

REVISTA LATINOAMERICANA DE

# INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 33, NÚMERO 3 JULIO-SEPTIEMBRE 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:  
Medigraphic; Biblioteca Virtual en  
Salud (BVS, Brasil); LATINDEX;  
PERIODICA; Biblioteca del Instituto de  
Biotecnología UNAM; Memorial University of  
Newfoundland, Canada.



## EDITORIAL

Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19  
en niños y adolescentes

*Raymundo Rodríguez-Herrera, Mauricio Rivera-Díaz*

## SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA SLIPE

COVID-19 en la época de dengue

*Pío López López, Eduardo López Medina, Iván Benavidez*

## HIGHLIGHTS

Virus Punta Toro: un *Phlebovirus* circulante en América

*Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Aislamiento de espiroquetas intestinales *Brachyspira* spp.,  
(enteropatógeno para el cerdo y otros animales domésticos)  
de muestras de heces remitidas a Hospital Público

*Enrique Corona Barrera, Diana I Salvador Trujillo, María G Ortiz Medina, Hugo Barrios García,  
José Vázquez Villanueva, Alexandra VanKley*

Safety of pentavalent vaccine against rotavirus in Mexico during  
2011-2017: surveillance reports

*Ana María Santibañez-Copado, Cesar Misael Gómez-Altamirano, Rodrigo Romero-Feregrino,  
Raúl Romero-Cabello*

*Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniazida: el dilema del tratamiento

*José Iván Castillo-Bejarano, Nina Araceli Guerrero-Márquez, Denisse Natalie Vaquera-Aparicio,  
Abiel Homero Mascareñas-de los Santos, Bárbara Gabriela Cárdenas-del Castillo, Raúl Garza-Bulnes*

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión

*Nancy Evelyn Aguilar Gómez, Astrid Anaid Hernández Soto, Cyntia Ibanes Gutiérrez*

## CASO CLÍNICO

Sífilis congénita temprana, serie de casos y descripción anatomopatológica

*Mónica Osorio-Guzmán, Gabriel Santos-Vázquez, Daniel Torres-Muñoz,  
Graciela Inés González-Córdova, Erick Moreno-Pizarro, Diana Carolina Heredia-Cimental*



La unión que da la solución

# Rezplen

Claritromicina/Ambroxol

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

**Rezplen**  
tabletas y suspensión  
con sólo  
dos tomas al día  
es la solución



**Itra.**

**Senosiain.**



## Junta Directiva 2019-2021

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

## Asesores de la presidencia

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

## Presidentes de Capítulos

México,		
C. América y Caribe	Dr. Antonio Luévano	(México)
Andino	Dr. Enrique Gutiérrez	(Colombia)
Cono Sur	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

Dr. Gabriela Ensinnck	(Argentina)
Dr. Juan Pablo Rodríguez	(Bolivia)
Dr. Eitan Berezin	(Brasil)
Dr. Rodolfo Villena	(Chile)
Dr. Enrique Gutiérrez	(Colombia)
Dr. Alejandra Soriano	(Costa Rica)
Dr. Mildred Zambrano	(Ecuador)
Dr. Lourdes Dueñas	(El Salvador)
Dr. Javier Aristegui	(España)
Dr. Carlos Fernando Grazioso	(Guatemala)
Dr. Olbeg Desinor	(Haití)
Dr. Renato Valenzuela	(Honduras)
Dr. Antonio Luévano	(México)
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

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

## Colaboración Especial

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

La **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica** es el Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Órgano Oficial de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y Órgano difusor de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Año 33, número 3, julio-septiembre 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.slpe.org](http://www.slpe.org) [www.medigraphic.org.mx](http://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 reierte a sus autores. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación en cualquier medio impreso o digital sin previa autorización por escrito del Editor.

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

## Mesa Directiva 2018-2020

## Presidente AMIP

Dr. Luis Xochihua Díaz

## Vicepresidente

Dr. Enrique Rodríguez Barragán

## Secretario General

Dr. Carlos Humberto Castellanos González

## Tesorero

Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma

## Vocal de Asuntos Generales

Dra. Lucila Martínez Medina

## Asesores Académicos

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

## Secretarios Académicos

Dra. Mercedes Macías Parra  
Dr. Raúl Romero Cabello

## Asesores de Ética

## y Buenas Prácticas

Dr. Armando Rentería Cárdenas  
Dr. Carlos Nesbitt Falomir

## Vocal de Enlace con la

## Secretaría de Salud

Dra. Juana Del C. Chacón Sánchez

## Vinculación y Extensión

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

## Vocal de Asuntos Internacionales

Dr. Abiel Mascareñas de los Santos

## Asesoría de Innovación, Calidad

## y Nuevos Proyectos

Dra. Jetzamin Gutiérrez Muñoz  
Dr. Ulises Reyes Gómez

## Comité Editorial

Dr. José Luis Castañeda Narváez  
Dra. Patricia Ramírez Sandoval

## Comité de Investigación

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

## Vocal de la Ciudad de México

Dr. Francisco J. Otero Mendoza

## Vocales del Interior del País

Dra. Rocío Arias Cruz  
Dr. Germán Sorchini Barrón

## Comité asesor permanente

Dr. Andrés Noé Torres Torres  
Dr. Napoleón González Saldaña  
Dr. Luis Eguiza Salomón

Dr. Marte Hernández Porras

Dr. F. Javier Ortiz Ibarra

Dr. Carlos Nesbitt Falomir

Dra. Mercedes Macías Parra

Dra. Lucila Martínez Medina

Dra. Patricia Saltigeral Simental

Dra. Mirella Vázquez Rivera

Dr. José Luis Castañeda Narváez

Dra. Amalia Becerra Aquino

Dr. José Carlos Pérez Escobedo

Dr. Alfredo Morayta Ramírez

Dr. Antonio Luévano Velázquez

## Delegados estatales de la AMIP

## Agua Calientes

Dr. Benjamín Madrigal Alonso

Dra. Lucila Martínez Medina

## Baja California

Dr. Jorge Field Cortazares

## Chihuahua

Dr. Enrique Rodríguez Barragán

Dr. Carlos Nesbitt Falomir

## Coahuila

Dr. Germán Sorchini Berrón

Dr. Ramón Cárdenas Barragán

Dr. Jesús de Lara Huerta

Dr. Eduardo Zermeño González

## Estado de México

Dr. Joaquín Rincón Zuno

## Guanajuato

Dr. Manuel de Anda Gómez

Dra. Mónica L. Reyes Berlanga

Dr. Rafael Hernández Magaña

## Hidalgo

Dr. José Manuel Juárez Soto

## Jalisco

Dr. Arturo Plascencia Hernández

Dr. Carlos H. Castellanos González

Dr. Antonio Luévano Velázquez

## Michoacán

Dr. José Luis Calderón Rodríguez

Dra. Juana del C. Chacón Sánchez

## Morelos

Dr. Ángel C. Martínez Ramírez

## Nayarit

Dr. Francisco Matías Soria Saavedra

## Nuevo León

Dr. Abiel Mascareñas de los Santos

Dra. Amalia G. Becerra Aquino

## Oaxaca

Dra. Rocío Arias Cruz

## Puebla

Dr. Andrés Noé Torres Torres

Dr. Humberto Acosta Sánchez

## Querétaro

Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma

## San Luis Potosí

Dr. Armando Rentería Cárdenas

Dr. Ismael F. Herrera Benavente

Dr. Ulises Reyes Gómez

## Tabasco

Dr. Antonio Osuna Huerta

## Veracruz

Dr. José Carlos Pérez Escobedo

Dr. Manuel Ybarra Muñoz

## Yucatán

Dr. Enrique Fuente Florencia

## Zacatecas

Dr. Marco Antonio Macías Flores

## Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica

## Editor Científico

Dr. Napoleón González Saldaña

## Coeditor

Dr. Marte Hernández Porras

## Comité Editorial Internacional

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

## Comité Editorial Nacional

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

## Editor Responsable

Dr. Napoleón González Saldaña

## Coordinación Editorial

Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez

## Publicidad y ventas

Lic. Graciela González Casañas  
Tel.: 8589-8527 al 32  
E-mail: [graciela@medigraphic.com](mailto:graciela@medigraphic.com)

## Dirección Científica

Dr. Napoleón González Saldaña  
Dr. Marte Hernández Porras

**Editorial**

- 115 **Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes**  
*Multisystemic inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children and adolescents*  
Raymundo Rodríguez-Herrera, Mauricio Rivera-Díaz

**Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE**

- 119 **COVID-19 en la época de dengue**  
*COVID-19 in the dengue season*  
Pío López López, Eduardo López Medina, Iván Benavidez

**Highlights**

- 122 **Virus Punta Toro: un *Phlebovirus* circulante en América**  
*Punta Toro virus: a Phlebovirus circulating in America*  
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

**Artículos originales**

- 125 **Aislamiento de espiroquetas intestinales *Brachyspira* spp., (enteropatógeno para el cerdo y otros animales domésticos) de muestras de heces remitidas a Hospital Público**  
*Isolation of intestinal spirochetes Brachyspira spp., (enteropathogenic to swine and other domestic animals) from stool samples submitted to public hospital*  
Enrique Corona Barrera, Diana I Salvador Trujillo, María G Ortiz Medina, Hugo Barrios García, José Vázquez Villanueva, Alexandra VanKley
- 131 **Safety of pentavalent vaccine against rotavirus in Mexico during 2011-2017: surveillance reports**  
*Seguridad de la vacuna pentavalente contra el rotavirus en México durante 2011-2017: Informes de vigilancia*  
Ana Maria Santibañez-Copado, Cesar Misael Gómez-Altamirano, Rodrigo Romero-Feregrino, Raúl Romero-Cabello
- 138 ***Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniazida: el dilema del tratamiento**  
*Isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis: the treatment dilemma*  
José Iván Castillo-Bejarano, Nina Araceli Guerrero-Márquez, Denisse Natalie Vaquera-Aparicio, Abiel Homero Mascareñas-de los Santos, Bárbara Gabriela Cárdenas-del Castillo, Raúl Garza-Bulnes

**Artículo de revisión**

- 143 **Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión**  
*SARS-CoV-2; Virus characteristics and transmission*  
Nancy Evelyn Aguilar Gómez, Astrid Anaïd Hernández Soto, Cynthia Ibanes Gutiérrez

**Caso clínico**

- 149 **Sífilis congénita temprana, serie de casos y descripción anatomopatológica**  
*Early congenital syphilis, case series and anatomopathological description*  
Mónica Osorio-Guzmán, Gabriel Santos-Vázquez, Daniel Torres-Muñoz, Graciela Inés González-Córdova, Erick Moreno-Pizarro, Diana Carolina Heredia-Cimental



## **Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes**

### **Multisystemic inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children and adolescents**

Raymundo Rodríguez-Herrera,\* Mauricio Rivera-Díaz†

\* Médico Pediatra adscrito al Departamento de Medicina Interna del Instituto Nacional de Pediatría.  
Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina (REKAMLATINA).

† Médico Familiar adscrito al Servicio de Urgencias del Hospital Pediátrico de Iztacalco.

A finales de diciembre de 2019 en Wuhan, China, se identificaron los primeros casos de una nueva enfermedad que produce síntomas similares a los de la gripe, entre los que se incluyen fiebre, tos, cefalea, disnea, mialgia y fatiga. En los casos graves provoca neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque séptico; lo que conduce a la muerte al 3% de los adultos infectados.<sup>1,2</sup>

El 7 de enero de 2020 los científicos chinos aislaron el virus causante de la enfermedad como un nuevo coronavirus (2019-nCoV), posteriormente denominado el virus SARS-CoV-2,<sup>3</sup> agente causal de la pandemia actual COVID-19 declarada como tal por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020.<sup>4</sup> El acrónimo COVID-19 es el nombre designado del inglés *coronavirus disease 2019* a una enfermedad infecciosa emergente que no había sido identificada previamente, contra la cual los humanos no tienen inmunidad preexistente.<sup>5</sup>

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19, la experiencia en China y en otros países de Asia y Europa coincidían en que los pacientes menores de 18 años representaban el 2.4% de todos los casos reportados. La mayor parte de los pacientes eran asintomáticos o tenían una enfermedad leve, por lo que la mayoría de los niños infectados se

recuperaban una o dos semanas después de la aparición de los síntomas.<sup>1</sup> De aquéllos que requerían hospitalización en salas de emergencia, salas de pediatría o unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), la mayoría se debían a dificultad respiratoria y neumonía.<sup>6</sup>

Hasta febrero de 2020<sup>7</sup> no se habían informado muertes por la infección por coronavirus en el grupo de edad de cero a nueve años y en el grupo de 10 a 19 años la tasa de mortalidad fue de 0.2%; sin embargo, en el grupo de edad de 70 a 79 y mayores de 80 años las tasas de mortalidad fueron de 8.0 y 14.8%, respectivamente.

No obstante, durante la última semana de abril de 2020, se emitieron alertas por el Grupo de Estudio de Reumatología de la Sociedad Italiana de Pediatría, el Colegio Real de Pediatría y Salud del Niño,<sup>8</sup> la Sociedad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Reino Unido y la Asociación Española de Pediatría por el incremento de casos de enfermedad de Kawasaki (EK) incompletos o atípicos con mayor resistencia a la gammaglobulina intravenosa (GGIV), tendencia hacia el síndrome de activación macrofágica (SAM), estado de choque hiperinflamatorio y necesidad de ingreso a UCIP.<sup>8,9</sup> En las primeras semanas de mayo de 2020 se empezaron a notificar casos semejantes en los Estados Unidos de América (EUA), especialmente en Nueva York,<sup>10</sup> donde en pocas semanas el número superó los 200 casos.

Esta presentación grave en pacientes con COVID-19 ha recibido varios nombres: síndrome pediátrico multisistémico inflamatorio,<sup>11</sup> «Kawashocky»,

Financiamiento: Ninguno.  
Conflicto de intereses: Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/95645>



«Coronasacki» o choque hiperinflamatorio en niños con COVID-19, síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico asociado temporal a SARS-CoV-2 (PIMS-TS), y síndrome multisistémico inflamatorio en niños.<sup>12,13</sup> Después de esta definición, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EUA (CDC) emitió el 14 de mayo una definición modificada de caso y modificó el término a MIS-C.<sup>14</sup> Finalmente, la OMS define a esta nueva entidad con el nombre de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM/MIS) en niños y adolescentes con COVID-19.<sup>15</sup> Esta definición primaria de caso aplica para niños y adolescentes de cero a 19 años de edad que cumplan con los criterios de fiebre mayor de 3 días, y dos de los siguientes:

- Conjuntivitis bilateral no supurativa o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).
- Hipotensión arterial o choque.
- Hallazgos de disfunción miocárdica, pericárdica, valvular o anomalías coronarias (incluyendo hallazgos ecocardiográficos o aumento de troponina/NT-pro BNP).
- Evidencia de coagulopatía (por TP, TPT, elevación de dímeros D).
- Manifestaciones gastrointestinales agudas (diarrea, vómitos o dolor abdominal).
- Elevación de marcadores de inflamación como velocidad de eritrosedimentación (VSG), proteína C-reactiva (PCR), o procalcitonina.
- Ausencia de otra causa de inflamación como sepsis bacteriana, síndrome de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.
- Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, prueba de antígeno o serología positiva), o contacto probable con pacientes con COVID-19.

La primera publicación de casos pediátricos de SIM fue de Inglaterra el 6 de mayo de 2020. En este reporte,<sup>13</sup> los autores describen un aumento de casos en un lapso de 10 días a mediados de abril con las denominaciones de choque hiperinflamatorio, Kawasaki atípico, síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki y síndrome de choque tóxico. A diferencia de la mayoría de niños con EK, todos ellos eran mayores de cinco años de edad, excepto un niño de cuatro años. Estos pacientes tuvieron predominio de síntomas gastrointestinales, todos progresaron a choque caliente vasopléjico refractario a volumen y requirieron de soporte inotrópico. Entre otros hallazgos, en la ecocardiografía un paciente presentó dilatación coronaria importante y

otro, hiperrefringencia pericoronaria. Todos fueron tratados con GGIV y antimicrobianos, y siete de los ocho egresaron de la UCIP entre el día cuatro y seis. Un paciente de 14 años falleció debido a arritmia, choque refractario y accidente cerebrovascular. El SARS-CoV-2 fue confirmado en dos pacientes y en otros cuatro hubo contacto con familiares positivos.

La primera publicación de Italia al respecto proviene de investigadores del Hospital General de Bergamo,<sup>16</sup> en la cual los autores comparan retrospectivamente dos periodos de tiempo de casos pediátricos semejantes a enfermedad de Kawasaki («*Kawasaki-like*»), del 1 de enero de 2015 al 17 de febrero de 2020, y del 18 de febrero al 20 de abril de 2020. En este segundo periodo, ellos documentan 10 niños con cuadros de «*Kawasaki-like*» y de los cuales la mitad tuvieron presentación clínica clásica. Esto representó un incremento de 30 veces el número de casos respecto al periodo anterior. Comparativamente las edades de ambos grupos fueron tres (2-5 años) versus siete niños (3-5 años), y solamente uno de los 10 era menor de cinco años. En todos los pacientes, el aumento de marcadores de inflamación aguda fue común, pero todos los hemocultivos fueron estériles. La RT-PCR para SARS-CoV-2 fue positiva en dos de ellos, la IgG positiva en 80%, mientras que la IgM sólo en 30%. El ecocardiograma fue anormal en seis (60%) de ellos y dos pacientes tuvieron aneurismas coronarios mayores de 4 mm. Todos los pacientes fueron tratados con GGIV, metilprednisolona como terapia coadyuvante en ocho de ellos, ácido acetilsalicílico (AAS) en dos, e inotrópicos en dos. Todos respondieron al tratamiento, fueron egresados y están en vigilancia clínica y ecocardiográfica.

Belhadjer Z y colegas,<sup>17</sup> en una publicación reciente, analizaron retrospectivamente 35 niños que se hospitalizaron con disfunción sistólica aguda ventricular izquierda o choque cardiogénico y estado de inflamación multisistémica en 12 hospitales de Francia y uno de Suiza entre el 22 de marzo y el 30 de abril de 2020. La mediana de edad fue de 10 años, ninguno tenía cardiopatía de fondo. Se documentó infección por SARS-CoV-2 en 31 (88.5%) pacientes e historia de contacto reciente con familiares con cuadro viral respiratorio agudo en 37%. Ochenta por ciento tuvo síntomas gastrointestinales y dos de ellos requirieron incluso laparotomía exploratoria por abdomen agudo. Ochenta y tres por ciento fueron admitidos directamente a la UCIP, 80% de los pacientes estaban en choque cardiogénico y requirieron fármacos inotrópicos. El ecocardiograma documentó dilatación de las arterias

coronarias en 17%, pero no aneurismas en el primer ecocardiograma. No hubo fallecidos.

Whittaker y colaboradores, en una serie de 58 niños hospitalizados que cumplieron con la definición de trastornos inflamatorios multisistémicos infantiles propuesto recientemente en el Reino Unido, Estados Unidos, o por la OMS, tuvieron un amplio espectro de presentación de signos y síntomas, incluyendo fiebre, síntomas gastrointestinales, y erupción cutánea, así como la gravedad de la enfermedad, incluida lesión del miocardio, choque y desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias. Los casos reportados en este estudio proporcionan evidencia de un espectro más amplio de enfermedad que el identificado en la definición inicial del Reino Unido y los primeros informes. Además, provisionalmente parecen existir tres patrones de enfermedad entre los niños hospitalizados con PIMS-TS. Un grupo de niños tenía fiebre persistente y niveles elevados de marcadores inflamatorios, pero sin características de EK, choque o insuficiencia orgánica. Un segundo grupo cumplió los criterios de diagnóstico para EK y un tercer grupo tuvo choque y evidencia clínica, ecocardiográfica y de laboratorio de lesión miocárdica. La comparación con pacientes de cohortes con EK, síndrome de choque en EK y síndrome de choque tóxico proporciona más información sobre este síndrome y sugiere que PIMS-TS difiere de estas entidades inflamatorias pediátricas. Las características clínicas y de laboratorio de estos grupos pueden proporcionar información útil para el nuevo síndrome.<sup>18</sup>

Con base en las publicaciones analizadas anteriormente este particular síndrome comparte algunas características con otros procesos inflamatorios pediátricos: enfermedad de Kawasaki atípica o incompleta, síndrome de choque tóxico (estreptococo y estafilococo), sepsis bacteriana y los síndromes de activación de macrófagos; sin embargo también tiene algunas diferencias que se comentan a continuación.

A diferencia de los casos de Kawasaki clásico, que en 90% de ellos ocurre en niños menores de cinco años de edad, en el informe de casos de SIM suelen ser escolares o adolescentes. Afecta principalmente a personas de ascendencia afroamericana, caribeña e hispana, mientras que la EK afecta principalmente a los de ascendencia asiática-oriental.

Los pacientes tienen fiebre persistente, elevada y de difícil control con datos clínicos de EK incompleta. Tienen manifestaciones gastrointestinales agudas con un cuadro de dolor abdominal intenso que incluso requirió de laparotomía exploradora en algunos casos. La mayoría no tuvo afectación respiratoria

significativa, aunque recibieron ventilación mecánica como parte de la estabilización cardiovascular. Todos evolucionaron a choque caliente, resistente a la resucitación con volumen; se requirió la administración de aminas para alcanzar una respuesta hemodinámica. Algunos niños tuvieron edema pleural, pericárdico o ascitis, sugerente de proceso inflamatorio. La insuficiencia cardíaca, al parecer, se debe a edema miocárdico, más que a daño miocárdico inflamatorio. Se acompaña de neutrofilia, linfopenia y alteración en los marcadores de la inflamación: elevación de proteína C reactiva, elevación de dímero D, fibrinógeno, procalcitonina, ferritina, disfunción multiorgánica (cardiovascular, respiratoria, renal, hepática, gastrointestinal, hematológica y neurológica).

