. Otras infecciones: Septicemia, endocarditis bacteriana, meningitis y abscesos cerebrales, osteomielitis, artritis séptica e infecciones quirúrgicas o aquellas infecciones producidas por gérmenes sensibles a este antibiótico.

CONTRADICACIONES: Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES:** La administración de más de 3 g por vía oral puede causar heces blandas o diarrea. La suspensión contiene 30.52 por ciento de azúcar. **Fosfocil** IM contiene lidocaina en consecuencia no debe administrarse por vía intravenosa. Si se precisan dosis superiores a 8 g al día, se debe pasar a la administración intravenosa. Las formas inyectables de **Fosfocil** se calientan al disolver el producto y eso es apreciable al tacto además contienen 14.5 mEq de Na/g, ello deberá tenerse en cuenta cuando sea necesario controlar la administración de sodio (pacientes cardiópatas descompensados, hipertensos graves y estados edematosos). **PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Estudios efectuados en animales no han evidenciado efectos sobre estos períodos. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Como sucede con los demás antibióticos, **Fosfocil** puede producir en algún caso, heces blandas o diarrea. En algunos pacientes hipersensibles al fármaco puede presentarse rash que generalmentecede, no impidiendo en la mayoría de los casos continuar con el tratamiento. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Hasta el momento no se han descrito. Las asociaciones con penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, colistina y vancomicina son sinérgicas, sin producir antagonismo o resistencia cruzada. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** No se han reportado hasta el momento efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:** **Vía oral:** Niños con más de 40 kg y adultos: 1 cápsula cada 6 hrs o 2 cápsulas c/8 hrs (50 mg/kg/día c/6-8 hrs). Niños de 20 a 40 kg: 1 a 2 cucharaditas de 5 ml c/6 hrs (50 mg/kg/día c/6-8 hrs). Prematuros y niños con menos de 20 kg: 1/2 a 1 cucharadita de 5 ml c/6 hrs (100 mg/kg/día c/6-8 hrs). **Vía intramuscular:** Niños con más de 40 kg y adultos: 1 a 2 gr c/6-8 hrs (50-100 mg/kg/día c/6-8 hrs). Niños de 20 a 40 kg: 1/2 a 1 gr c/6-8 hrs (100-150 mg/kg/día c/6-8 hrs). Prematuros y niños con menos de 20 kg 125-250 mg c/6-8 hrs (100-200 mg/kg/día c/6-8 hrs). **Vía intravenosa:** Niños con más de 40 kg y adultos: 1-4 gr c/6-8 hrs (100-200 mg/kg/día c/6-8 hrs, o en venoclisis por goteo continuo). Niños de 20-40 kg: 500 mg a 2 gr c/6-8 hrs (100 a 300 mg/kg/día c/6-8 hrs, o en venoclisis por goteo continuo). Prematuros y niños con menos de 20 kg: 125-500 mg c/6-8 hrs (100 a 400 mg/kg/día c/6-8 hrs, o en venoclisis por goteo continuo). **SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS):** Hasta el momento no se han reportado. **PRESENTACIONES:** **Fosfocil** cápsulas caja con 6 y 12 cápsulas de 500 mg cada una. **Fosfocil** suspensión caja con frasco con 3 g para preparar 60 ml, y cucharadita dosificadora. **Fosfocil** solución inyectable IM caja con frasco ampolla con 500 mg y 1g y ampolla con 2 y 4 ml respectivamente. **Fosfocil** solución inyectable IV caja con frasco ampolla con 1 g y ampolla con 10 ml diluyente y caja con frasco ampolla con 4 g. **RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:** Conservación a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar fresco. **Fosfocil** suspensión se presenta para preparación extemporánea por lo que una vez preparada se mantiene estable por 15 días. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.

Hecho en México por: Laboratorios Senosiain S.A. de C.V.
Camino a San Luis Rey 221, Celaya, Gto. 38130

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

No. de entrada: 093300203A2310

FOSF-01A-09

Cetus[®]

Senosiain[®]

MACROZIT®

azitromicina

○ Penetra y se distribuye rápidamente en tejidos¹

○ Infecciones respiratorias Altas y Bajas así como en tejidos blandos¹

Sinusitis²



Otitis²



Faringoamigdalitis²



EL ANTIBIÓTICO CON EFECTO POST ANTIBIÓTICO³

1. AHFS. Drug Information [Internet]. 2019. Available from: <https://www.medicinescomplete.com/#/content/ahfs/a300005>. 2. Información para prescribir Macrozit Suspensión (IPP) 3. M.A. Ramadan, A.F. Tawfik, A.M. Shibli, C.G. Gemmell. Post antibiotic effect of azithromycin and erythromycin on streptococcal susceptibility to phagocytosis. 1994.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx

Aviso de publicidad No. 193300202C6401

Reg. Num. 170M2002 SSA IV (Suspensión).

LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938
www.liomont.com

Nuevo



Menos es más

La concentración precisa de **loratadina + betametasona** que se requiere para obtener un efecto:

- **Antihistamínico**
- **Antialérgico**
- **Antiinflamatorio**

Jarsix **actúa tanto en la fase temprana como en la fase tardía de la reacción alérgica, controlando eficazmente la sintomatología.**

**24hr
de alivio**

Tabletas y solución:

**Adultos y
>12 años**

1 tableta cada
12 horas

**6-12 años,
> 30 kg**

5 ml cada
12 horas

**4-6 años,
30 kg o menos**

2.5 ml cada
12 horas

Revisar IPP:



JARS-01A-19
NO. DE ENTRADA: 193300202C5081



Senosiain®