Tienen inflamación más intensa y niveles más elevados de marcadores cardíacos de lesión que EK. La prueba de PCR en tiempo real para diagnóstico de SARS-CoV-2 puede ser positiva o negativa. La ausencia de síntomas anteriores de COVID-19, y a menudo un resultado negativo de reacción en cadena de la polimerasa, a veces anticuerpos positivos o exposición familiar, y el desarrollo de SIM después de un retraso de tres a seis semanas sugiere que el SARS-CoV-2 puede estar actuando como desencadenante, lo que indica que se trata de dos entidades separadas y que el tratamiento para SIM puede ser diferente que el de la EK. Su manifestación inicial es muy severa, donde media una tormenta de citoquinas similar a la descrita en adultos, pero con diferente espectro clínico, afortunadamente responden a la administración de gammaglobulina y esteroide la mayoría de los pacientes. El aumento de marcadores de inflamación aguda incluidos PCR, ferritina, troponina, dímero D y los niveles de proBNP y NT-proBNP pueden ser útiles para predecir la progresión de la enfermedad.

El diagnóstico temprano del síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19 complicada por insuficiencia cardíaca es muy útil en el periodo actual para identificar a los niños que requieren tratamiento y para prevenir la disfunción ventricular izquierda y la insuficiencia cardíaca aguda. Belhadjer Z y su equipo proponen un algoritmo simple en la sala de urgencias para niños con fiebre prolongada e inexplicable, incluyendo una rápida determinación en sangre de la fracción N-terminal del péptido natriurético de tipo B (NT-proBNP) para una evaluación especializada urgente en aquellos pacientes con niveles elevados de NT-proBNP, y un manejo más clásico para aquellos sin evidencia de compromiso cardíaco temprano. Con este protocolo



Belhadjer Z y su grupo observaron un aumento en el número de pacientes con formas menos graves de la enfermedad sin insuficiencia cardíaca y un número estable de ingresos por insuficiencia cardíaca sin necesidad de asistencia mecánica.

Un denominador común en las series señaladas anteriormente es que la mayoría de los pacientes recibió tratamiento con GGIV con y sin esteroides. El uso de anakinra, un antagonista del receptor de la IL-1, rara vez se indicó. Este fármaco actúa bloqueando la tormenta de citocinas que, obviamente, juega un papel en esta condición y podría ser un tratamiento alternativo en formas resistentes. Otro posible tratamiento es el tocilizumab, medicamento dirigido contra el receptor de la interleucina-6.

El diagnóstico y el tratamiento temprano parece conducir a resultados favorables usando terapias clásicas. Todavía no está claro si se trata de una complicación postinfecciosa o una complicación primaria de la infección con SARS-CoV-2; sin embargo, las descripciones epidemiológicas iniciales son altamente sugestivas de una correlación. Se desconoce cuál es el mejor tratamiento porque se requiere un mayor número de casos y ensayos clínicos controlados.

Por lo anterior, las comunidades pediátricas y de cardiología deben estar muy alerta de la existencia de esta nueva enfermedad probablemente relacionada con la infección por SARS-CoV-2, que comparte similitudes con la enfermedad de Kawasaki, pero que tiene un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con inflamación multisistémica y el desarrollo de disfunción sistólica aguda ventricular izquierda, choque cardiogénico o síndrome de activación macrofágica.

## REFERENCIAS

- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- Zhang Y. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)-China, 2020. Chinese Journal of Epidemiology (by The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team). 2020.
- World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization; 2020. Available in: [www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/](http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/)
- Noticias ONU. El coronavirus es una pandemia. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2020/03/1470991>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Intervención del Director General de la OMS en la conferencia de prensa sobre el 2019-nCoV del 11 de febrero de 2020. 11 de febrero de 2020.
- Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. N Engl J Med. 2020; 382: 1370-1371.
- Worldometer (2020). Age, sex, existing conditions of COVID-19 cases and deaths. February 29, 4:40 GMT [cited 2020 Mar 22]. Available in: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-age-sex-demographics/>
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Accessed May 22, 2020. Available in: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>
- Información para las familias respecto al comunicado interno: "Alerta sobre casos de shock pediátrico". Difundido en redes sociales. Disponible en: <https://www.aeped.es/noticias/informacion-las-familias-respecto-al-comunicado-interno-alerta-sobrecasos-shock-pediatrico>
- 2020 Health Alert #13: Pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19. Available in: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>
- Ulloa GR, Ivankovich EG, Yamazaki NM. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes: un llamado al diagnóstico. Rev Chilena Infectol. 2020; 37 (3): 199-201.
- Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) guidelines; a western New York approach [published online ahead of print, 2020 May 23]. Prog Pediatr Cardiol. 2020; 101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020. pii: S0140-6736(20)31094-1.
- Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. Published May 14, 2020. Accessed May 22, 2020. Available in: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. 2020. Available in: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet. 2020; 395 (10239): 1771-1778.
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation. 2020; 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Jun 8]. JAMA. 2020; e2010369. doi: 10.1001/jama.2020.10369.

Correspondencia:

Raymundo Rodríguez-Herrera

E-mail: raymundo.rdzh@gmail.com



## COVID-19 en la época de dengue

### COVID-19 in the dengue season

Pío López López,\* Eduardo López Medina,† Iván Benavidez‡

\* Jefe del Departamento de Pediatría, Universidad del Valle. Director del Programa de Infectología Pediátrica Universidad del Valle. Investigador Emérito de Colciencias. Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Director General del Centro de Estudios en Infectología Pediátrica, Cali, Colombia.

† Profesor Asistente. Departamento de Pediatría, Universidad del Valle. Director Científico del Centro de Estudios en Infectología Pediátrica, Cali, Colombia. Director de Infectología Pediátrica del Centro Médico Imbanaco.

‡ Fellow segundo año de Infectología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Universidad del Valle. Cali, Colombia.

#### GENERALIDADES

En diciembre de 2019, en China, se reportaron casos llamados inicialmente «neumonía de origen desconocido». El 07 de enero las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo virus de la familia *Coronaviridae*, que posteriormente fue denominado SARS-CoV-2. La secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero. La enfermedad causada por este nuevo virus se conoce ahora como COVID-19.<sup>1</sup>

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se ha convertido en una pandemia que avanza a pasos agigantados afectando a más de 180 países. La enfermedad ha sido particularmente severa en países como EUA, España, Italia, Francia, China y Reino Unido.<sup>2</sup> En América Latina, Brasil es el país más comprometido, seguido de Chile, Ecuador, Perú, México, Panamá y Colombia.<sup>3</sup> De manera simultánea, los países tropicales y áreas subtropicales enfrentan otra patología, considerada un problema de salud pública: el dengue. Se estima que 3,900 millones de personas viven en países endémicos de dengue, 400 millones de infecciones se presentan cada año, de éstos 96 millones son sintomáticas, 500,000 personas presentan dengue grave y requieren hospitalización y 2.5% fallecen. El panorama de dengue

en las américas muestra tendencia al aumento, viviendo lo que las autoridades reportan como la mayor epidemia en los últimos 10 años. Para el 2020 relacionan 248,665 casos y 232 muertes. Colombia no es ajena a este panorama, de hecho, el año 2019 fue hiperepidémico, con un acumulado de 127,553 casos, pico epidemiológico que se mantuvo en los primeros periodos del año 2020. Hasta la semana epidemiológica nueve de 2020, se registraron 43,000 casos; 46.1% sin signos de alarma, 52.8% con signos de alarma y 1.1% de dengue grave, con 82 muertes relacionadas a éste.<sup>4</sup>

#### ¿PUEDE EXISTIR UNA COINFECCIÓN DENGUE Y COVID-19?

La pandemia de COVID-19 se extiende sobre territorios que ya estaban luchando contra el dengue.

Al preguntarnos si pueden coexistir las dos infecciones, lo primero que se debe aclarar es que la coinfección de los arbovirus y el COVID-19 no ha sido bien estudiada y es demasiado temprano para saber cómo van a interactuar. ¿Diríamos que una patología no descarta la otra, comparten síntomas e, incluso, se podrían potenciar?

Publicaciones recientes que provienen de la India<sup>5</sup> sostienen que los países endémicos para dengue (los situados por debajo de los 2,200 metros sobre el nivel del mar) presentan menos infecciones por COVID-19 y menor transmisión de la enfermedad. Comparan las infecciones y muertes por COVID-19 en un país endémico para dengue, la India: 1,366 millones de habitantes, 900 casos infectados y 20

Financiamiento: Ninguno.  
Conflicto de intereses: Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/95646>



muerter, con China 1,433 millones de habitantes 80,000 infectados y 3,295 muertos (abril 2020). Estos autores sugieren que los anticuerpos contra dengue pueden brindar protección cruzada contra COVID-19; que la memoria inmunológica secundaria a la exposición a dengue puede tener un impacto negativo sobre la transmisión y severidad de la infección por COVID-19 (interferencia viral) y proponen que pacientes convalecientes con títulos altos de IgG contra dengue podrían favorecer a casos severos de COVID-19. Incluso lanzan una pregunta de investigación: ¿podría la vacuna contra dengue generar anticuerpos que protegieran contra COVID-19 en países no endémicos para dengue?<sup>5</sup>

Al revisar la información sobre el estado actual de la pandemia, se nos hace difícil aceptar la publicación de la India, habría que esperar el comportamiento de la enfermedad; por lo pronto, los datos epidemiológicos no apoyan dicho estudio. América Latina es víctima de la epidemia de dengue más grave de los últimos años. Así lo informó en febrero del 2020 la Organización Panamericana para la Salud,<sup>6</sup> OPS, alertó que en el 2019 se registró el mayor número de casos en el continente: 3,139,335 personas infectadas y 1,538 defunciones. Según el informe de la OPS, en el 2019 se notificaron en Brasil 2,226,865 casos de dengue, incluidas 789 defunciones y, hasta ese momento, era el país que presentaba el mayor número de pacientes infectados por COVID-19: 33,000 y 2,140 muertos<sup>7</sup> (abril 2020). La ciudad de Guayaquil, capital del estado de Guayas en la República del Ecuador, vive una tragedia, con informes de cadáveres abandonados en las calles, presentando en el momento 82.7% de los casos de COVID-19 en dicho país, junto con el mayor número de casos de dengue (84%).<sup>8</sup> En Ecuador se registran 403 fallecidos a causa del virus y otros 632 muertos probablemente relacionados con COVID-19.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde el punto de vista clínico, el dengue y el COVID-19 comparten algunas características que dificultan su diagnóstico diferencial. Ambas enfermedades presentan una gran similitud con relación a los eventos fisiopatológicos, así como signos y síntomas, incluyendo la erupción maculopapular característica del dengue, ya reportado en casos de pacientes con COVID-19.<sup>9</sup> El problema se incrementa debido a que la infección por COVID-19 puede ocasionar falsos positivos en las pruebas de

cribado para dengue. Algunos autores describen casos que fueron diagnosticados como dengue y posteriormente confirmados como COVID-19,<sup>10</sup> lo cual resulta en un retraso en el diagnóstico de la infección por COVID-19 y una mayor diseminación del virus, debido a que en la mayor parte de los casos de dengue no se presentan signos de alarma y el control es ambulatorio.

Ante la cocirculación viral y la ocasional dificultad para diferenciar las dos enfermedades a través de la clínica o con pruebas de laboratorio, es claro que se requieren protocolos de atención para el abordaje clínico de pacientes en zonas endémicas, que incluya un estudio cribado tanto para dengue como para COVID-19 en todos los pacientes con cuadros febriles, reforzando el concepto de que el diagnóstico de COVID-19 se debe considerar en un paciente con fiebre y prueba rápida positiva para dengue, en especial si la evolución clínica no es satisfactoria o se acompaña de signos o síntomas respiratorios.<sup>11</sup>

Otro punto a considerar es la necesidad de personal médico, paramédico y la capacidad de los países para brindar la mejor atención hospitalaria a los enfermos con estas dos patologías. En pacientes con diagnóstico de dengue, sólo 1% requiere Unidad de Cuidado Intensivo. Sin embargo, el brote actual de dengue que ha ocasionado la hospitalización de más de 17 mil personas en Colombia es grave para la red hospitalaria, ahora que la prioridad es el coronavirus. No sólo porque la atención de médicos y enfermeros debe dividirse, sino porque hay riesgo de que la capacidad instalada no alcance para tantos pacientes.

En lo que respecta a COVID-19, los estimados de la máxima autoridad sanitaria muestran que cerca de 15% de las personas que se contagien del virus presentarán una condición que requerirá atención médica especial, mientras que 5% entraría en una condición crítica que demandará el uso de equipos de respiración. Los adultos mayores de 60 años, que según datos de las Naciones Unidas representan 9% de la población mundial, son los más vulnerables. Esto nos obliga a preguntarnos si, con un sistema de salud ya debilitado por el dengue y otros problemas de salud pública, entre otras dificultades políticas y sociales, los países de nuestra región están en capacidad de brindar la atención necesaria a todos los pacientes que requieran cuidados críticos.

En conclusión, COVID-19 llega a nuestra región en forma inoportuna para generarle dificultades a un sistema de salud que hasta hace poco libraba una

batalla con un enemigo ya conocido que siempre nos ha causado grandes heridas. Es así como debemos continuar esta histórica batalla, mientras permanecemos atrincherados diseñando la mejor estrategia para defendernos de esta nueva amenaza.

### REFERENCIAS

1. Qun Li, Xuhua Guan, Peng Wu et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus infected pneumonia. NEJM [Internet]. 2020. [21 April 2020] volumen [382] 1199-1207. Available in: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001316>.
2. WHO [Internet]. New York. WHO: 2020 Coronavirus. 2020. [Citado 20 de marzo de 2020] Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
3. Talha Burki reports. COVID-19 in Latin America, several problems undermine the preparedness of countries in Latin America to face the spread of COVID-19. The Lancet Infectious Disease [Internet]. 2020 [21 April 2020]; 2 Available in: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30303-0.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30303-0.pdf).
4. Instituto Nacional de Salud [Internet]. Colombia. GOV.CO. 2020 [2 de abril de 2020] Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Dengue.aspx>.
5. Subhajit Biswas, Soumi Sukla. COVID-19 virus infection and transmission are observably less in highly Dengue endemic countries: Can Dengue vaccines be "repurposed" to prevent COVID-19? OSFPreprints [Internet]. 2020 (15) 1-15. Available in: <https://osf.io/dzygw/>.
6. OPS [Internet]. USA. OPS/OMS.2020 [14 de febrero de 2020; 2 de abril de 2020] Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=coronavirus-alertas-epidemiologicas&alias=51759-14-de-febrero-de-2020-nuevo-coronavirus-covid-19-actualizacion-epidemiologica-2&Itemid=270&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=coronavirus-alertas-epidemiologicas&alias=51759-14-de-febrero-de-2020-nuevo-coronavirus-covid-19-actualizacion-epidemiologica-2&Itemid=270&lang=es).
7. Azevedo LC. TS COVID-19 and dengue fever, a dangerous combination for the health system in Brazil. Travel Medicine and Infectious Disease [Internet]. 2020. [21 April 2020]; 2. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101659>.
8. Navarro JC, Arrivillaga-Henríquez J. COVID-19 and dengue, co-epidemics in Ecuador and other countries in Latin America: Pushing strained health care systems over the edge. Travel Medicine and Infectious Disease. [Internet]. 2020. [08 April 2020]; 2 Available in: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101656>.
9. Jimenez-Cauhe J. COVID 19 can present with a rash and be mistaken for dengue. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2020. [09 April 2020]; 1-8 Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.016>.
10. Yan G, Lee CK, Lam LT, Yan B, Chua YX, Lim AY, Lin L. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. Lancet Infect Dis. [Internet]. 2020. [09 April 2020]; 1-8 Available in: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30158-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30158-4/fulltext).
11. Saavedra. V. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba [Internet]. 2020. [09 April 2020]; 77 (1): 52-54 Disponible en: <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med>.

Correspondencia:

Pío López, MD

E-mail: [pio.lopez@ceiponline.org](mailto:pio.lopez@ceiponline.org)



## Virus Punta Toro: un *Phlebovirus* circulante en América

Punta Toro virus: a *Phlebovirus* circulating in America

Iván Renato Zúñiga Carrasco,\* Janett Caro Lozano†

\* Jefe del Departamento de Epidemiología. UMF No. 223, IMSS, Lerma, México.

† Jefa del Departamento de Epidemiología. HGZ, C/M.F. No. 1, IMSS, Chetumal, Quintana Roo.

### RESUMEN

Virus Punta Toro (género *Phlebovirus*, familia *Bunyaviridae*), miembro del grupo de la fiebre de la mosca de la arena, se describió inicialmente en humanos en 1966 después de haber sido aislado de un soldado en Panamá que tenía fiebre, dolor de cabeza, mialgia y leucopenia. El VPT, un bunyavirus transmitido por mosquitos, generalmente causa una infección leve y autolimitada en los humanos, pero puede progresar a una enfermedad febril aguda. Tanto en infecciones humanas como en animales los determinantes genéticos del hospedador probablemente contribuyen a la patogénesis del flebovirus.

**Palabras clave:** Virus Punta Toro, *Phlebovirus*, *Bunyaviridae*, *alfavirus*.

### ABSTRACT

*Punta Toro Virus* (genus *Phlebovirus*, family *Bunyaviridae*), a member of the sandfly fever group, was initially described in humans in 1966 after being isolated from a soldier in Panama who had a fever, headache, myalgia and leukopenia. PTV, a mosquito-borne bunyavirus, usually causes a mild and self-limited infection in humans, but can progress to acute febrile illness. In both human and animal infections, the genetic determinants of the host probably contribute to the pathogenesis of flebovirus.

**Keywords:** Punta toro virus, *Phlebovirus*, *Bunyaviridae*, *alfavirus*.

### INTRODUCCIÓN

En 2009 se reportó un brote de dengue en la ciudad de Panamá. El *Institute Gorgas Memorial* de dicha ciudad analizó muestras negativas a dengue, de este brote se procesaron muestras para detectar *alfavirus*, *flavivirus* y *flebovirus*, y cuál fue la sorpresa al detectar el complejo de especies del Virus Punta Toro (VPT) en algunos ejemplares.

En dicha investigación de 2009 se analizaron 4,852 muestras de personas en Panamá con sospecha de dengue; 1,667 (34.4%) de las muestras fueron dengue negativo. Además, se analizaron 201 de estas muestras para detectar *flebovirus*, se extrajo el ARN viral de las muestras, se evaluaron utilizando la PCR de transcripción inversa (RT-PCR)

específica para el género *Phlebovirus* basada en Gen L (grande) que detecta los virus de la fiebre de: Toscana, Nápoles, Sicilia, Aguacate, Punta Toro y Valle del Rift. Se analizaron ejemplares utilizando *pan-flavivirus* y *pan-alphavirus* RT-PCR. De las 201 muestras, 27 (13.4%) fueron RT-PCR positivas para *Phlebovirus*. Los pacientes de caso positivos a VPT se encontraban en gran parte en el área metropolitana de la ciudad de Panamá. Los pacientes y los controles de casos se compararon principalmente con respecto a los síntomas informados.

El VPT (género *Phlebovirus*, familia *Bunyaviridae*), miembro del grupo de la fiebre de la mosca de la arena, se describió inicialmente en humanos en 1966 después de haber sido aislado de un soldado en Panamá que tenía fiebre, dolor de cabeza, mialgia y leucopenia.<sup>1</sup>

### CARACTERÍSTICAS

La familia *Bunyaviridae* está actualmente dividida en cinco géneros: *Orthobunyavirus*, *Nairovirus*, *Hanta-virus*, *Phlebovirus* y *Tospovirus* que comprende más

#### Abreviaturas:

VPT = Virus Punta Toro

PTV = Punta Toro Virus

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/95647>



de 350 especies de virus diferentes. Patógenos humanos se encuentran en cada uno de los géneros, a excepción de los *Tospovirus*, que sólo infectan las plantas. Genomas de *Bunyaviridae* incluye tres moléculas únicas negativas o *ambisense* (es una situación en la que tanto el genoma como su complemento contienen información de codificación). ARN SS (virus ARN monocatenario negativo), designado L (grande), M (medio) y S (pequeño) con una longitud combinada de 11-19 kb. Como en otros virus segmentados de familias, la reagrupación genética es frecuente y ha sido demostrado entre bunyavirus relacionados tanto *in vitro* e *in vivo*.

El género *Phlebovirus* comprende aproximadamente 70 virus que se clasifican (según su capacidad antigénica, genómica y/o relaciones vectoriales), en dos grandes grupos: el grupo de la fiebre de la mosca de la arena, que incluye la fiebre del Valle del Rift y los virus de Toscana (se transmite por mosquitos y moscas de la arena de la especie *flebotomina*), y el grupo *Uukuniemi*, que son transmitidos por garrapatas e incluyen tres nuevos virus emergentes de importancia para la salud pública, fiebre grave con síndrome de trombocitopenia, virus Heartland y Bhanja. Recientemente, se describió un tercer linaje (grupo) distinto dentro del género *Phlebovirus* y está compuesto por dos virus específicos para mosquitos, el virus Gouleako y el virus Cumuto.

Debido a la importancia para la salud pública de algunos virus en el género *Phlebovirus*, y en un esfuerzo por desarrollar un sistema taxonómico más preciso para la clasificación de los *Phlebovirus*, se han intentado secuenciar todos los virus nombrados disponibles en el género para determinar sus relaciones filogenéticas. La cepa Balliet de VPT se aisló en 1966 de la sangre de un soldado febril involucrado, quien estaba entrenando en la selva de la provincia de Colón, en la antigua Zona del Canal de Panamá. Un segundo aislamiento de VPT, la cepa Adames, se aisló en 1972 de la sangre de un entomólogo que desarrolló una enfermedad febril durante un viaje de recolección a una zona boscosa de la provincia de Darién.<sup>2</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Los casos de infección por VPT en el brote de Panamá se produjeron en áreas urbanas y periurbanas.<sup>1</sup>

El VPT, un bunyavirus transmitido por mosquitos, generalmente causa una infección leve y autolimitada

en los humanos, pero puede progresar a una enfermedad febril aguda.<sup>3</sup>

## CUADRO CLÍNICO

Fiebre, escalofríos, cefalea intensa, dolor retroorbital, tos, dolor de garganta, coriza, náusea, vómito, diarrea, petequias, exantema, mialgia, artralgia, debilidad, dolor de espalda, hepatomegalia y esplenomegalia.<sup>1</sup>

## LABORATORIO

Para evaluar el daño hepático se cuantifican las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT). Al tercer día los pacientes llegan a tener un pico pronunciado en ALT, alcanzando una concentración media de 7,000 UI/mL. Los niveles van disminuyendo sustancialmente en el cuarto día (3,400 UI/mL) y regresa a los niveles de referencia normales al quinto día. Se puede presentar leucopenia. Tanto en infecciones humanas como en animales los determinantes genéticos del hospedador probablemente contribuyen a la patogénesis del flebovirus.

El VPT es detectable en suero y tejidos entre los días uno a tres.<sup>4</sup>

## PATOLOGÍA

Desde el punto de vista histológico, el hígado infectado con VPT parece normal hasta el día tres de la infección, momento en el cual las áreas coalescentes de necrosis hepatocelular aguda severa son evidentes; en el día cuatro la necrosis se vuelve difusa, hay evidencia de hipoxia en los hepatocitos centrilobulares. De manera similar, el bazo infectado con VPT es histológicamente normal hasta el día tres, cuando está presente la linfólisis, caracterizada por la fragmentación celular y la picnosis nuclear, dentro de las vainas periarteriolares. Degeneración celular y macrófagos que contienen hemosiderina y también se dispersaron restos celulares a lo largo del intersticio esplénico. Las lesiones esplénicas se localizan en la pulpa roja, la linfólisis se observa en la pulpa blanca. El duodeno puede evolucionar a una enteritis grave, se observa una leve necrosis que se considera un factor central que contribuye a la muerte. El hígado es el órgano principalmente afectado. Los pulmones llegan a manifestar una congestión vascular pulmonar marcada y hemorragia perivascular dispersa. También se observaron

microhemorragias perivasculares multifocalmente en todo el cerebro.<sup>4,5</sup>

## PATOGÉNESIS

La apoptosis inducida por VPT contribuye a la muerte de los hepatocitos y es responsable del daño hepático grave que se produce en ausencia de una infiltración celular inflamatoria secundaria. Los hepatocitos expresan «muerte» de los receptores en la superficie celular; esto quizás esté relacionado para facilitar la eliminación de las células infectadas con virus hepatotrópicos. En contraste, en la mitocondrial la ruta se desencadena por una variedad de estresores intracelulares, como daño en el ADN, privación del factor de crecimiento, perturbaciones del metabolismo y desprendimiento de la matriz y/o células circundante. VPT induce la apoptosis directamente en las células HepG2. El TNF- $\alpha$  participa en la apoptosis inducida por VPT, posiblemente induciendo la activación de las proteasas de cisteína.<sup>6</sup>

## TRATAMIENTO

De manera experimental se ha utilizado un agregado proteico de magnesio y amonio fosfolinoleato-palmitoleato anhídrido (P-MAPA, por sus siglas en inglés) administrada como una dosis única cada 24 horas. Ribavirina (50 mg/kg) dos veces al día durante cinco días.<sup>7</sup>

Otro compuesto experimental para el tratamiento es el IFN alfacon-1 (un interferón sintético de tipo I recombinante) en dosis de 5, 1, 0.5 y 0.1  $\mu$ g/kg/d.<sup>8</sup>

## CONCLUSIÓN

El Virus de Punta Toro (VPT) fue aislado por primera vez de pacientes febriles en Panamá en 1966 y 1972. La prevalencia de anticuerpos neutralizantes contra VPT en un estudio en Panamá fue de 5% en niños menores de 20 años y de 27 a 40% en

adultos. Dos cepas de VPT, Adames (VPT-A) y Balliet (VPT-B), difieren en su virulencia. VPT-A es altamente virulento, mientras que los aislamientos de VPT-B es más baja la virulencia. Las infecciones por VPT-A en hámsteres y ratones son muy similares a las infecciones por fiebre del Valle del Rift, causando daño tisular y necrosis hepática.<sup>5</sup>

Tanto en infecciones humanas como en animales los determinantes genéticos del hospedador probablemente contribuyen a la patogénesis del flebovirus.<sup>5</sup>

## REFERENCIAS

1. Gundacker N, Carrera J, Castillo M, Díaz Y, Valenzuela J, Tamhane A et al. Clinical manifestations of Punta Toro virus species complex infections, Panama, 2009. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23 (5): 872-874.
2. Palacios G, Wiley M, Travassos A, Guzman H, Quiroz E et al. Characterization of the Punta Toro species complex (genus *Phlebovirus*, family *Bunyaviridae*). *J Gen Virol*. 2015; 96: 2079-2085.
3. Stefan C, Chase K, Coyne S, Kulesh D, Minogue T et al. Development of real-time reverse transcriptase qPCR assays for the detection of Punta Toro virus and Pichinde virus. *Virol J*. 2016; 13: 54.
4. Mendenhall M, Wonga M, Skirpstunas R, Morreya J, Gowena B. Punta Toro Virus (*Bunyaviridae*, *Phlebovirus*) infection in mice: strain differences in pathogenesis and host interferon response. *Virology*. 2009; 395 (1): 143-151.
5. Ashley S, Ameresa S, Gerrarda S, Foremand O, Eatona K, et al. Host genetic variation in susceptibility to Punta Toro Virus. *Virus Res*. 2011; 157 (1): 71-75.
6. Xu F, Liang X, Tesh R, Xiao S. Characterization of cell-death pathways in Punta Toro virus-induced hepatocyte injury. *J Gen Virol*. 2008; 89: 2175-2181.
7. Durána N, Gowenc B, Costa F, Justoe G, Brocchi M, Nunes O et al. A biotechnological product and its potential as a new immunomodulator for treatment of animal phlebovirus infection: Punta Toro virus. *Antiviral Res*. 2009; 83: 143-147.
8. Gowena B, Wonga M, Junga K, Blattb L, Sidwella R. Prophylactic and therapeutic intervention of Punta Toro virus (*Phlebovirus*, *Bunyaviridae*) infection in hamsters with interferon Alfacon-1. *Antiviral Res*. 2008; 77(3): 215-224.

Correspondencia:

Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco

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



## Aislamiento de espiroquetas intestinales *Brachyspira* spp., (enteropatógeno para el cerdo y otros animales domésticos) de muestras de heces remitidas a Hospital Público

Isolation of intestinal spirochetes *Brachyspira* spp., (enteropathogenic to swine  
and other domestic animals) from stool samples submitted to public hospital

Enrique Corona Barrera,\* Diana I Salvador Trujillo,† María G Ortiz Medina,§  
Hugo Barrios García,\* José Vázquez Villanueva,\* Alexandra VanKley||

\* Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Tamaulipas.

† Hospital Civil de Ciudad Victoria, Tamaulipas «Dr. José Macías Hernández», México.

§ Hospital Infantil de Tamaulipas.

|| Science Department, Stephen Austin State University, Texas USA.

### RESUMEN

*Brachyspira* spp. son espiroquetas intestinales y patógenos importantes en medicina veterinaria, el cerdo es el hospedador del que más estudios se han reportado. Las espiroquetas intestinales son responsables de infecciones en el tracto intestinal que se manifiestan como diarrea mucohemorrágica, colitis y trastornos intestinales en varios hospederos incluyendo al humano. Dos especies de *Brachyspira* afectan a las personas, *Brachyspira pilosicoli* (también afecta al cerdo y a otros animales domésticos) y *Brachyspira aalborgi*. El objetivo de este trabajo fue demostrar la presencia de espiroquetas intestinales del género *Brachyspira* en muestras de heces remitidas a laboratorio de parasitología de dos hospitales públicos de Ciudad Victoria, Tamaulipas. Se obtuvieron alícuotas de muestras de heces del Hospital Civil de Ciudad Victoria (n = 160) y del Hospital Infantil de Tamaulipas (n = 65). Las muestras fueron sembradas en medio de cultivo selectivo e incubadas en jarra en condiciones de anaerobiosis a 42 °C durante siete días para aislamiento de *Brachyspira*. De 225 muestras, cinco fueron positivas al aislamiento bacteriológico, confirmando la presencia de formas espiroquetales características Gram -vo por microscopia (100x). De primo-aislamientos o pases subsecuentes de los aislados se obtuvo ADN para la identificación molecular de los especímenes por medio de 16S rDNA-PCR. La ocurrencia de aislamiento de espiroquetas intestinales fue de 2.2% (5/225), de las muestras positivas, cuatro fueron de muestras del Hospital Infantil de Tamaulipas y de esas, dos fueron de

### ABSTRACT

*Brachyspira* spp. are intestinal spirochetes that are important in veterinary medicine, the pig is the host for which more studies have been published. The intestinal spirochetes are responsible intestinal infections that cause muco-hemorrhagic diarrhea, colitis and intestinal disorders in various hosts including humans. Two species of *Brachyspira* affect people, *Brachyspira pilosicoli* (also affects the pig and other domestic animals) and *Brachyspira aalborgi*. The aim of this work was to demonstrate evidence of the genus *Brachyspira* in fecal samples sent to parasitology laboratory of two public hospitals in Ciudad Victoria, Tamaulipas, Mexico. Fecal samples were obtained from *Hospital Civil de Tamaulipas* (Civil Hospital of Tamaulipas, n = 160) and from *Hospital Infantil de Tamaulipas* (Children Hospital of Tamaulipas, n = 65). Samples were seeded onto selective bacteriological medium and incubated in anaerobic jar at 42 °C for 7 days for isolation of *Brachyspira*. Out of 225 samples, 5 were positive to bacteriological isolation, the spirochetel forms Gram -ve were confirmed by microscopy (100x). From primeisolates and subsequent passages DNA was extracted for the molecular identification of specimens by the 16S rDNA-PCR. The occurrence of intestinal spirochetes isolation was 2.2% (5/225), of the positive samples, 4 were from Children Hospital of Tamaulipas and out of those, 2 from children of 9 and 14 months old, and the other 2 from children of 9 and 14 years of age. The results of this work showed evidence of intestinal spirochetes in fecal samples sent to the parasitology lab of the public hospitals

**Financiamiento:** Este trabajo fue realizado con financiamiento de una beca del Programa para el Desarrollo del Profesional Docente de la SEP, PRODEP-UAT-PTC-201.

**Conflicto de intereses:** Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/95648>



niños de nueve y 14 meses de edad, y las otras dos de niños de nueve y 14 años de edad. Los resultados muestran la presencia de *Brachyspira* en muestras de heces remitidas a los hospitales públicos incluidos en la investigación. Un dato relevante en este trabajo fue el aislamiento de espiroquetas intestinales de muestras de heces de niños, lo cual deja una interrogante en el mecanismo de transmisión. Este trabajo representa el primer reporte de presencia de este enteropatógeno en el sector salud en México.

**Palabras clave:** Espiroquetas intestinales, *Brachyspira*, enteropatógeno, zoonosis.

## INTRODUCCIÓN

Las espiroquetas intestinales (EI) son bacterias anaeróbicas tolerantes al oxígeno, lo cual las coloca en la categoría de fastidiosas para trabajar en el laboratorio. En tiempos recientes varias especies de EI han sido reconocidas, algunas de las cuales han sido reportadas en el cerdo; sin embargo, hay otros hospederos como aves (gallinas de postura) para los cuales estas bacterias también son patógenas, dentro de esos hospederos se incluye al humano.

Debido a los cambios en la taxonomía de las EI, en la actualidad la familia *Brachyspiraceae* incluye al género *Brachyspira*,<sup>1</sup> que incluye a un amplio número de especies de las cuales *B. innocens* es considerada apatógena y se encuentra en el tracto intestinal del cerdo. Otras especies de *Brachyspira* en medicina veterinaria por su patogenicidad son particularmente importantes en el cerdo, *Brachyspira hyodysenteriae* (antes *Treponema hyodysenteriae* y/o *Serpulina hyodysenteriae*),<sup>2,3</sup> *Brachyspira pilosicoli*,<sup>4</sup> *Brachyspira intermedia* y *Brachyspira murdochii*.<sup>5</sup> Otras especies de *Brachyspira* se encuentran otros hospederos como aves, *Brachyspira alvinipulli*<sup>6</sup> y *Brachyspira suanatina*<sup>7</sup> o el perro, *Brachyspira canis*,<sup>8</sup> y recientemente otra especie patógena se encontró en el cerdo, *Brachyspira hampsonii*.<sup>9</sup>

En el cerdo, *B. pilosicoli* es responsable de una condición patológica denominada espiroquetosis colónica porcina,<sup>4</sup> la cual se caracteriza por una diarrea catarral (exceso de moco en heces) que afecta el desarrollo normal de los cerdos. En humanos, *B. pilosicoli* es responsable de una condición patológica del colon denominada espiroquetosis colónica. Por su parte, *B. aalborgi* está asociada a la patología conocida como espiroquetosis intestinal humana.<sup>10</sup> Varios reportes han dejado evidencia que la espiroquetosis intestinal en humanos es una condición intestinal que genera dolor abdominal, diarrea recurrente, colitis y pérdida de peso, ya que

included in this research. An important fact was the isolation of intestinal spirochetes from fecal samples of children, for which the mechanism of transmission remains uncertain. This work is the first report on the presence of the enteropathogen *Brachyspira* in the public health sector in Mexico.

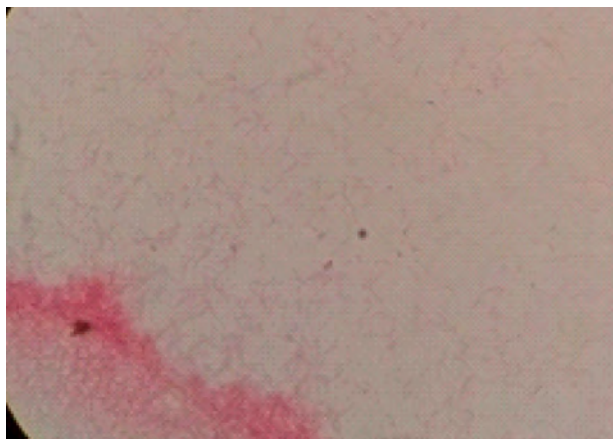
**Keywords:** Intestinal spirochetes, *Brachyspira*, enteropathogen, zoonosis.

se han documentado casos en varios países, por ejemplo, Dinamarca,<sup>10</sup> Italia,<sup>11</sup> Estados Unidos,<sup>12</sup> Noruega<sup>13</sup> y Australia,<sup>14</sup> entre otros. En México no hay reportes consistentes del aislamiento de EI de humanos a nivel de muestras de hospital; sin embargo, existe reporte de su aislamiento en muestras colectadas de comunidades rurales junto con muestras de animales domésticos en las que se mostró la evidencia de su presencia en muestras de animales domésticos y de humanos.<sup>15</sup>

En el estado de Tamaulipas no existen reportes de la ocurrencia de *Brachyspira* spp. asociados a trastornos intestinales en humanos, por lo que el objetivo de este trabajo fue determinar la presencia de EI en muestras de heces referidas para estudios coproparasitológicos en hospital público en Ciudad Victoria, Tamaulipas, y lograr la identificación molecular de los aislados correspondientes.



**Figura 1:** Aislamiento bacteriológico de EI en *Brachyspira* Selective Medium-BSM, se observa hemólisis y crecimiento característico en avanzada de *Brachyspira* spp.



**Figura 2:** Formas espiroquetales de *Brachyspira*, Gram negativas observadas al microscopio óptico con objetivo de inmersión (100x).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Esta investigación se realizó en colaboración con investigadores de dos hospitales públicos del estado de Tamaulipas: el Hospital Civil de Ciudad Victoria (HCCV) y el Hospital Infantil de Tamaulipas (HIT). Durante el transcurso de este estudio de tipo observacional no se tuvo contacto con las personas (pacientes) que remitieron muestras de heces al laboratorio de los hospitales para detección de parásitos gastrointestinales por medio de estudios coproparasitológicos.

Para realizar el trabajo de laboratorio sólo se obtuvo una porción mínima (alícuota, menor a 1 g) de heces de la muestra original, la cual se transfirió a un microtubo tipo Eppendorf (1.5 mL) y se transportaron en caja de unicel (hielera) con refrigerantes para preservarlas a baja temperatura hasta llegar al laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Tamaulipas, donde se procesaron por bacteriología, habiendo transcurrido no más de 24 horas de haber sido colectadas. Se obtuvieron alícuotas de un total de 225 muestras de heces, del HCCV (n = 160) y del HIT (n = 65). Normalmente, el esquema para remitir muestras al laboratorio para exámenes coproparasitológicos es en serie de tres, por lo que de algunas muestras se obtuvo la serie de tres y de otras sólo una o dos muestras de la serie de tres.

Las muestras se sembraron en medio del cultivo selectivo para *Brachyspira*, BSM (*Brachyspira Selective Medium*)-Agar Columbia no. 2 (Oxoid® UK), suplementado con 8.0% de sangre de caballo

y un compuesto de espectinomina 500 mg/L, vancomicina 25 mg/L y colistina 25 mg/L. Los sembrados fueron incubados por siete días a 42 °C, en jarra de anaerobiosis usando el sistema *GasPak* (*AnaeroGen Oxoid*®, UK). Después de la incubación los sembrados fueron revisados buscando observar primo-aislamiento con el crecimiento característico de *Brachyspira* spp., (hemólisis y crecimiento en avanzada). Para confirmar la presencia de EI en primo-aislamientos se realizaron preparaciones de frotis, se tiñeron con tinción de Gram y observaron al microscopio (Carl Zeiss Primo Star, Germany) con objetivo de inmersión (100x), para detectar las formas espiroquetales características de *Brachyspira*. De primo-aislamientos de EI se realizaron pases subsecuentes hasta obtenerlas en cultivo puro.

A partir de aislamientos se realizó una extracción de ADN (*QIAamp PowerFecal*® DNA Kit, *QIAGEN Germany*) para después someterlo a una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) flanqueando el gen 16S rDNA y usando los iniciadores *Brachyspira* pilosicoli F 5' (5'-GCGAACTGGTGAGTAACACG-3') y *Brachyspira* pilosicoli R 3' (5'-GAGTCTGGGC-CGTATCTCAG-3') en reacciones de 50 µL volumen final, a una concentración de 0.8 µmol/L, mediante las condiciones de termociclado: 94 °C por 1 minuto, 58 °C p o 1 minuto y 72 °C por un minuto por 40 ciclos, generando un producto de 241 pb, de acuerdo con la metodología descrita por.<sup>12</sup> Para la reacción de PCR se incluyó la cepa ATCC-51139 de *B. pilosicoli* como control positivo. Los amplicones fueron movilizados por electroforesis en geles de agarosa al 1.5%, teñidos con bromuro de etidio y visualizados en fotodocumentador (Gel Doc®, BioRad USA).

## RESULTADOS

De 225 muestras procesadas para el aislamiento bacteriológico de *Brachyspira*, cinco fueron positivas al detectarse el crecimiento característico de EI en cultivo (crecimiento hemolítico y en avanzada) (*Figura 1*), en las que la presencia de formas espiroquetales Gram negativas fue confirmada por microscopía óptica con objetivo de inmersión (100x). Una vez confirmada la pureza de los pases subsecuentes en preparaciones microscópicas se consideraron como aislados de *Brachyspira* spp., de los cuales se obtuvo evidencia fotográfica (*Figura 2*).

La ocurrencia de aislamiento fue de 2.2% (5/225), de los cuales cuatro muestras fueron del HIT, dando una ocurrencia de 6.1% (4/65), de las cuales dos



fueron de niños de nueve y 14 meses de edad y las otras dos muestras positivas fueron de pacientes de nueve y 14 años de edad. La muestra positiva a aislamiento proveniente del HCCV fue de un individuo femenino de 50 años de edad. Del ADN extraído de los aislados de EI se confirmó la identidad de *Brachyspira* a través del 16S rDNA-PCR, observando el amplicón característico de 241 pb en gel de agarosa teñido con Bromuro de Etidio y visualizado en transiluminador (Figura 3).

## DISCUSIÓN

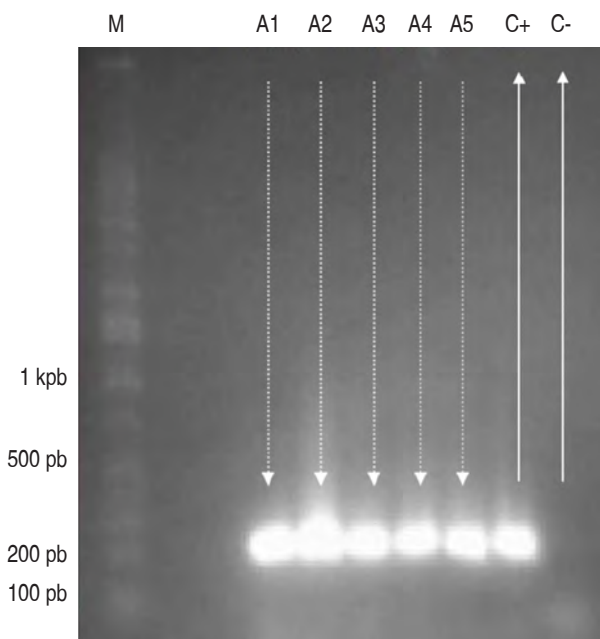
Datos de la situación epidemiológica de EI van de acuerdo a la metodología diagnóstica usada para la identificación, sea en biopsia de tejido intestinal (colon), aislamiento bacteriológico y/o pruebas moleculares (PCR). Las EI son consideradas como fastidiosas para trabajar en el laboratorio,<sup>6</sup> por lo que varios reportes han basado los datos de prevalencia en detección molecular; sin embargo, lograr aislamiento es una evidencia contundente para demostrar la presencia del agente en la muestra.

En este estudio se obtuvo una ocurrencia de aislamiento de EI de 2.2% (5/225) de muestras de heces,

que fue confirmada por 16S rDNA-PCR, lo cual dejó claro que se trata de aislados de *Brachyspira*. En otros estudios han reportado prevalencia de 2.5 a 16.0% en individuos de países desarrollados.<sup>10,13</sup> No obstante, en países en desarrollo se reporta una prevalencia más alta (33.0%) de acuerdo con datos de los últimos 20 años, es importante el hecho que las EI se han encontrado tanto en individuos con diarrea y en aquellos sin diarrea, siendo mayor la prevalencia en individuos con trastornos intestinales.<sup>16,17</sup> Para el presente estudio, las muestras fueron remitidas a hospital público para estudios coproparasitoscópicos y no necesariamente para estudio de aislamiento de *Brachyspira* spp.

En un estudio previo en México realizado en comunidades rurales de Irapuato, Guanajuato, se obtuvo una ocurrencia de primo-aislamiento de EI de cuatro hospederos de esas comunidades, cerdo, perro, aves (gallinas) y humano, en la que para las muestras de humano se encontró una ocurrencia de 16.7% (22/131) y en general una ocurrencia de 18.1% (86/473) del total de muestras de los cuatro hospederos, los aislados de EI de las heces de humano de las comunidades rurales muestreadas en 2014 fueron compatibles con *B. pilosicoli* por 23S rDNA RFLP-PCR.<sup>15</sup>

Dado que *B. pilosicoli* es capaz de colonizar a varios hospederos, el haberla encontrado en sus hospederos en comunidades rurales toma relevancia como un problema de salud pública. Estudios realizados en Australia en niños de comunidades de aborígenes en el área de Kimberly y Darwin, encontraron que 32.0% (59/181) de las muestras fueron positivas para EI; sin embargo, los datos de ocurrencia de EI para habitantes urbanos de ciudades del Noroeste de Australia fue de 1.2% (8/695). En ese estudio se reportó que la edad de las personas era entre dos y 18 años de edad, siendo la ocurrencia de EI mayor en niños menores a dos años de edad y que algunos de los niños fueron muestreados consecutivamente durante tres años, obteniéndose en algunos casos aislamiento positivo en la primera y la segunda colecta de muestra, y en otros casos en la primera y la tercera colecta de muestra.<sup>17</sup> En el presente estudio se detectó la presencia de EI en muestras de niños entre nueve meses y 14 años de edad y en algunos casos también se detectó la presencia de EI en muestras seriadas, por ejemplo, de las muestras seriadas de tres se consiguió detección de todas o en otros casos en al menos una de las tres muestras, lo cual coincide en parte con lo reportado en el



**Figura 3:** Amplicón de 241 pb producto de *Brachyspira* 16S rDNA-PCR en gel de agarosa + Bromuro de Etidio. A1-A5 aislados de EI de muestras de heces de hospital público; C+ Control positivo ATCC-51139 *B. pilosicoli* y C- control negativo sin template de ADN.

trabajo de Lee y Hampson, en 1992, en aborígenes australianos.<sup>17</sup>

Son dos las especies de *Brachyspira* que afectan al humano: *B. aalborgi* y *B. pilosicoli*; estudios de muestreo de heces y PCR en India encontraron una prevalencia de 6.0% (19/316) para *B. aalborgi* y de 25.6% (80/316) para *B. pilosicoli* y una prevalencia de 3.2% para la presencia de ambas EI.<sup>18</sup> En ese estudio también se determinaron algunos factores de riesgo para la ocurrencia de *Brachyspira* en los habitantes de esos lugares, identificándose el radicar en Balipara, que otros miembros de la familia estén colonizados y tomar agua de pozo asociados ( $p < 0.05$ ) con la presencia de EI; es interesante el factor de riesgo que otros miembros de la familia estén colonizados.

En otro estudio realizado en Indonesia también se encontró como factor de riesgo para la ocurrencia de *B. pilosicoli* ( $p < 0.01$ ) el que otros miembros de la familia tengan trastornos intestinales y tomar agua de pozo, además de niños de 2-5 años de edad e identificación de protozoarios.<sup>19</sup> Lo anterior podría explicar en parte lo encontrado en el presente trabajo, ya que se aislaron EI de muestras de heces de niños menores de un año porque a esa edad los niños normalmente dependen del cuidado de los padres, principalmente de la madre; por lo que el mecanismo de transmisión podría ser el contacto estrecho que se da entre hijos y padres, estos últimos podrían ser la fuente de contagio.

Sin duda, la epidemiología de *Brachyspira* spp. es compleja porque es un patógeno intestinal que afecta a varios hospederos animales causando diarrea, colitis hemorrágica (disentería porcina) o colitis catarral y/o trastornos intestinales, por lo que su estudio merece atención por ser un problema de salud pública desde la perspectiva de las zoonosis.

En este trabajo se demostró la presencia de EI en muestras de heces remitidas a dos hospitales públicos de Ciudad Victoria, Tamaulipas. *Brachyspira* se aisló de muestras de un paciente adulto y de varios niños, siendo mayor la frecuencia de aislamiento de niños y la identidad molecular de los aislados fue realizada por 16S rDNA-PCR, con lo que quedó evidenciado que *Brachyspira* tiene presencia en habitantes en el estado de Tamaulipas. Además, un dato relevante en este trabajo fue el aislamiento de *Brachyspira* de muestras de heces de niños de muy corta edad (nueve y 14 meses), lo cual deja una interrogante en el mecanismo de transmisión. Este trabajo representa el primer reporte de presencia de *Brachyspira* spp. en el sector salud en México.

## REFERENCIAS

- Ochiai S, Adachi Y, Mori K. Unification of the genera *Serpulina* and *Brachyspira* and proposals of *Brachyspira hyodysenteriae* comb. nov., *Brachyspira innocens* comb. nov. and *Brachyspira pilosicoli* comb. nov. Microbiol Immunol. 1997; 41 (6): 445-452.
- Taylor DJ, Alexander TJL. The production of dysentery in swine by feeding cultures containing a spirochaete. Br Vet J. 1971; 127: 58-61.
- Stanton TB. Proposal to change the genus designation *Serpulina* to *Serpulina* gen.nov. containing the species *Serpulina hyodysenteriae* comb.nov. and *Serpulina innocens* comb. Nov. Int J Syst Bacteriol. 1992; 42: 189-190.
- Trott DJ, Stanton TB, Jensen NS, Duhamel GE, Johnson JL, Hampson DJ. *Serpulina pilosicoli* sp. nov.: The agent of porcine intestinal spirochetosis. Int J Syst Bacteriol. 1996; 46: 206-215.
- Hampson DJ, La T. Reclassification of *Serpulina intermedia* and *Serpulina murdochii* in the genus *Brachyspira* as *Brachyspira intermedia* comb. nov. and *Brachyspira murdochii* comb. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2006; 59: 1009-1012.
- Stanton TB. Physiology of ruminal and intestinal spirochaetes. En: Hampson DJ, Stanton TB (Eds.) Intestinal Spirochaetes of Domestic Animals and Humans. New York, USA. CAB International. 1997, pp 7-45.
- Rasbäck T, Jansson DS, Johansson KE, Fellström C. A novel enteropathogenic, strongly haemolytic spirochaete isolated from pig and mallard, provisionally designated '*Brachyspira suanatina*' sp. nov. Environ Microbiol. 2007; 9: 983-991.
- Duhamel GE, Trott DJ, Muniappa N, Mathiesen MR, Tarasiuk K, Lee JJ, Hampson DJ. Canine intestinal spirochetes consist of *Serpulina pilosicoli* and a newly identified group provisionally designated "*Serpulina canis*" sp. nov. J Clin Microbiol. 1998; 36 (8): 2264-2270.
- Harding JCS, Chirino-Trejo M, Fernando C, Jacobson M, Forster Z, Hill JE. Detection of a novel *Brachyspira* species associated with haemorrhagic and necrotizing colitis. Proceedings of the Int Pig Vet Soc Congr., Vancouver, Canada: IPVS. 2010, p. 740.
- Hovind-Hougen K, Birch-Andersen A, Henrik-Nielsen R, Orholm M, Pedersen JO, Teglbjaerg PS, et al. Intestinal spirochetosis: morphological characterization and cultivation of the spirochete *Brachyspira aalborgi* gen. nov., sp. nov. J Clin Microbiol. 1982; 16(6): 1127-1136.
- Calderaro A, Gorrini C, Peruzzi S, Piccolo G, Dettori G, Chezzi C. Occurrence of human intestinal spirochetosis in comparison with infections by other enteropathogenic agents in an area of the Northern Italy. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007; 59: 157-163.
- Koteish A, Kannangai R, Abraham SC, Torbenson M. Colonic spirochetosis in children and adults. Am J Clin Pathol. 2003; 120: 828-832.
- Lindboe CF. The prevalence of human intestinal spirochetosis in Norway. Anim Health Res Rev. 2001; 2: 117-119.
- Brooke CJ, Riley TV, Hampson DJ. Comparison of prevalence and risk factors for faecal carriage of the intestinal spirochaetes *Brachyspira aalborgi* and *Brachyspira pilosicoli* in four Australian populations. Epidemiol Infect. 2006; 134 (3): 627-634.
- Corona-Barrera E, González J, Navarrete A, López E, Toledo B, Hernández M, Ángel C, Gutiérrez A, Valencia

- M, VanKley A. Aislamiento de espiroquetas intestinales del género *Brachyspira* de habitantes humanos de comunidades rurales de Irapuato, Gto. XV Reunión de Ciencias Médicas., León, Gto., Apr 22-24, 2015.
16. Barret SP. Intestinal spirochaetes in a Gulf Arab population. *Epidemiol Infect.* 1990; 164: 261-266.
17. Lee JI, Hampson DJ. Intestinal spirochaetes colonizing aborigines from communities in the remote north of Western Australia. *Epidemiol Infect.* 1992; 109 (1): 133-141.
18. Munshi MA, Traub RJ, Robertson ID, Mikosa ASJ, Hampson DJ. Colonization and risk factors for *Brachyspira aalborgi* and *Brachyspira pilosicoli* in humans and dogs on tea estates in Assam, India. *Epidemiol Infect.* 2003; 132: 137-144.
19. Margawani KR, Robertson ID, Brooke CJ, Hampson DJ. Prevalence, risk factors and molecular epidemiology of *Brachyspira pilosicoli* in humans on the island of Bali, Indonesia. *J Med Microbiol.* 2004; 53 (Pt 4): 325-332.

*Correspondencia:*

**Enrique Corona Barrera**

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia  
Km 5.5 Carretera Victoria-Mante  
Ciudad Victoria, Tamaulipas CP 87000  
Tel. 834 3121061; 3129531  
E-mail: enrique.corona@docentes.uat.edu.mx



## Safety of pentavalent vaccine against rotavirus in Mexico during 2011-2017: surveillance reports

### Seguridad de la vacuna pentavalente contra el rotavirus en México durante 2011-2017: Informes de vigilancia

Ana Maria Santibañez-Copado,<sup>\*,‡</sup> Cesar Misael Gómez-Altamirano,<sup>\*,‡</sup>  
Rodrigo Romero-Feregrino,<sup>‡,§</sup> Raúl Romero-Cabello<sup>‡,§,||</sup>

\* Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Secretaría de Salud.

‡ Asociación Mexicana de Vacunología.

§ Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

|| Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». Secretaría de Salud.

#### ABSTRACT

Diarrhoeal rotavirus diseases among children under one year old represent one of the main causes of medical care. Rotavirus vaccines have demonstrated impact on reducing diarrhoea morbidity and mortality worldwide. Thus, the World Health Organization (WHO) recommends to be considered within national immunization programs. In Mexico, the pentavalent rotavirus vaccine is currently used in children under 8 months of age. As part of the surveillance program, monitoring adverse events has improved in the last years, specially focused on the identification of intestinal invagination. The objective of the study was to identify and determine the causality of adverse events given by the pentavalent rotavirus vaccine considering the notifications made in the national system. An observational, descriptive and retrospective study was carried out to evaluate the notifications of adverse events related to vaccination during 2011-2017 in Mexico. During the follow-up period, 20,852,313 dose of pentavalent rotavirus vaccines were applied. Intestinal invagination was reported at a rate of 0.94 per 100,000 dose applied. The pentavalent rotavirus vaccine was shown in Mexico to be safe.

**Keywords:** Rotavirus vaccine, intestinal invagination, safety, Mexico.

#### RESUMEN

Las enfermedades diarreicas por rotavirus en niños menores de un año representan una de las principales causas de atención médica. Las vacunas contra el rotavirus han demostrado un impacto en la reducción de la morbilidad y mortalidad por diarrea en todo el mundo. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) las recomienda dentro de los programas nacionales de inmunización. En la actualidad, en México, se utiliza la vacuna pentavalente contra rotavirus en niños menores de ocho meses de edad. Como parte del programa de vigilancia, el monitoreo de eventos adversos ha mejorado en los últimos años, con especial interés en la identificación de la invaginación intestinal. El objetivo del estudio fue identificar y determinar la causalidad de eventos adversos dados por la vacuna pentavalente para rotavirus considerando las notificaciones realizadas en el sistema de vigilancia nacional. Para ello, se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo para la evaluación de las notificaciones de eventos adversos relacionados a la vacunación (VR5) durante el periodo 2011-2017 en México. Durante el periodo de seguimiento se aplicaron 20,852,313 dosis de vacunas pentavalentes contra rotavirus. Se reportó invaginación intestinal con una tasa de 0.93 por cada 100,000 dosis aplicadas. La vacuna pentavalente contra rotavirus se demostró que es segura en México.

**Palabras clave:** Vacuna contra el rotavirus, invaginación intestinal, seguridad, México.

www.medigraphic.org.mx INTRODUCTION

Immunization through vaccination has been considered one of the most efficient ways to avoid diseases, disabilities and deaths due to preventable diseases, such as diarrheal diseases caused by rotavirus, which remains as the most common cause of severe diarrhoea or severe gastroenteritis among

Funding: None.  
Conflict of interests: None.

<https://dx.doi.org/10.35366/95649>



young children worldwide.<sup>1,2</sup> By the end of 2018, the rotavirus vaccine had been introduced in 98 countries<sup>1</sup> as part of their phased, regional or national basis, with an estimated global coverage of 25%.<sup>3</sup>

Rotaviruses are double-stranded (ds) RNA viruses and are transmitted primarily via faecal-oral route, generating symptoms within the first two days after infection, where the first episode results in the most severe disease outcome and subsequent ones are associated with milder disease or appear to be asymptomatic.<sup>4,5</sup> In this sense, specific prevention for rotavirus not only reduces diarrhoea disease in pediatric age but also has an impact on mortality rate of children under five years<sup>6</sup> and contributes to economic growth and increases life expectancy.<sup>4</sup> Thus, the World Health Organization (WHO) recommends that rotavirus vaccines should be included in all national immunization programs for prevention and treatment-oriented interventions to reduce diarrhoea morbidity and mortality<sup>2</sup> and reiterates its recommendation that the first dose of monovalent or pentavalent vaccine should be administered after 6 weeks of age.

Current rotavirus vaccines approved by the *Food and Drug Administration* are *RotaTeq*® a pentavalent rotavirus vaccine (RV5) and *Rotarix*® (RV1)<sup>7</sup> and both are considered safe and well tolerated and the results of some published studies confirm the high efficacy of both vaccines against severe diarrhoea caused by rotavirus.<sup>8-10</sup> However, there is one consideration with oral rotavirus vaccines, as there is a lack of information regarding the absence of evidence of their potential increased risk of a rare but serious cause of bowel obstruction, as a result of an intussusception, in which one portion of the intestine invaginates into another portion.<sup>9</sup>

In Mexico, diarrhoea remains a public health problem; within the first five main causes of morbidity and mortality in children under five years, with devastating economic consequences for the family economy with a sick child with rotavirus. However, some studies have suggested that seasonality does not affect rotavirus, specifically during winter, as in the case of diarrhoea caused by another etiology.<sup>10</sup> During the 1990's, mortality and morbidity rates due to this disease decreased significantly due to oral hydration therapy, improvements in environmental sanitation and the implementation of other taken measures to control cholera.<sup>10</sup>

Vaccination to vulnerable groups began in 2006 in Mexico, with a monovalent vaccine and in 2007 got universalized in children under seven months 29 days

of age. In 2011, it was changed from the monovalent to the pentavalent vaccine.<sup>11</sup> The currently used vaccination scheme for children under eight months of age was approved by the National Vaccination Council in 2011, for a pentavalent rotavirus vaccine (RV5) which is an attenuated vaccine containing five reassortant rotaviruses derived from human and bovine parent strains that express human outer capsid proteins of common circulating strains (G1, G2, G3, G4 and P).<sup>12</sup> The vaccination schedule consists of three oral dose of 2 mL each at 2, 4 and 6 months of age; considering that no child should receive first, second or third dose after seven months with 29 days of age<sup>13,14</sup> or children with a history of a chronic disease of the intestines, including any malformation, or subjects with any or severe combined immunodeficiency.<sup>15</sup>

The safety and efficacy of allowed vaccines for the prevention of severe rotavirus gastroenteritis among infants have been assessed in several settings performing randomized controlled trials worldwide.<sup>5,16</sup> In Mexico, the National Pharmacovigilance System is aimed to generate information on the safety of medicines, including vaccines, through notification of Events Allegedly Attributed to Vaccination or Immunization (ESAVI) in a national database in order to facilitate their surveillance and to evaluate the causal relationship between vaccine with the ESAVI to elaborate recommendations for the prevention of the events supposedly attributable to vaccination or immunization.<sup>17</sup>

Adverse events related to pentavalent rotavirus vaccine have been monitored, the most frequently reported are fever  $\geq 38.1$  °C (20.9%), diarrhoea (17.6%) and vomiting (10.1%), among others. On the other hand, those considered as serious events that can occur, such as anaphylaxis and intussusception, with an overall frequency of 0.1%.<sup>17</sup> Special attention has been focused on intussusception, considering, before vaccination rates of intussusception was reported in 68 per 10,000 infants and until December 2008, 1,118 deaths were considered to be related to diarrhoea in children under five years of age.<sup>18</sup>

In some studies, conducted in other countries, it was observed that the relative risk of intussusception among the vaccinated children, compared with those who received placebo, was 1.6 (95%CI; 0.4-6.4) during the period of 42 days after any dose, suggesting an acceptable safety profile for this vaccine. Meanwhile, other reports have described an increased risk of intussusception after the first

dose of pentavalent vaccine, during the first week of vaccination but not in the second or third dose.<sup>19</sup> This study aimed to provide a brief summary of the safety of the current use of pentavalent rotavirus vaccines regarding the notifications of events allegedly attributed to vaccination or immunization among Mexican infants during a period of seven years (2011-2017).

## MATERIAL AND METHODS

A descriptive and retrospective study was performed, considering published data from the National Database during the period of 2011 to 2017, and concentrated by the national surveillance system; ESAVI; which is structured in 4 different levels: local, jurisdictional, state and federal and is based on the health personnel information and which includes patients of the main national public institutions of the national health system; Ministry of health, Mexican Institute of Social Security (IMSS), IMSS Prospera and Institute of Security and Social Services for Workers of the State (ISSSTE). Sample size calculation was not required since total reported cases were considered in this analysis.

Events Allegedly Attributed to Vaccination or Immunization (ESAVI) are defined as: clinical manifestations or medical event that occurs after vaccination and is supposedly attributed to vaccination or immunization. The timing will depend on each of the vaccines, in the case of rotavirus up to 42 days after application. The classification by type of ESAVI is in two categories: non-serious and serious consequences. Non-serious outcomes include all events that do not meet the criteria of a serious one, a serious ESAVI is considered as any important clinical manifestation that meets one or more of the following criteria: They cause either endanger patient's life at the time they occur, make hospitalization necessary or prolong hospital stay, are related to alterations or malformations in the newborn, cause persistent or significant disability or disability or the death of the patient.<sup>18</sup>

### Following way

Doctors, nurses and health personnel:

- That they provide vaccination services.
- From health centers, hospitals or others health units serving patients arriving with an ESAVI.

- From nurseries and schools where carry out vaccination work

To assume that the association between two events is of a causal nature, that is, that an independent variable has an effect or modifies the dependent variable. The independent variable corresponds to the cause or risk factor under study, in this case vaccination. While the dependent variable corresponds to the effect or outcome under investigation; any ESAVI related to the rotavirus vaccine. Some of these causality criteria were considered: 1) the statistical association between the independent variable and the dependent variable; 2) the temporal sequence between the variables (whether the independent precede the dependent or not, respectively); 3) the experimentation (whether the dependent variable is modified or not if the researcher exposes it to the independent variable), and 4) the dose-response relationship (the greater the independent variable, the greater the dependent change). The first two criteria, the statistical association and the temporal sequence, are necessary to establish the causal relationship, so that without these two conditions it is assumed that the independent event is not the cause of the dependent event. On the other hand, experimental evidence is, by itself, the best evidence of the causal relationship between two phenomena. And to assume that an event is coincident, it is the association that exists between two events that occur after vaccination but are not caused by the vaccine administered. The administration of most vaccines coincides with the period of greatest vulnerability of children to acquire diseases or manifest health problems (congenital neurological diseases, sudden death syndrome, among others).

Notifications corresponding to the period of 2011-2017 of the events supposedly attributable to the vaccination or immunization by pentavalent rotavirus vaccine (RV5) from the 32 federal entities of Mexico were retrieved. Likewise, records of the patients who were notified as serious were included, in order to carry out the investigation and conclude the causality considering whether the pentavalent rotavirus vaccine was the cause of the adverse events presented. Data are described and ESAVI presentation rates were calculated considering the number of cases per 100,000 doses applied. Analyzes were performed using the statistical package SPSS® version 25.0. For all the analyses a

**Table 1: Rates of severe ESAVI for RV5 vaccine at national level during the period 2011-2017.**

Year	Applied dose	Total number of notified ESAVIs*	Classification		Serious ESAVI rate†
			Serious*	Not serious*	
2011	1,970,688	18	14	4	0.71
2012	3,069,940	11	9	2	0.29
2013	2,985,066	11	7	4	0.23
2014	3,250,364	43	30	13	0.92
2015	3,264,468	77	50	27	1.53
2016	3,182,690	60	40	20	1.26
2017	3,129,097	98	68	30	2.17

ETAV/ESAVI Database, CENSIA 2011-2017.

\* Data presented as frequency (n).

† Reported rate per 100,000 applied doses.

Expected intestinal invagination rate 6 per 100,000 dose applied.<sup>20</sup>

statistical significance was considered from a value of  $p < 0.05$ .

In the case of serious ESAVI notified by RV5 vaccine, these were determined by the researchers with collaboration of the National Expert Committee on ESAVI, constituted by a group of specialists in the different branches of medicine, who meet in order to identify the data of the vaccine administered and determine the time between the administration of the vaccine and the appearance of signs and symptoms, according to the Manual of Events supposedly attributable to the vaccination or immunization, as well as investigate the ESAVI cases notified by any type of vaccine, through the analysis of clinical records, complementary examinations and results of necropsy in the two deaths presented, the risk factors, who contributed to explain the nature of ESAVI.

## RESULTS

According to the information obtained from the Database of ESAVI, fed by the notifications at national level during the period 2011 to 2017; 20,852,313 pentavalent rotavirus vaccines were applied to children between two and eight months of age, there were no statistically significant differences according to the year of application ( $p < 0.05$ ).

Adverse events were recorded during the next 35 days after vaccination and a total of 318 ESAVI related to RV5 vaccine were notified, corresponding to a rate of 1.53 cases per 100,000 applied doses,

from them 68.6% ( $n = 218$  cases; representing a rate of 1.05 per 100,000 applied dose) were considered serious, and 31.4% non-serious ( $n = 100$ ; rate 0.48  $\times$  100,000 doses applied). 61.0% ( $n = 194$  cases); rate 0.93  $\times$  100,000 doses applied) of all cases were due to intussusception. According to historical data, 1,251 cases of intussusception were expected during the mentioned period, corresponding to an expected rate of 6 per 100,000 doses applied.

It was observed that there was an increase in the rate of severe ESAVI due to rotavirus, from 0.71 to 2.17 per 100,000 applied doses. After analysis made by a group of experts 70% of the ESAVI were considered causative events and 30% coinciding with the vaccination (*Table 1*).

From all the serious ESAVI related to RV5 vaccine during the monitoring period, 89.0% ( $n = 194$ ) were due to intussusception, other causes (11.0%;  $n = 24$ ) includes coincident events (6.4%;  $n = 14$ ) such as (convulsive seizures, lower respiratory tract infections, nosological entities), dehydration (0.92%;  $n=2$ ), hypovolemic shock (0.92%;  $n = 2$ ), bronchitis (0.46%;  $n = 1$ ), acute abdomen (0.46%;  $n = 1$ ), pneumonia (0.46%;  $n = 1$ ), septic shock (0.46%;  $n = 1$ ), iron deficiency anemia (0.46%;  $n = 1$ ), and aspiration syndrome of gastric content (0.46%;  $n = 1$ ). During this period and from all ESAVI, just two cases were reported as death and were considered not related to the vaccine and were evaluated as coincident with the vaccination, as one of them corresponding to 2011, which a previous diagnostic as bronchopneumonia and septic shock and the other one reported in 2015, diagnosed as intussusception

**Table 2: Intestinal invagination rate for severe ESAVI reported at the national level during the period 2011-2017.**

Year	Serious notifications (ESAVI)*	Intestinal Invagination*	Invagination rate†
2011	14	13	0.66
2012	9	9	0.29
2013	7	6	0.20
2014	30	30	0.92
2015	50	38	1.16
2016	40	35	1.10
2017	68	63	2.01

ETAV/ESAVI Database, CENSIA 2011-2017.

\* Data presented as frequency (n).

† Reported rate per 100,000 applied doses.

Expected intestinal invagination rate 6 per 100,000 dose applied.<sup>20</sup>



**Table 3: Total cases reported by intestinal invagination according to the dose applied, during the period 2011-2017 in Mexico.**

Year	Intestinal invagination cases*	Dose		
		First dose*	Second dose*	Third dose*
2011	13	4	6	3
2012	9	3	3	3
2013	6	1	3	2
2014	30	11	11	8
2015	38	11	12	15
2016	35	17	12	6
2017	63	13	30	20

ETAV/ESAVI Database, CENSIA 2011-2017.

\* Data presented as frequency (n).

† Reported rate per 100,000 applied doses.

Expected intestinal invagination rate 6 per 100,000 dose applied.<sup>20</sup>

(corresponding to the second dose of the vaccine) in a five month-old patient, with bleeding of the digestive tract and vomiting of gastrobiliary content at 13 days after the vaccine application, the patients died within two hours after been admitted to the hospital with a diagnosis of broncho-aspiration.

The highest Intussusception rate during the analyzed period was observed in 2017 with an rate of 2.01 per 100,000 applied dose, which is below the expected rate 6 per 100,000 dose applied (Table 2). Also, of the 63 serious ESAVI given by intussusception; 47.6% (n = 30) were presented with the second vaccine application, meanwhile 31.7% (n = 20) after the third one and 20.6% (n = 13) with the first doses (Table 3).

The most frequent events presented as non-severe ESAVI due to RV5 were vomiting, diarrhoeal evacuations, fever and abdominal pain, within the severe ESAVIs the most frequent diagnosis was intussusception. It was observed that the main signs and symptoms presented in patients immunized with rotavirus vaccine were intussusception with a rate of 0.93; diarrhoea with a rate of 0.86; vomit with a rate of 0.80; hematochezia with a rate of 0.77 per 100,000 doses applied (Table 4).

## DISCUSSION

In this analysis including reports of ESAVI related to pentavalent rotavirus vaccine during the 2011-

2017 period in Mexico, it was observed that the cases reported due to intussusception were associated and coincidental to vaccination with RV5 and it was observed an increase in the rate of severe ESAVI due to rotavirus. However, this is an expected situation, derived from the fact that in 2014 the situation of previous years, identifying the need to reinforce the training, in order to improve the vigilance, also a closer follow-up was carried out by the federal entity, and supervisory visits were made in all those states where there was minimal notification or epidemiological silence, achieving increase the identification of ESAVI cases and their timely notification.

It is not possible to foresee the appearance of an ESAVI, except for those caused by technical errors or by the quality of the vaccine, so it is important that the health worker has enough technical knowledge to apply the prevention measures and to inform to the population about the most frequent events and provide the corresponding treatment.

In the strategies proposed by the different health instances, both national and international, the implementation of surveillance systems is recommended in order to define risk profiles and as a complementary instrument to others to create a progressive culture of safety. So that in Mexico, the inter-institutional working group formed by the Directorate General of Epidemiology (DGE), Federal Commission for Protection against Health Risks (COFEPRIS) and National Center for Child and Adolescent Health (CENSIA) are working on a

**Table 4: Rate of signs and symptoms presented in patients notified during the 2011-2017 period in Mexico.**

Sign or symptom	Rate*	Sign or symptom	Rate*
Intestinal invagination	0.93	Fever	0.26
Diarrhoea	0.86	General discomfort	0.13
Vomiting	0.80	Erythema†	0.13
Hematochezia	0.77	Hyporexia	0.10
Irritability	0.38	Food intolerance	0.10
Abdominal pain	0.26	Cough†	0.10

ETAV/ESAVI Database, CENSIA 2011-2017.

\* Rate per 100,000 dose applied.

† Symptomatology that does not correspond as an event related to the application of a pentavalent rotavirus vaccine according to the literature.

National platform, which allows us to have timely, reliable information and that provides data for the construction of process indicators, opportunity, that allow us to perform evaluations in the federative entities, as well as contributing to the decision-making regarding vaccination.

Some of the first reports regarding RV5 vaccine were published in the last years and have showed higher efficacy in the first year against severe rotavirus diarrhoea and have not identified any concerns.<sup>21,22</sup>

It is interesting to compare the results of the reported by Reyna-Figueroa and collaborators of the events associated with vaccination for rotavirus with the monovalent vaccine in 2008 and 2009, using the ETAV (passive type registration) reporting system, to estimate the risk of events associated with vaccination, with which they evaluated 7,691,757 doses of vaccine, and concluded that the estimated risk of an associated event was 2.9 per one million doses.<sup>18</sup> In the present study that includes from 2011 to 2017 with 20,852,313 doses of vaccines against pentavalent rotavirus in children between 2 and 8 months of age and recorded adverse events during the following 35 days; 318 adverse events were found (rate  $1.53 \times 100,000$  doses), 100 non-serious (rate  $0.48 \times 100,000$  doses), 218 serious (rate  $1.05 \times 100,000$  doses), and 194 cases of intussusception (rate  $0.94 \times 100,000$  doses), very much below the expected rate of 6 per 100,000 doses.<sup>20</sup>

While it is true that different vaccines were used and also different methodology, it is important to note that both the vaccination of a period with monovalent vaccine, and that of this other period with pentavalent vaccine, were very safe, as shown in other reports.<sup>23</sup> Also, vaccination does not seem to impact on the risk of intussusception or any serious adverse events, as the incidence rate for intussusception before this immunization strategy remains in 68 cases per 10,000 infants,<sup>18</sup> as reported by Cochrane review.<sup>5</sup>

These findings are consistent with the literature referenced by WHO, and although all vaccines against rotavirus have a small risk of intussusception after the first or second dose, the benefit / risk ratio strongly favors the use of these vaccines, both in developed and developing countries.<sup>24,25</sup> Also, our study is important in refining the understanding of the effects of rotavirus vaccine in a «real world» context, where a low observed rates of ESAVI found in this analysis suggest that rotavirus vaccination in Mexico was most protective than related to adverse events.

Therefore, the pertinent recommendations were issued to those responsible for each of the states that notified ESAVI for RV5 vaccine, in order to carry out the exchange of information with the person in charge of the universal vaccination program and this in turn with the corresponding levels, in order that these recommendations and the final result of the ruling of the ESAVI investigation, reach the local level where the ESAVI was presented and the result is notified to the patient's relatives, as well as generate strategies and Solution alternatives in the corresponding medical unit.

## CONCLUSIONS

Vaccination against rotavirus is safe and according to data obtained from 20,852,313 dose applied in Mexico. It was observed that the frequency of ESAVI, including intussusception, is low compared with reported data or rates before the implementation of the vaccine as a national strategy.

The analysis of the information obtained from the ESAVI Surveillance System allowed us to have reliable and comparable statistics, suggesting that pentavalent vaccine against RV5 has a high safety margin, since intussusception rates are very low. Vaccination against rotavirus has a greater benefit than risks because it prevents diarrhoea, complications and deaths, thus should be considered as an effective and safe prevention measure.

## REFERENCES

1. Burke RM, Tate JE, Kirkwood CD, Duncan Steele A, Parashar UD. Current and new rotavirus vaccines. Review. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32(5): 435-444.
2. World Health Organization. Rotavirus vaccines WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 2013; 88 (5): 49-64.
3. Cobertura vacunal. Datos y cifras. 16 de julio de 2018. Organización mundial de la Salud. [Consultado 01/07/2018] Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>.
4. Parashar UD, Glass RI. Public health. Progress toward rotavirus vaccines. *Science*. 2006; 312 (5775): 851-852.
5. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 3: CD008521.
6. Mortality GBD. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385 (9963): 117-171.

7. Libster R, McNeal M, Walter EB, Shane AL, Winokur P, Crees G et al. VTEU Rotavirus Vaccine Study Work Group. Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. *Pediatrics*. 2016; 137 (2): e20152603.
8. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M et al. Rotavirus efficacy and safety trial (REST) study team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006; 354: 23-33.
9. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 11-22.
10. Vacuna contra rotavirus. [Consultado el 15 de agosto de 2019] Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle\\_popup.php?codigo=5387053](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5387053).
11. Secretaría de Salud México. (2014). Programa de Acción Específico Vacunación Universal 2013-2018. Disponible en: [Consultado el 28 diciembre de 2018] [http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/PAE\\_Vacunacion\\_Universal\\_PAE\\_final\\_final.pdf](http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/PAE_Vacunacion_Universal_PAE_final_final.pdf).
12. Payne DC, Boom JA, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Klein EJ. Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children < 5 years of age, 2009-2011. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 13-20.
13. Programa de Vacunación Universal y Semanas Nacionales de Salud. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Secretaría de Salud. Lineamientos generales 2018. [Consultado el 2 de julio de 2018] Disponible en [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/294272/Lineamientos\\_PVU\\_y\\_SNS\\_2018\\_corregidos.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/294272/Lineamientos_PVU_y_SNS_2018_corregidos.pdf).
14. Manual De Vacunación 2017. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Secretaría de Salud. México. [Consultado 3/07/2018]. <https://www.gob.mx/salud/documentos/manual-de-vacunacion-edicion-2017>.
15. Vacuna antirrotavirus. Secretaría de Salud. Disponible en: 1. <https://www.gob.mx/salud/articulos/vacuna-antirrotavirus>. Consultado el 18 de agosto de 2019.
16. Cortese MM, Immergluck LC, Held M, Jain S, Chan T, Grizas AP et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 2013; 132: e25-33.
17. Manual de ESAVI 2018. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Secretaría de Salud. México 2018. [En prensa].
18. Reyna-Figueroa J, Vidal-Vázquez R, Richardson López-Collada V. Inmunización contra rotavirus en México con vacuna oral monovalente. Evaluación de los datos de dos años del sistema de reporte de eventos temporalmente asociados a vacunación. *Rev Invest Clin*. 2011; 63 (4): 391-339.
19. Castilla-Peón M, Ramírez-Sandoval J, Reyes-Morales H, Reyes-López A. Diseño de estudios clínicos y causalidad: ¿la vacuna oral contra rotavirus causa invaginación intestinal? *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 2015; 72(5): 346-352.
20. Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos. Rotavirus. Organización mundial de la Salud. [Consultado el 1 de julio de 2018] Disponible en: <http://www.who.int/immunization/diseases/rotavirus/es/>.
21. Plosker GL. Pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq): A review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis in Europe. *Drugs*. 2010; 70(9): 1165-1188.
22. Keating GM. Rotavirus vaccine (RotaTeq®). *Paediatr Drugs*. 2006; 8 (3): 197-202; discussion 203-4.
23. Payne DC, Selvarangan R, Azimi PH, Boom JA, Englund JA, Staat MA et al. Long-term consistency in rotavirus vaccine protection: RV5 and RV1 vaccine effectiveness in US Children, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 (12): 1792-1799.
24. Patel MM, López-Collada VR, Bulhões MM, de Oliveira LH, Bautista Márquez A, Flannery B et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2283-2292.
25. Rha B, Tate JE, Weintraub E, Haber P, Yen C, Patel M, Cortese MM et al. Intussusception following rotavirus vaccination: an updated review of the available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2014; 13: 1339-1348.

*Correspondence:*

**Rodrigo Romero-Feregrino**

Asociación Mexicana de Vacunología  
Av. Cuauhtémoc Núm. 271. Int 201,  
Col. Roma, 06770,  
Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México,  
E-mail: [drrodrigo@idisalud.com](mailto:drrodrigo@idisalud.com)

## *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniazida: el dilema del tratamiento

### Isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: the treatment dilemma

José Iván Castillo-Bejarano,\* Nina Araceli Guerrero-Márquez,† Denisse Natalie Vaquera-Aparicio,\*  
Abiel Homero Mascareñas-de los Santos,\* Bárbara Gabriela Cárdenas-del Castillo,\* Raúl Garza-Bulnes†

\* Departamento de Pediatría, División de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González».

† Departamento de Pediatría, Hospital General Conchita Christus Muguerza.

Monterrey, Nuevo León, México.

#### RESUMEN

La tuberculosis resistente es un problema de salud pública mundial. Aunque la resistencia a isoniazida tiene una prevalencia de 5.7% en la región de las Américas, la información disponible sobre el manejo de estos casos en niños es escasa, por lo que la elección del esquema y la duración del tratamiento es un dilema. Describimos un caso con diagnóstico tardío de monorresistencia a isoniazida y una revisión de la literatura.

**Palabras clave:** Tuberculosis, tuberculosis pleural, tuberculosis isoniazida-monorresistente.

#### ABSTRACT

*Drug resistant tuberculosis is a global public health problem. Although resistance to isoniazid has a prevalence of 5.7% in the region of the Americas, the information available on the management of these cases in children is scarce, so the scheme and duration of treatment is a dilemma. We describe a case with a delayed diagnosis of isoniazid monoresistance and a review of the literature.*

**Keywords:** Tuberculosis, pleural tuberculosis, isoniazid-monorresistant tuberculosis.

#### INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es la principal causa de muerte por un solo microorganismo en el mundo. De acuerdo con el último reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante el año 2018 se registraron 1.45 millones de muertes por tuberculosis.<sup>1</sup>

La resistencia a fármacos de primera línea es un problema mayúsculo para la atención de la tuberculosis. Durante 2018 se registraron 500 mil casos de TB resistente a rifampicina (TB-RR), de los cuales 78% presentaron resistencia a isoniazida de manera concomitante (TB-MR).<sup>1</sup> El éxito del tratamiento de estos casos de acuerdo con la cohorte de 2018 es de 56%, el cual disminuye a

39% en los casos de tuberculosis extremadamente resistente (TB-XR).<sup>1</sup>

La isoniazida es un fármaco de primera línea altamente efectivo contra la TB. La monorresistencia a isoniazida (INH-R) se ha asociado con una aumento de falla terapéutica, recurrencia y resistencia adquirida a rifampicina.<sup>2,3</sup> En la actualidad, la recomendación de la OMS sobre el manejo de estos casos es rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacino; sin embargo, el análisis estadístico de la población pediátrica no se realizó como subgrupo, ya que representó sólo el 2% del total de casos de INH-R. A continuación describimos un caso de INH-R y sus implicaciones en el diagnóstico y tratamiento.<sup>4,5</sup>

#### CASO CLÍNICO

Masculino de 17 años con esquema de vacunación completo. Antecedente hereditario de TB-MR en una tía materna, quien se encuentra en vigilancia luego de dos años de tratamiento, con una fase

Financiamiento: Ninguno.  
Conflicto de intereses: Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/95650>





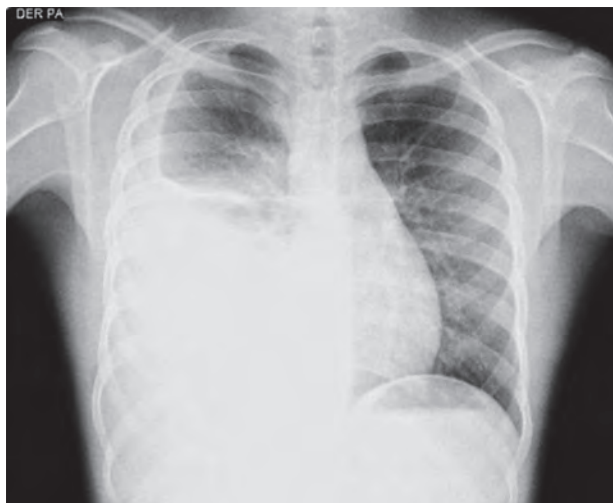


Figura 1: Radiografía de tórax con derrame pleural derecho.

intensiva que incluyó seis meses de medicamentos inyectables no especificados.

El paciente presenta cuadro clínico de siete días de evolución con tos seca esporádica, no emetizante, cianosante o disneizante. Posteriormente se agregó dolor torácico, de intensidad 8/10, exacerbándose al esfuerzo, además de disnea de medianos esfuerzos, la cual progresó hasta presentarse en reposo, por lo que acude a consulta para su valoración. A su llegada presenta una frecuencia respiratoria de 30 rpm con una saturación de oxígeno de 98%, frecuencia cardíaca de 90 lpm, fiebre cuantificada en 38.5 °C y diaforesis. Exploración física de tórax

con leve tiraje intercostal, movimientos no simétricos, con amplexación y amplexión disminuidos en lado derecho. Campo pulmonar derecho hipoaereado de predominio con base y región media, así como matidez a la percusión y transmisión de la voz disminuida. Campo pulmonar izquierdo sin alteraciones.

Se realiza radiografía de tórax (Figura 1), la cual presenta un derrame pleural derecho, por lo que se trasladó a hospital de tercer nivel para manejo médico. Ingresa a nuestra institución programado para toracocentesis por ultrasonido, de la cual se obtiene 60 mL de líquido de aspecto turbio, con 4,725 leucocitos/mm<sup>3</sup>, glucosa 81 mg/dL y proteínas en 57 g/L, así como adenosín deaminasa de 56.5 U/L. Biometría hemática con 14.9 g/dL de Hb, 7,000 leucocitos, 58.5% neutrófilos, plaquetas en 331,000 y proteína C reactiva 94.94 mg/L.

Se programa para tomografía axial computarizada (Figura 2), en la cual se describe un derrame pleural derecho con volumen aproximado de 2,116 mL, además de atelectasia del lóbulo inferior derecho y acúmulo de secreciones en región parahiliar derecha, sin nódulos o masas mediastinales. Se decide hacer una toracoscopia en la que se describe la presencia de granulomas pleurales (Figura 3). Se realiza biopsia de tejido pleural y se somete a análisis histopatológico y prueba de GeneXpert MTB/RIF, con resultado positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, gen rpoB negativo. Debido al diagnóstico de tuberculosis se realiza prueba de ELISA para VIH con resultado negativo.

Se decide iniciar tratamiento con cuádruple esquema a base de isoniazida, rifampicina, etambutol y

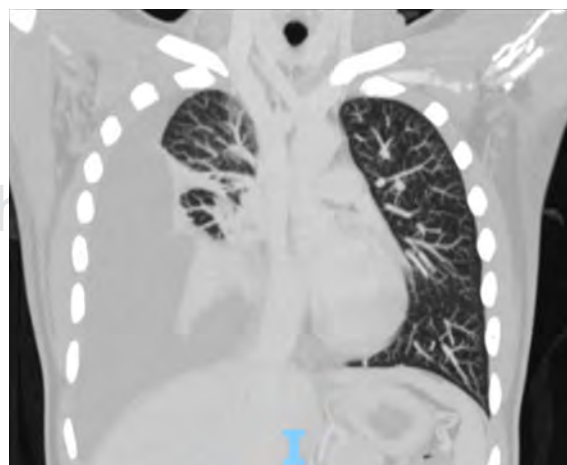
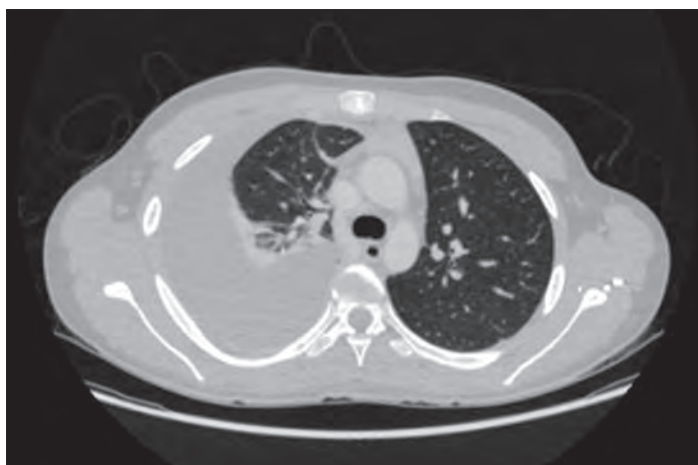
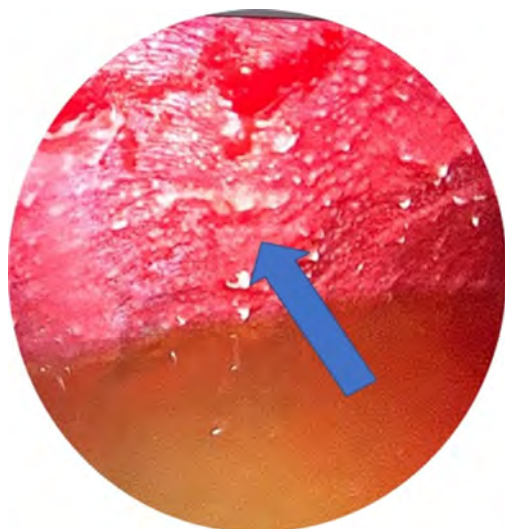


Figura 2: Tomografía computarizada en distintos cortes con involucro de parénquima pulmonar previo a cirugía.



**Figura 3:** Granulomas caseificantes de tejido pleural (flecha azul).

pirazinamida vía oral cada 24 horas durante seis días de la semana. Con el inicio del tratamiento presentó mejoría clínica, ausencia de fiebre y disminución en la disnea y tos, motivo por el cual se decide seguimiento de forma ambulatoria. Luego de dos meses de fase intensiva se obtiene resultado de cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniazida y rifampicina sensible en tejido pleural, por lo que se decide agregar levofloxacino y continuar el cuádruple durante seis meses. En la actualidad se mantiene afebril con evolución clínica favorable.

### EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA A ISONIAZIDA

Durante el año 2018 se registraron 10 millones de casos de tuberculosis (rango de nueve a 11.1 millones), de los cuales 390,000 casos (rango de 417,000-556,000) corresponden a TB-MR. A nivel mundial 3.4% de los casos nuevos de TB y 18% de los casos previamente tratados son TB-MR.<sup>1</sup>

La información sobre la carga real de la enfermedad por TB-MR en niños es escasa. Jenkins y colegas<sup>6</sup> mediante un modelo matemático estimaron un total de 31,948 casos de TB-MR en niños durante 2010. En otro estudio realizado por Dodd y colaboradores<sup>7</sup> se estimaron un total de 25 mil casos, los cuales comprendieron 2.9% del total de casos de TB-MR a nivel mundial.

Durante el periodo de 2002 a 2018 el 7.2% (IC 95%, 6.2-8.2%) de los nuevos y el 11.6% (IC 95%,

9.9-13.3%) de los casos previamente tratados de TB fueron INH-R.<sup>1</sup> Al analizar los datos de la población pediátrica se estima una prevalencia de INH-R de 12.1% (IC 95%, 9.8-14.8%), la cual se traduce en 120,872 (IC 95%, 96,628-149,059) casos.<sup>8</sup> Esta proporción de casos en niños varía de acuerdo con las regiones de la OMS, desde 5.7% (IC 95%, 2.2-9.2%) en la región de las Américas hasta 26.1% (IC 95%, 20-33.6%) en la región de Europa.<sup>9</sup>

La resistencia concomitante a levofloxacino se analizó en el último reporte de la OMS con los datos proporcionados de seis países de alta prevalencia.<sup>1</sup> De acuerdo con el reporte, la resistencia concomitante a levofloxacino en los casos de INH-R tiene un rango de 1.9 a 13.5%. El porcentaje más alto de INH-R con resistencia a levofloxacino se reportó en Pakistán.

### DIAGNÓSTICO Y MECANISMOS DE RESISTENCIA

Los cultivos requieren muestras con 10 a 100 microorganismos por mL para obtener un resultado positivo. Para mejorar el crecimiento de las micobacterias se puede someter el cultivo a una estufa con 5 a 10% de CO<sub>2</sub> durante los primeros siete a 10 días de la siembra antes de pasar a una estufa convencional. La temperatura de crecimiento óptima es de 35-37 °C. Las colonias de *M. tuberculosis* se describen como rugosas, de crecimiento lento (> 7 días), sin pigmento y con aspecto de migas de pan. La primera lectura del cultivo se lleva a cabo después de tres a cinco días de la siembra, posteriormente dos veces por semana durante las primeras cuatro semanas y luego una vez a la semana hasta el final de la incubación. Hoy en día la OMS recomienda usar un cultivo en medio líquido y al menos uno en medio sólido. La sensibilidad del cultivo es de 88% en MGIT, 76% en medio sólido y en conjunto de 92% (87-95%).<sup>10</sup>

Las pruebas fenotípicas tradicionales se pueden realizar en el medio de cultivo sólido y permite el diagnóstico de monoresistencia al obtener una inhibición inferior al 95% de las colonias de TB. Si la prueba fenotípica de isoniazida consigue inhibición del crecimiento de las cepas mediante altas concentraciones, se puede considerar agregar isoniazida al tratamiento con una dosis alta de 15 mg/kg.<sup>11</sup>

El principal mecanismo de resistencia a INH es mediante mutaciones puntuales en los genes *katG* en 50-95% de los casos e *inhA* en 8-43% de los casos.

La resistencia se puede clasificar en bajo nivel (CMI es de 0.1-1 mg/mL) cuando ocurren mutaciones o delecciones cortas en *katG* y en alto nivel (CMI de > 1 mg/mL) cuando hay pérdida total de la actividad enzimática secundario a las mutaciones en *inhA*.<sup>11</sup> Las mutaciones en el gen *inhA* producen resistencia cruzada a etionamida y pretomanida.<sup>12</sup>

La relevancia del conocimiento de los genes asociados al desarrollo de resistencia a INH radica en la posibilidad de utilizar una prueba molecular para su diagnóstico. La PCR múltiple en tiempo real cualitativa, también conocida como Gene Xpert MTB/RIF® (Cepheid, EUA), es una plataforma que secuencía el gen IS6110 para detectar el complejo *M. tuberculosis* y el gen *rpoB* para la detección de resistencia a rifampicina; sin embargo, no detecta las mutaciones en los genes *katG* o *inhA*.<sup>13</sup> Una prueba útil en estos casos es el Genotype® Mycobacteria series (Hain Lifescence, Alemania). La técnica contiene dos tiras que identifican tanto las bacterias del complejo *M. tuberculosis* como las micobacterias atípicas, aunque no detecta *Mycobacterium canettii*, *M. pinnipedii*, *M. mungi* y *M. orygis*. La prueba tiene la ventaja de detectar la resistencia a rifampicina mediante el gen *rpoB* y a isoniazida mediante *katG* e *inhA*. La sensibilidad de la prueba es de 98% para la detección de resistencia a rifampicina, 84-92% para la detección de resistencia a isoniazida y tiene una especificidad de 99% para ambos casos. Para interpretar los resultados de la prueba se debe considerar la heterorresistencia y la discrepancia genotipo/fenotipo, fenómenos que se reportan con una frecuencia de 1-15%, por lo que no sustituye la toma de cultivo. La desventaja de la prueba es su complejidad técnica y la necesidad de una adecuada infraestructura de laboratorio.<sup>14</sup>

## TRATAMIENTO

De acuerdo con la última guía de la OMS publicada en 2019, el tratamiento consiste en rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacino durante seis meses.<sup>1</sup> En los países donde se cuente con el recurso de pruebas moleculares se debe complementar el diagnóstico con la identificación del gen *inhA* o *katG*, además de conocer el estado de acetilación regional, ya que puede tener un impacto en la dosis recomendada de isoniazida. En los casos con resistencia secundaria a la expresión del gen *inhA* se puede considerar continuar con el uso de isoniazida a dosis de 15 mg/kg.<sup>11</sup>

La duración de seis meses obedece a una nula diferencia estadística en la tasa de resolución de la TB en los casos con duración superior a seis meses y al riesgo agregado de selección de cepas o desarrollo de resistencia agregada a rifampicina. Los tratamientos superiores a seis meses se deben considerar en casos con enfermedad diseminada, con cavitaciones o la persistencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en esputo luego de tres meses de tratamiento.<sup>2,15</sup>

La adición de levofloxacino al tratamiento se debe considerar en todos los escenarios, excepto: 1) sensibilidad a rifampicina no confirmada, 2) resistencia conocida o sospecha de resistencia a levofloxacino, 3) intolerancia a las quinolonas, 4) riesgo de prolongación del intervalo QT y 5) embarazo. En estos cinco escenarios donde no se debe considerar el uso de levofloxacino, se debe mantener el esquema de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante seis meses. En los casos con resistencia adicional a pirazinamida, los tratamientos se deben individualizar.<sup>4,5</sup>

En nuestro caso se inició el esquema recomendado por la OMS con levofloxacino debido a la asociación de un caso índice con diagnóstico de probable TB-MR, con lo cual se obtuvo una evolución clínica favorable.

## CONCLUSIÓN

La INH-R se asocia a un mayor riesgo de recurrencia y a una menor tasa de éxito. Estos riesgos tienen una asociación directa con la falta de pruebas de sensibilidad oportunas. Debido a las implicaciones en el pronóstico en los casos de INH-R el personal clínico debe considerar la adición de levofloxacino al esquema tradicional una vez confirmada la INH-R sin resistencia concomitante a rifampicina en países de alta incidencia. Es mandatorio continuar en la búsqueda de mejores pruebas de sensibilidad para conseguir inicios de tratamiento oportunos.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019.
2. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (2): 223-234.
3. Stagg HR, Harris RJ, Hatherell HA et al. What are the most efficacious treatment regimens for isoniazid-resistant

- tuberculosis? A systematic review and network meta-analysis. *Thorax*. 2016; 71 (10): 940-949.
4. World Health Organization. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018.
  5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019.
  6. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22 (5): S3-S6.
  7. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16 (10): 1193-1201.
  8. Yuen CM, Tolman AW, Cohen T, Parr JB, Keshavjee S, Becerra MC. Isoniazid-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32 (5): e217-e226.
  9. Yuen CM, Jenkins HE, Rodriguez CA, Keshavjee S, Becerra MC. Global and regional burden of isoniazid-resistant tuberculosis. *Pediatrics*. 2015; 136 (1): e50-e59.
  10. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programs on the management of tuberculosis in children. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
  11. Bollela VR, Namburete EI, Feliciano CS, Macheque D, Harrison LH, Caminero JA. Detection of *katG* and *inhA* mutations to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016; 20:1099-1104.
  12. Abate D, Tedla Y, Meressa D, Ameni G. Isoniazid and rifampicin resistance mutations and their effect on second-line anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014; 18 (8): 946-951.
  13. Vadwai V, Boehme C, Nabeta P, Shetty A, Alland D, Rodrigues C. Xpert MTB/RIF: a new pillar in diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? *J Clin Microbiol*. 2011; 49 (7): 2540-2545.
  14. Bates M. The development, evaluation and performance of molecular diagnostics for detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016; 16 (3): 307-322.
  15. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018; 6 (4): 265-275.

*Correspondencia:*

**Denisse Natalie Vaquera Aparicio**

Departamento de Pediatría,  
División de Infectología Pediátrica,  
Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González».  
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n,  
Col. Mitras Centro, 64460,  
Monterrey, Nuevo León, México.  
Tel: (81) 83-89-11-11  
E-mail: dra.denissevaquera@gmail.com



# Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión

## SARS-CoV-2; Virus characteristics and transmission

Nancy Evelyn Aguilar Gómez,\* Astrid Anaïd Hernández Soto,† Cyntia Ibanes Gutiérrez‡

\* Adscrito al Departamento de Infectología.

† Residente de Infectología.

Instituto Nacional de Pediatría.

### RESUMEN

Desde los primeros casos descritos de infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en diciembre de 2019 en Wuhan (provincia de Hubei), China, la pandemia ha afectado a 216 países del mundo y ha causado un problema de salud pública. El conocimiento del virus y su capacidad para causar enfermedad ha sido el tema principal de investigaciones recientes; sin embargo, hay mucho que aún se desconoce. El conocimiento de las potenciales vías de transmisión del SARS-CoV-2 (respiratoria/gotas, indirecta, fecal-oral, vertical, sexual y ocular) son importantes en la práctica clínica, especialmente para la aplicación de medidas preventivas para mitigar la diseminación del SARS-CoV-2. A continuación, presentamos una revisión de la literatura de las características del virus, epidemiología y mecanismos de transmisión recientemente descritos.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, transmisión.

### ABSTRACT

*Since the first described cases of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) in December 2019 in Wuhan, Hubei Province, China, the pandemic has affected 216 countries in the world and has caused a public health emergency. Understanding the virus and its ability to cause disease has been the main focus of current literature; however, there is much unknown. The knowledge of the potential routes of transmission of SARS-CoV-2 (respiratory/droplets, indirect, fecal-oral, vertical, sexual, and ocular) are important in clinical practice, especially in taking preventative measures to mitigate the spread of SARS-CoV-2. We present a review of the literature on the characteristics of the virus, epidemiology and transmission mechanisms recently described.*

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, transmission.

### DESCRIPCIÓN DEL VIRUS

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los  $\beta$ -coronavirus, los cuales son virus de ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple, polaridad positiva, envueltos, no segmentados, con genoma de 27 a 32 kb y tamaño de 80-160 nm. Son los virus de ARN más grandes hasta ahora descubiertos y pertenecen al grupo IV de la clasificación de Baltimore.<sup>1</sup> Se conocen hasta ahora cuatro géneros y se distinguen por el

huésped al que infectan:  $\alpha$ -coronavirus: mamíferos,  $\beta$ -coronavirus (subdivididos en los grupos A-D): mamíferos,  $\gamma$ -coronavirus: aves, peces, y por último  $\delta$ -coronavirus: aves.<sup>2</sup> En la actualidad, existen siete coronavirus que infectan al humano<sup>1</sup> (Tabla 1).

Los tres coronavirus que afectan al humano y que tienen elevada patogenicidad son: síndrome Respiratorio Agudo Grave-1 (SARS-CoV-1), síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y síndrome Respiratorio Agudo Grave-2 (SARS-CoV-2), los cuales se han caracterizado por asociarse a enfermedad grave.<sup>2</sup> En la Tabla 2 se describe la fecha, origen, tipo de receptor, enfermedad causada, número de países afectados, total de casos confirmados, defunciones y número de reproducción básica ( $R_0$ ) hasta el día 8 de

Financiamiento: Ninguno.  
Conflicto de intereses: Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/95651>



septiembre de 2020 de SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2.<sup>3</sup>

El genoma de SARS-CoV-2 tiene 96% de homología con un beta-coronavirus descrito en murciélagos y 91% con un beta-coronavirus del pangolín; de ahí que se considere como huésped definitivo (origen) e intermediario, respectivamente;<sup>4,5</sup> además de tener 80% de homología con el SARS-CoV-1 y 55% con MERS-CoV.<sup>4,6</sup> En China, se realizó un análisis filogenético de 103 cepas de SARS-CoV-2, en el que se identificaron dos haplotipos que difieren el uno del otro por dos polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés), designados como tipo L (70%) y tipo S (30%). El tipo L predominó durante la etapa temprana de la epidemia en China, caracterizándose por hipovirulencia y mayor transmisión.<sup>5</sup> Un análisis filogenético más reciente publicado el 30 de marzo de 2020, de 160 genomas completos de SARS-CoV-2 de diferentes regiones del mundo, identificaron tres variantes o cepas: A, B y C por mutaciones en aminoácidos específicos, lo que permite caracterizar el desplazamiento geográfico y la evolución de cada una de éstas<sup>4</sup> (Figura 1).

## INFECTIVIDAD

El número de reproducción básica (R0) para SARS-CoV-2 es variable según el momento de la pandemia, la metodología empleada en los modelos para su cálculo y la aplicación de medidas preventivas efectivas.<sup>7</sup> En la actualidad, el R0 se ha calculado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1.94 (IC 95%: 1.4-2.5), similar al determinado en Wuhan de 2.2 (IC 95%: 1.4-3.9). Sin embargo, se han reportado R0 de hasta 10 en pacientes conocidos como «super transmisores».<sup>8</sup>

El incremento rápido de casos en ciertos contextos, por ejemplo, en el personal de salud, expone la posibilidad de que existan «super transmisores», es decir, individuos con una capacidad de transmitir el virus mayor al percentil 95, generando un número de casos secundarios mucho mayor al esperado por los transmisores comunes.<sup>9</sup> La «super transmisión» responde a múltiples factores del virus (mutaciones puntuales), del hospedero (duración del contacto, comorbilidades), ambientales (recirculación de aire, densidad de población) y del comportamiento humano (visitas a múltiples médicos por parte de un mismo paciente, viajes y apego a lineamientos emitidos por las instancias de salud).<sup>10</sup> Se ha documentado que los niños tienen una mayor prevalencia de enfermedad leve que pudiera pasar en ocasiones desapercibida, convirtiéndose en potenciales «super transmisores», principalmente en las escuelas por ser sitios cerrados y concurridos.<sup>11</sup> Nishiura y colaboradores demostraron una transmisión 18.7 veces mayor en ambientes cerrados, como gimnasios, restaurantes y hospitales, que en sitios bien ventilados.<sup>12</sup> La tasa de ataque reportada para SARS-CoV-2 en contactos cercanos es de 35% (IC 95%: 27-44).<sup>12</sup>

## TRANSMISIÓN

La transmisión de SARS-CoV-2 se ha descrito por mecanismos directos e indirectos:

**Directos:** SARS-CoV-2 puede transmitirse, como la mayoría de los virus respiratorios, mediante secreciones respiratorias, siendo éste el mecanismo principal de transmisión (persona a persona).




- **Transmisión por gotas:** tienen un tamaño > 5-10 µm; se producen al hablar, toser, estornudar,

**Tabla 1: Descripción de los siete coronavirus descritos que infectan al humano.**

Nombre	Fecha de descubrimiento	Género	Patogenicidad
HCoV-229E	1960	Alfa	Baja
HCoV-OC43	1960	Beta	Baja
SARS-CoV-1	2002	Beta	Elevada
HCoV-NL63	2004	Alfa	Baja
HCoV-HKU1	2005	Beta-A	Baja
MERS-CoV	2012	Beta	Elevada
SARS-CoV-2	2020	Beta	Elevada

Datos adaptados de: Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019; 17 (3): 181-192.

**Tabla 2: Características de los coronavirus asociados con enfermedad grave: SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2.**

Características	SARS-CoV-1 	MERS-CoV 	SARS-CoV-2 
Fecha de origen	Noviembre de 2002	Abril de 2012	Diciembre de 2019
Origen	Guangdong, China	Medio Oriente	Wuhan, China
Control de la enfermedad	5 julio de 2003	Activa	Activa
Origen	Murciélago	Murciélago	Murciélago
Huésped intermediario	Civeta común de las palmeras	Camellos	Pangolín
Receptor en humanos	ACE2 (enzima convertidora de angiotensina)	DDP4 (dipeptidil-peptidasa)	ACE2 (enzima convertidora de angiotensina)
Enfermedad causada	SARS	MERS	COVID-19
Número de países afectados	29	27	216
Casos confirmados	8,097	2,519	27,236,916
Defunciones (letalidad %)	776 (9.6)	866 (34)	891,031 (3.2)
R0	1.8-2.5	0.3-1.3	2-4

Datos adaptados de: World and Health Organization,<sup>3</sup> Sheeren M et al.<sup>18</sup>

cantar o respirar. Se desplazan aproximadamente un metro de distancia al hablar y hasta cuatro metros al toser o estornudar.<sup>13</sup>

- **Transmisión por aerosoles:** partículas < 5 µm que quedan suspendidas en el aire ambiente siendo infectivas por al menos tres horas, con una mayor concentración en las fases iniciales de la enfermedad y durante la realización de procedimientos que generen aerosoles como intubación endotraqueal, broncoscopia y resucitación cardiopulmonar.<sup>13</sup> Se desplazan aproximadamente de ocho a diez metros de distancia.<sup>14</sup> Modelos experimentales han demostrado que en una conversación de 10 minutos, una persona infectada puede producir hasta 6,000 partículas de aerosoles.<sup>15,16</sup>

### Indirectos

- La tercera vía de **transmisión es por contacto**, ya que el virus depositado en distintas superficies por las gotas o aerosoles producidos por un individuo infectado permanece viable por tiempo variable en función de las características del material. Así, el contacto con algún fómite y, posteriormente, con alguna mucosa (oral, nasal o conjuntival) puede ocasionar la infección. Con base en experimentos realizados en virus similares tales como SARS-CoV, MERS-CoV y

otros coronavirus, se ha determinado un tiempo promedio de viabilidad para SARS-CoV-2 en aluminio (de dos a ocho horas), cobre (cuatro horas), guantes quirúrgicos (ocho horas), plástico (72-96 horas), cartón (24-96 horas), acero inoxidable (48-72 horas), papel (cuatro a cinco días), vidrio y madera (cuatro días).<sup>15-17</sup>

### Otros mecanismos

- **Fecal-oral:** este mecanismo de transmisión ocurre dada la capacidad de infección a las células del epitelio intestinal por la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la proteasa TMPRSS2.<sup>13</sup> Se ha reportado la excreción viral prolongada en materia fecal en pacientes asintomáticos. En un reporte de caso de un paciente con COVID-19 se detectó el virus en evacuaciones hasta por 42 días, mientras que el hisopado nasofaríngeo fue negativo.<sup>13</sup> Además, la excreción viral prolongada se ha descrito en pacientes pediátricos, detectando el virus en evacuaciones posterior a 10 días de la remisión de los síntomas.<sup>13</sup> A pesar de la documentación de excreción viral prolongada en evacuaciones, el potencial de que estas partículas sean infecciosas es cuestionable.<sup>19</sup>
- **Vertical:** aunque se ha estudiado la transmisión vertical de COVID-19, aún existe la necesidad de

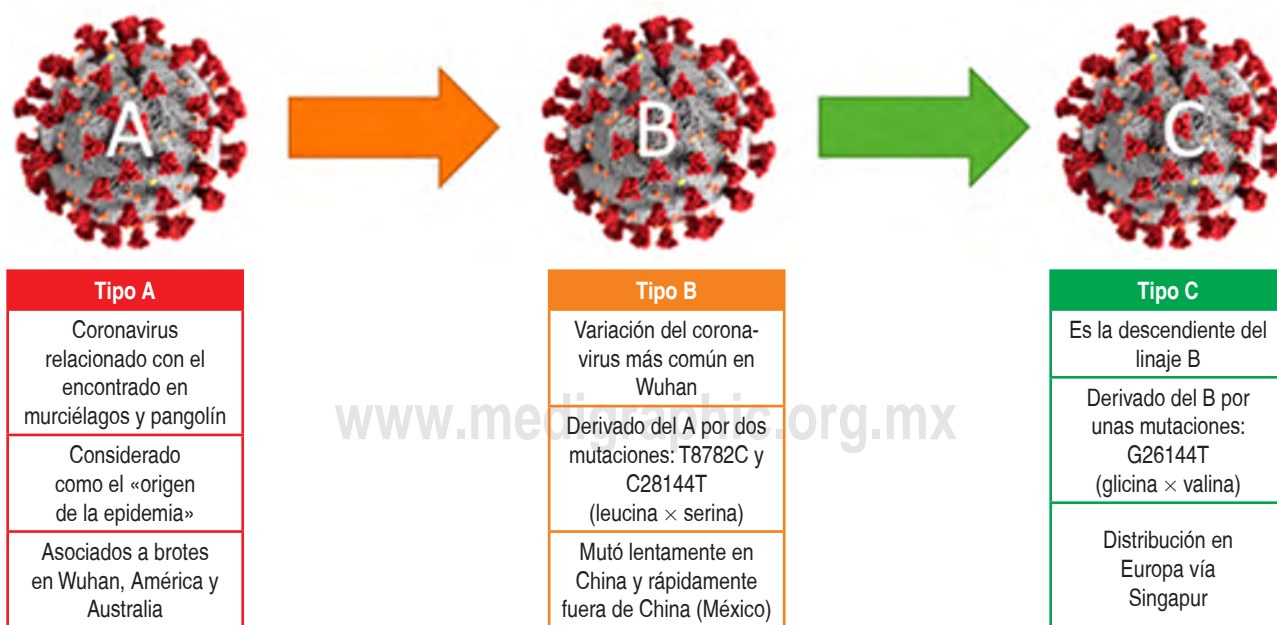
mayor evidencia para poder realizar conclusiones al respecto. En un estudio de Dong y colaboradores reportaron el caso de un recién nacido hijo de madre con COVID-19, se encontró elevada la IgM dos horas posteriores al nacimiento, pero el hisopado faríngeo para SARS-CoV-2 fue negativo.<sup>13</sup> Contrario a lo anterior, en un estudio retrospectivo de nueve embarazadas con COVID-19 no se detectó el virus por RT-PCR en líquido amniótico, sangre de cordón umbilical, hisopado faríngeo o leche materna.<sup>14</sup> Se necesitan más estudios para determinar si SARS-CoV-2 atraviesa la membrana placentaria.<sup>14</sup>

- **Sexual:** en un estudio en el que examinaron 34 adultos recuperados de COVID-19 en muestras tomadas de semen, aproximadamente un mes posterior de la confirmación de la infección SARS-CoV-2, no se detectó el virus en las muestras de los pacientes. Se ha documentado positividad en etapas tempranas de la infección; sin embargo, se necesitan más estudios para determinar el rol de esta vía en la transmisión de SARS-CoV-2.<sup>13</sup>
- **Ocular:** esta vía de transmisión es recientemente explorada y los estudios que existen en la actualidad son limitados. Se ha documentado la expresión de receptores ACE2 en tejido

de córnea y conjuntiva en menor proporción al compararse con el tejido pulmonar o corazón.<sup>20</sup> CD147, una proteína transmembrana que está asociada a infección viral, promueve la invasión de SARS-CoV-2 a los tejidos y por estudios inmunohistoquímicos se ha detectado en el epitelio de la córnea, conjuntiva y retina.<sup>17</sup> Existen pocos reportes de conjuntivitis por SARS-CoV-2 y los datos epidemiológicos reportan una incidencia de 0.8-4.8%.<sup>20</sup> Se ha documentado RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 en lágrimas y secreciones conjuntivales en pacientes con y sin conjuntivitis.<sup>20</sup> Si bien esta vía de transmisión se ha demostrado en modelos experimentales, su incidencia es baja y es considerada una potencial vía de infección, principalmente en hospitales.<sup>20</sup>

- **Sanguínea:** por el momento no existe evidencia que sugiera la transmisión por transfusión de hemoderivados.<sup>21</sup>

Las estrategias tradicionales de control de infecciones de salud pública dependen en gran medida de la detección temprana de enfermedades para contener la propagación. Al inicio de la pandemia la medida de la intervención de los países incluía la detección de los pacientes sintomáticos, justificado por las similitudes con SARS-CoV-1 y MERS-CoV,



Datos adaptados de: Forster P, Forster L, Renfrew C et al. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. PNAS. 2020; 117 (17): 9241-9243.

**Figura 1:** Tres cepas de coronavirus identificadas, mutaciones específicas y distribución geográfica.



con el desconocimiento de otros mecanismos de contagio. Hoy en día, se sabe que los individuos asintomáticos y presintomáticos son importantes en la transmisión del virus.

**Asintomáticos:** diversos autores han descrito la existencia de portadores asintomáticos, capaces de transmitir el virus e incluso de desarrollar lesión pulmonar demostrada por imagen a pesar de no presentar ninguna manifestación clínica.<sup>15</sup> La proporción de portadores asintomáticos se ha calculado hasta en 17.9%, como fue el caso del crucero *Diamond Princess*.<sup>16</sup>

Arons y colaboradores estudiaron durante un brote, en el estado de Washington, a pacientes del centro hospitalario, y que fueron voluntarios para realizarse detección con RT-PCR en hisopados nasofaríngeos. Este estudio reportó que 27 de 48 pacientes positivos fueron asintomáticos y fueron potenciales transmisores de la infección.<sup>19</sup>

**Transmisión presintomática:** de manera similar, es posible la transmisión presintomática, es decir, durante el periodo de incubación, este es un factor clave para la transmisión de SARS-CoV-2 dada la elevada excreción viral en el tracto respiratorio superior, incluso en pacientes presintomáticos.<sup>17</sup>

En estudios realizados en China, se documentó que el contagio puede ocurrir en la fase presintomática, uno a tres días previos al inicio de los síntomas.<sup>20</sup> Así, se han reportado contagios en familias durante el periodo de incubación de un caso índice.<sup>19</sup> La prevalencia de pacientes con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 en fase presintomática varía de 30 a 60%. Por ejemplo, Arons y colegas<sup>19</sup> encontraron en su población de estudio que 43% (10/23) de pacientes con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 inició con síntomas tras una semana de la toma de muestra, conformando, por lo tanto, el grupo de los pacientes positivos en fase presintomática.<sup>19,22</sup> En Singapur, la transmisión durante el periodo de incubación se estimó en 10 de 157 casos (6.4%) y la exposición ocurrió aproximadamente uno a tres días antes del desarrollo de síntomas.<sup>21</sup>

## CONCLUSIONES

La pandemia de COVID-19 muestra la importancia de realizar un adecuado control de la infección mediante la identificación de las diferentes vías de transmisión del virus. A pesar de que se han descrito la vía respiratoria y el contacto, existe limitada información de

otras vías de transmisión como vertical, ocular, sexual y sanguínea. Estos hallazgos enfatizan la importancia de las medidas de control que pueden impactar en la práctica diaria, desde las precauciones que deben realizarse en el público en general para prevenir la transmisión presintomática hasta las medidas de precauciones específicas a nivel hospitalario.

## REFERENCIAS

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2020.
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17 (3): 181-192.
3. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. (2020). Recovered September 8, 2020, World and Health Organization website: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
4. Forster P, Forster L, Renfrew C et al. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *PNAS*. 2020; 117 (17): 9241-9243.
5. Tang X, Wu C, Li X et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*. 2020; 7 (6): 1012-1023.
6. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet*. 2020; 395 (10227): e47.
7. Kolifarhood G, Aghaali M, Mozafar SH et al. Epidemiological and clinical aspects of COVID-19; a narrative review. *Arch Acad Emerg Med*. 2020; 8 (1): e41.
8. Tang B, Wang X, Li Q et al. Estimation of the transmission risk of the 2019-nCoV and its implication for public health interventions. *J Clin Med*. 2020; 9 (2): 462.
9. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020; 12 (2): 135.
10. Wong G, Liu W, Liu Y et al. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe*. 2015; 18 (4): 398-401.
11. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet*. 2020; 395 (10227): e47.
12. Nishiura H, Oshitani H, Kobayashi T et al. Closed environments facilitate secondary transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20029272>.
13. Patel K, Vunnam S, Patel P et al. Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 1-7. Available in: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03961-1>.
14. Asadi S, Bouvier N, Wexler A et al. The coronavirus pandemic and aerosols: does COVID-19 transmit via expiratory particles? *American Association for Aerosol Research*. 2020; 635-638.
15. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 382 (16): 1564-1567.
16. Blocken B, Malizia F, van Druenen T, Marchal T. Towards aerodynamically equivalent COVID-19 1.5 m 180 social distancing for walking and running. *Urban physics, wind engineering & sports aerodynamics*, 2020.

17. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 382 (16): 1564-1567.
18. Shereen M, Khan S, Kazmi A et al. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. 2020; 24: 91-98.
19. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2008457.
20. Chen X, Yu H, Mei T. SARS-CoV-2 on the ocular surface: is it a truly novel transmission route? *Br J Ophthalmol*. 2020; 0: 1-6.
21. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. [published online ahead of print, 2020 Feb 21]. *Transfus Med Rev*. 2020; doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.003.
22. Qian G, Yang N, Yan MA et al. COVID-19: transmission within a family cluster by presymptomatic carriers in China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 861-862.

*Correspondencia:*

**Nancy Evelyn Aguilar Gómez**

**E-mail:** nancyevelyn\_061004@hotmail.com

## Sífilis congénita temprana, serie de casos y descripción anatomopatológica

Early congenital syphilis, case series and anatomopathological description

Mónica Osorio-Guzmán,\* Gabriel Santos-Vázquez,<sup>†,§</sup> Daniel Torres-Muñoz,<sup>§</sup>  
Graciela Inés González-Córdova,<sup>||</sup> Erick Moreno-Pizarro,<sup>‡,§</sup> Diana Carolina Heredia-Cimental<sup>§</sup>

\* Infectóloga Pediatra, Hospital Regional de León.

<sup>†</sup> Fettes Prometheus, A.C.

<sup>§</sup> Médico Interno de Pregrado, Universidad de Guanajuato, Departamento de Medicina y Nutrición.

<sup>||</sup> Jefa del Servicio de Neonatología, Hospital Ángeles León.

### RESUMEN

**Introducción:** La sífilis congénita es la infección sistémica provocada por *Treponema pallidum* adquirida por el neonato, vía transplacentaria de una madre que padece sífilis durante el embarazo. La infección fetal puede ocurrir en cualquier momento de la gestación. La transmisión vertical es más frecuente durante la sífilis secundaria. En México, la incidencia es de 2.9 casos por cada 100,000 recién nacidos. El cuadro clínico es diverso.

**Material y métodos:** Siendo 50% mujeres y el resto hombres, la edad gestacional en promedio es de 38 semanas, la edad de diagnóstico de cinco casos fue en la primera semana de vida, en un caso hasta el cuarto mes. Respecto a las características maternas, la edad media fue 22 años, tres de ellas toxicómanas, cuatro no tuvieron control prenatal, las dos que lo tuvieron sólo acudieron a dos citas. Sólo una tuvo el diagnóstico de sífilis prenatal y sólo en ella se instauró tratamiento antenatal, pero de forma incompleta. Todos los pacientes tuvieron descamación y reactantes de fase aguda alterados, cinco tuvieron bajo peso al nacer y hepatoesplenomegalia. Neumonía alba, alteraciones óseas y en la biometría hemática se presentaron en dos ocasiones cada alteración. El VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) fue positivo sólo en un paciente en líquido cefalorraquídeo. El VDRL sérico fue positivo en todos los casos con titulaciones desde 1:8 hasta 1:256, todos tuvieron serología negativa para VIH. En todos los casos el tratamiento fue penicilina G cristalina, en cuatro pacientes la dosis fue de 50 UI/kg/dosis, y en dos de 300 UI/kg/dosis, con duración de 10-14 días. Sólo un caso falleció, el resto vive. **Conclusiones:** La sífilis congénita es un problema de salud pública debido a la morbimortalidad para el neonato. En todos nuestros casos hubo un pobre o nulo control prenatal.

**Palabras clave:** Sífilis congénita temprana, Venereal Disease Research Laboratory, *Treponema pallidum*, neonato.

### ABSTRACT

**Introduction:** Congenital syphilis is the systemic infection caused by *Treponema pallidum* acquired by the newborn, via the transplacental route of a mother suffering from syphilis during pregnancy. Fetal infection can occur at any time during pregnancy. Vertical transmission is most common during secondary syphilis. In Mexico the incidence is 2.9 cases per 100,000 newborns. The clinical picture is diverse. **Material and methods:** Being 50% female and the rest male, the average gestational age at 38 weeks, age of diagnosis of 5 cases was in the first week of life, in one case up to the 4<sup>th</sup> month. Regarding maternal characteristics, the average age was 22 years, 3 of them were drug addicts, 4 did not have prenatal control, the 2 who had it only attended 2 appointments. Only one was diagnosed with prenatal syphilis, and only one had antenatal treatment, but it was incomplete. All patients had desquamation and altered acute phase reactants, 5 had low birth weight and hepatosplenomegaly. Pneumonia Alba, bone alterations and in the hematic biometry were presented in 2 occasions each alteration. The VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) was positive only in one patient in cerebrospinal fluid. Serum VDRL was positive in all cases with titres from 1:8 to 1:256, all were HIV negative. In all cases the treatment was crystalline penicillin G in 4 patients the dose of 50 IU/kg/dose, and in 2 of 300 IU/kg/dose, with duration of 10-14 days. Only one case died, the rest live. **Conclusions:** Congenital syphilis is a public health problem due to the morbidity and mortality for the newborn. In all our cases there was poor or no prenatal control.

**Keywords:** Early congenital syphilis, Venereal Disease Research Laboratory, *Treponema pallidum*, neonate.



Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno.

<https://dx.doi.org/10.35366/95652>

## INTRODUCCIÓN

La sífilis congénita (SC) es la infección sistémica provocada por *Treponema pallidum* adquirida por el neonato vía transplacentaria de una madre con sífilis durante el embarazo, así como durante el parto, en una madre con lesiones genitales. Un millón de mujeres embarazadas se infectan con sífilis a nivel mundial cada año.<sup>1</sup> La SC conduce a 143,000 muertes perinatales de forma global. La tendencia mundial de la enfermedad ha ido en disminución, con una reducción del 39% entre 2008 y 2012. Sin embargo, en los Estados Unidos de Norteamérica ha ocurrido lo contrario.<sup>2</sup> En México de forma general se ha reducido el número de casos; sin embargo, la mayor prevalencia predomina en la región noroeste, en regiones aledañas a la frontera con Estados Unidos.<sup>3,4</sup> En 2017 hubo 121 casos en el país, de los cuales el estado más afectado fue Baja California con 30 casos, seguido de Sonora con 20 casos. En Guanajuato se reportaron tres casos.<sup>5</sup>

La transmisión vertical ocurre en cualquier momento del embarazo, pero aumenta de acuerdo a la edad gestacional de forma proporcional. Asimismo, la sífilis secundaria es la que muestra mayor riesgo de transmisión vertical.<sup>6</sup> En la actualidad, se sabe que la teoría respecto a la protección mediada por las células de Langerhans del citotrofoblasto no es efectiva para evitar la espiroquetemia desde el comienzo de la gestación.<sup>7</sup> El sistema inmunológico del neonato se caracteriza por inmadurez en sus barreras naturales, así como menor respuesta mediada por células NK, neutrófilos y una respuesta disminuida por parte de los linfocitos T y B. Además de secretar una menor cantidad de citocinas y reactantes de fase aguda.<sup>8</sup> Lo que lo lleva a ser proclive a condiciones infecciosas.

La sífilis congénita se divide en dos tipos, temprana y tardía, siendo el punto de corte la edad de dos años. Las manifestaciones clínicas de cada una de estas etapas pueden apreciarse en la [Tabla 1](#).

Las pruebas serológicas útiles en el diagnóstico de la sífilis se pueden dividir en dos grupos:

a) Detección de anticuerpos heterólogos usando antígeno de origen no treponémico, USR (*Unheated Serum Reagin*), VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), RPR (*Rapid Plasma Reagin*).

b) Detección de anticuerpos específicos usando antígenos de origen treponémico (FTA-ABS, TPHA),

siendo FTA-ABS el estándar de oro para el diagnóstico de Sífilis.<sup>9</sup>

El objetivo de este trabajo es describir los casos de sífilis congénita temprana en un hospital de segundo nivel durante un periodo de dos años, así como la descripción específica de las características clínicas y

**Tabla 1: Hallazgos clínicos, laboratoriales y radiográficos en niños con sífilis.**

Sífilis congénita temprana (< 2 años)	Sífilis congénita tardía (> 2 años)
Examen físico	
Óbito	Dientes de Hutchinson
Prematuridad	Molares en mora
Hidrops no inmune	Queratitis intersticial
Restricción de crecimiento intrauterino	Sordera neurosensorial
Hepatomegalia con o sin ictericia	Rágades
Esplenomegalia	Retraso mental
Rash cutáneo	Hidrocefalia
Adenopatía (suelen ser epitrocleares)	Crisis convulsivas
Rinitis	Tabes dorsal, parálisis nervios craneales
Condiloma lata	Hueso frontal amplio
Pseudoparálisis de Parrot	Deformidad en silla de montar de hueso nasal
Coriorretinitis o cataratas	Paladar alto
Crisis convulsivas	
Radiografía	
Periostitis	Engrosamiento esternoclavicular (signo de Higoumenákis), articulación de Clutton
Osteocondritis	
Neumonía alba	Tibias de sable
Otros	
Síndrome nefrótico, pancreatitis, miocarditis, diabetes insípida central	
Laboratorio	
Anemia	
Trombocitopenia	
Hipoglucemia	
Pleocitosis o hiperproteínoorraquia	
Transaminasemia	
Hiperbilirrubinemia directa	
Elaboración propia.	



Tabla 2: Características clínicas de los pacientes.

Paciente	1	2	3	4	5	6
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino
Edad gestacional al nacimiento (sdg)	37	40	35	41	40	35
Edad al diagnóstico (días)	5	2	1	0	120	1
LCR VDRL	ND	ND	ND	Positivo	Negativo	ND
VDRL sérico	1:64	1:8	1:256	1:256	1:128	1:64
Serología VIH**	ND	ND	No reactivo	No reactivo	No reactivo	ND
Hepatoesplenomegalia	X		X	X	X	X
Bajo peso al nacer	X	X	X	X		X
Pénfigo palmoplantar	X	X	X	X	X	X
Fiebre					X	
Afección SNC				X		
Neumonía				X	X	
Datos radiográficos				X	X	
Leucocitosis	X	X	X	X	X	X
Anemia					X	X
Trombocitopenia				X		X
PCR alterada	X	X	X	X	X	X
Estado actual	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Vivo	Muerto

Abreviaturas: sdg = semanas de gestación, LCR = líquido cefalorraquídeo, VDRL = Venereal Disease Research Laboratory, VIH = virus de inmunodeficiencia humana, ND = no disponible, SNC = sistema nervioso central.

anatomopatológicas de la enfermedad en el caso de un paciente con presentación grave y evolución letal.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión retrospectiva del periodo 01 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2018 de los archivos clínicos del Hospital General Regional de León Guanajuato de la SSA (Secretaría de Salud), se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de sífilis congénita probable o confirmada. Se revisaron 18 expedientes, de los cuales se obtuvieron seis pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (Tabla 2).

Se incluyeron todos los recién nacidos y lactantes con diagnóstico bioquímico de sífilis congénita que tuvieran expediente completo y disponible para su revisión. Se excluyeron aquéllos recién nacidos y lactantes que tuvieran sospecha del diagnóstico sin confirmación de éste, así como aquéllos cuyas madres tuvieron serologías positivas durante la gestación, pero el recién nacido fuera bioquímica y clínicamente negativo. Se reportan variables demográficas, clínicas y bioquímicas y de tratamiento tanto del neonato como de la madre.

## Definiciones operacionales<sup>9</sup>

**Caso confirmado.** Se definió como niños y niñas con manifestaciones clínicas específicas de sífilis congénita con FTA-ABS IgM o se identificó *Treponema pallidum* por campo oscuro y/o IF de lesiones, cordón umbilical, placenta y necropsia, y con antecedentes maternos de VDRL y FTA-ABS y/o MHA-TP positivas.

**Caso sospechoso:** Se definió como niños y niñas con antecedente materno de VDRL o RPR y FTA-ABS y/o MHA-TP positivas.

**Caso probable:** Se definió como niños y niñas con manifestaciones clínicas específicas de sífilis congénita y con o sin antecedentes maternos de VDRL o RPR, FTA-ABS y/o MHA-TP positivas, que no hayan recibido tratamiento o hayan sido tratadas parcialmente en el embarazo.

**Caso descartado:** Se definió como niños y niñas con antecedente materno de VDRL y FTA-ABS y MHA-TP positivas pero sin manifestaciones clínicas específicas de sífilis congénita y con pruebas de laboratorio negativas.

## RESULTADOS

De los recién nacidos 3/6 fueron mujeres, la edad gestacional en promedio fue de 38 semanas de

gestación (35-41), la edad de diagnóstico de cinco casos fue en la primera semana de vida, en un caso hasta el cuarto mes. Sólo se pudo realizar VDRL en líquido cefalorraquídeo en dos pacientes, resultando positivo sólo en uno de ellos. El VDRL sérico fue positivo en todos los pacientes, con titulaciones desde 1:8 hasta 1:256. Sólo se realizó serología para VIH en tres de seis pacientes, siendo negativo en los tres.

Respecto a los datos clínicos se presentó hepatoesplenomegalia en 5/6 de los casos, bajo peso al nacer en 5/6, manifestaciones cutáneas como pénfigo sifilítico, alteraciones mucocutáneas y descamación palmoplantar en 6/6 de los casos. Fiebre en 1/6 de los casos, afección del sistema nervioso central en 1/6, neumonía en 2/6 de los casos. Alteraciones radiográficas como neumonía alba en 2/6. El inicio de los síntomas hasta los cuatro meses en 1/6, mientras que en el resto fue al primer día de vida, 5/6.



**Figura 1:** Paciente número 6 con manifestaciones típicas de la sífilis congénita temprana. Rinorrea serosanguinolenta. Descamación gruesa en región facial y palmar.

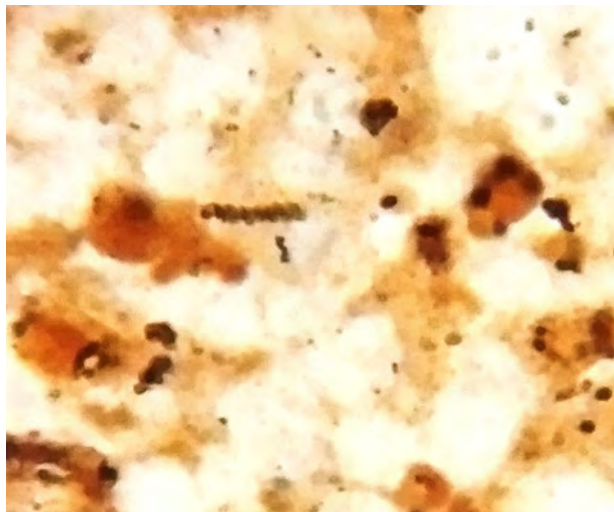


**Figura 2:** Hepatoesplenomegalia masiva, predomina la hepatomegalia, clínicamente palpable hasta la fosa iliaca derecha.

Las alteraciones por laboratorio fueron las siguientes: leucocitosis 6/6 de los casos, anemia 2/6, trombocitopenia 2/6, proteína C reactiva elevada 6/6.

En el seguimiento, cinco pacientes sobrevivieron y completaron tratamiento específico, sólo uno falleció, en el cual se describen los hallazgos anatomopatológicos.

Respecto a las características maternas ([Tabla 1](#)), la edad promedio fue 22.3 años (19-29), presentaron toxicomanías 3/6 de los casos, se desconoce la vía de éstas, solamente 2/6 tuvieron citas de control prenatal, siendo sólo dos citas de control en cada paciente, respectivamente. Se obtuvo VDRL en 2/6, siendo reactivo en el 2/2. Se obtuvo prueba rápida de VIH en 2/6 de los casos, siendo no reactivo en el 2/2. El diagnóstico de sífilis en las madres se realizó en forma postnatal en 5/6. Todas las madres recibieron tratamiento con penicilina, sólo una de ellas recibió tratamiento prenatal pero de forma incompleta, el resto comenzó el tratamiento postnatal. Todas las madres terminaron el esquema de tratamiento.



**Figura 3:** Tinción de Whartin-Starry en hígado, se aprecia una espiroqueta en el centro del campo, además de infiltrado difuso.

Se describe de forma particular el paciente número 6, los datos clínicos y bioquímicos ya descritos. Se trata de paciente masculino de dos días de vida. Hijo de madre de 29 años sin control prenatal, asintomática. Acudió a las 36 semanas de gestación en trabajo de parto en fase activa y dilatación completa, con pérdida de bienestar fetal, obtenido vía vaginal. Teñido de meconio, no vigoroso, requirió un ciclo de ventilación con presión positiva e intubación orotraqueal, recuperó la frecuencia cardíaca; sin embargo, persistió esfuerzo respiratorio insuficiente. Apgar de 5/8. Se ingresó a UCIN. A la exploración se encontró en mal estado general, peso bajo para la edad gestacional, descamación gruesa en cara, tórax y extremidades (*Figura 1*), Silverman-Anderson 3 puntos, estertores basales bilaterales, abdomen globoso a expensas de hepatoesplenomegalia con límite inferior a 1cm de espina iliaca. Se solicitó VDRL y se inició tratamiento con surfactante, aminos y penicilina. Su evolución fue tórpida y falleció a las 48 horas de vida debido a falla multiorgánica, se realizó autopsia del paciente, encontrándose marcada hepatoesplenomegalia (*Figura 2*). Se aplicó tinción de Whartin-Starry en pulmón, hígado y bazo. En hígado, se documentó hepatitis, necrosis, hematopoyesis extramedular y presencia de espiroquetas (*Figura 3*).

## DISCUSIÓN

La sífilis congénita continúa siendo un problema de salud pública, a pesar de las medidas de prevención

establecidas por la OMS y normadas también en nuestro país, no se ha logrado la erradicación de la enfermedad y, por tanto, su transmisión perinatal.

Como parte de la atención prenatal idónea, referida en las normas oficiales mexicanas, a todas las mujeres embarazadas se les debe realizar durante la primera visita prenatal, independientemente del trimestre de la gestación, la prueba de VDRL o RPR, útiles en la pesquisa inicial de sífilis, cuyo diagnóstico se confirma al resultar positivas las pruebas treponémicas FTA-ABS o al identificar la presencia del *Treponema pallidum* en biopsia del tejido o líquido sospechoso.<sup>10</sup> Se debería considerar repetir la prueba de VDRL en los casos con factores de riesgo en diferentes momentos durante la gestación e inclusive previo al nacimiento.<sup>9</sup>

La prevalencia entre las series es distinta, pero alrededor de un 40-50% de los productos infectados por sífilis durante la gestación culminan en pérdida gestacional.<sup>6</sup> El estudio de las mujeres con historia o en presencia de mortinatos o abortos espontáneos y nacimientos prematuros, con factores de riesgo para enfermedades de transmisión sexual, podría orientar y definir la causalidad de sífilis congénita y otras infecciones perinatales.<sup>11</sup>

La fisiopatología de la enfermedad supone una afección sistémica con infiltración por espiroquetas, alterando el flujo sanguíneo placentario, es la razón de las pérdidas gestacionales tempranas asociadas con la enfermedad.<sup>12</sup>

El riesgo de transmisión del agente de la madre hacia el feto es inversamente proporcional al tiempo de evolución del padecimiento en la madre, así como del tratamiento recibido por ésta.<sup>11</sup>

Los factores de riesgo para la presencia de SC son: embarazo sin control prenatal, falta de realización del diagnóstico de sífilis durante los primeros meses del embarazo, mujer con múltiples parejas sexuales o con una pareja sexual inestable, usuaria de drogas intravenosas o bien el tener relaciones con usuarios de drogas intravenosas, sexoservidora, haber cursado con el diagnóstico de sífilis en embarazo anterior y antecedente de otras enfermedades de transmisión sexual.<sup>9</sup>

Como se ha comentado, la SC se divide en temprana y tardía, la primera corresponde a la infección activa con inflamación, mientras que la tardía representa los estigmas y cicatrices acaecidos por la infección temprana.<sup>6</sup>

El diagnóstico de SC es complejo debido a que existe paso de anticuerpos IgG maternos (treponé-



micos y no treponémicos) al feto, lo que dificulta la interpretación de los resultados serológicos. Hasta el momento no hay disponible una prueba diagnóstica específica que permita asegurar la presencia de infección en un recién nacido, pero sí existen elementos que orientan a éste.<sup>13</sup>

Los síntomas en el neonato con frecuencia son sutiles e inespecíficos y se estima que incluso el 60% de los niños afectados cursan asintomáticos al nacer, lo que hace que el diagnóstico dependa de los exámenes de laboratorio. Sin embargo, un grupo de estos pacientes suele ser etiquetados con diagnóstico de sepsis neonatal, sin llegar a un diagnóstico de certeza. El diagnóstico diferencial y la sospecha clínica es importante, ya que la instauración de tratamiento oportuno es clave para la resolución del padecimiento y disminuir morbilidad y mortalidad.

En nuestro trabajo se muestra la diversidad del espectro clínico de la enfermedad con tres casos clínicos de relevancia:

- a) **Neurosífilis congénita:** se trata del paciente número 4, el cual presentó VDRL positivo en líquido cefalorraquídeo (LCR), las manifestaciones clínicas y bioquímicas fueron variadas y la respuesta al tratamiento adecuada. Se documentó negativización del VDRL en LCR y sérico tras el término del tratamiento.
- b) **Sífilis congénita de evolución fatal:** se trata del paciente número 6, del cual ya se han descrito sus características clínico-patológicas, se resalta la severidad de la infección y la afección multiorgánica característica de la enfermedad.
- c) **Sífilis congénita en lactante menor:** se trata del paciente número 5, el cual acude tras 120 días de nacimiento, debido a rinorrea persistente como signo pivote, con descamación palmar asociada. Multitratado sin mejoría. A su llegada a urgencias se inicia protocolo diagnóstico con los hallazgos ya comentados y tratamiento específico (*Tabla 2*).

La relevancia de estos casos clínicos radica en la diversidad clínica y su impacto en la morbilidad. Es importante no esperar hasta tener evidencia de las manifestaciones tardías de la sífilis congénita, como la tríada de Hutchinson u otras manifestaciones óseas características de la entidad.<sup>6</sup> Siempre debe considerarse en los diagnósticos diferenciales de niños con probable sepsis neonatal, así como excluirse mediante tamizaje en las mujeres con factores de riesgo.<sup>9</sup>

Cabe señalar que de acuerdo con el número de casos reportados en este trabajo durante este periodo (3 años), el número de recién nacidos vivos fue de 21,855. Por lo que se calculó la tasa de incidencia en este hospital, la cual fue de 0.27 por cada 1,000 nacidos vivos. Lo que sugiere un subregistro con los datos reportados a nivel local y nacional.

Es importante conocer la prevalencia de sífilis en adultos, pues mientras sea elevada, el riesgo de transmisión congénita es alto.<sup>11</sup> Un grupo importante a considerar son los hombres jóvenes asintomáticos, los cuales funcionan como reservorios para la enfermedad, en estados del norte de nuestro país, se ha documentado una mayor infección por esta espiroqueta en pacientes asintomáticos.<sup>14</sup> Un grupo que actualmente cobra más relevancia son los migrantes, población con pobre o nula atención médica, expuesta a múltiples infecciones, entre ellas la sífilis,<sup>15</sup> en nuestro país los movimientos sociales actuales podrían aumentar la prevalencia de esta infección; sin embargo, no se ha documentado hasta la fecha. El método más efectivo para reducir la sífilis congénita es disminuir la tasa de sífilis primaria, secundaria y latente en mujeres en edad reproductiva.<sup>16</sup> Por lo cual se deben instaurar políticas públicas más efectivas para reducir esta infección.

## CONCLUSIONES

La sífilis congénita es un problema latente asociado a embarazos no controlados como en nuestro medio y a infecciones tardías, mal tratadas o no tratadas. En nuestro país, se realizan estudios de pesquisa en las mujeres embarazadas; sin embargo, el control prenatal es deficiente, carece de oportunidad para el diagnóstico y para el tratamiento, pues menos de cinco consultas prenatales son consideradas como un control prenatal inadecuado, se concluye que no se realiza un escrutinio sistemático a las mujeres embarazadas, por lo que podría existir un subregistro de esta infección durante el embarazo.

Ningún recién nacido debe ser dado de alta, sin conocer la serología materna para sífilis, sobre todo en aquellas que tienen factores de riesgo.

Existe la necesidad en nuestro medio de realizar actividades de promoción a la salud en la población objetivo, mujeres en edad fértil, adolescentes y usuarias de drogas principalmente intravenosas sobre infecciones de transmisión sexual y sexo seguro.



Se debe considerar el diagnóstico de SC temprana en todo neonato con sepsis y factores de riesgo independiente de la presentación clínica.

## REFERENCIAS

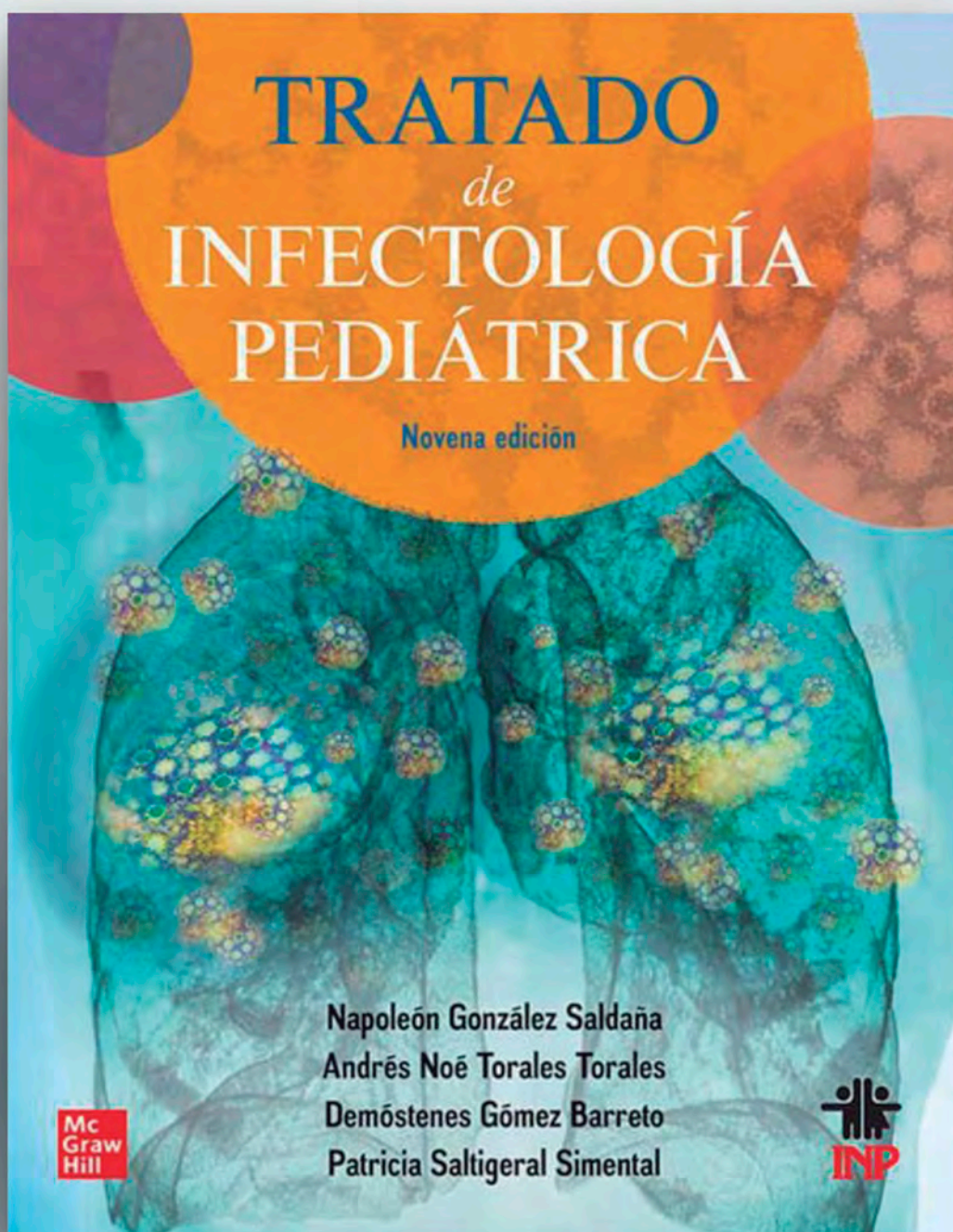
1. Organization WH. Sexual and reproductive health. Eliminating congenital syphilis. WHO. 2017. [Accessed March 6, 2019] [https://scholar.google.com.mx/scholar?hl=es&as\\_sdt=0%2C5&q=sexual+and+reproductiv e+health.+eliminating+congenital+syphilis&btnG=](https://scholar.google.com.mx/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=sexual+and+reproductiv e+health.+eliminating+congenital+syphilis&btnG=).
2. Wijesooriya NS, Rochat RW, Kamb ML et al. Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study. *Lancet Glob Heal*. 2012; 4 (8): e525-e533. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30135-8.
3. Pineda-Leguizamo R, Villasis-Keever MÁ. Sífilis congénita: un problema vigente. *Rev Mex Pediatr*. 2017; 84 (2): 45-47.
4. California B. Prevalencia de sífilis congénita en tres hospitales públicos de Baja California, México, 2012-2015 Referencias Prevalencia de uso de antimicrobianos entre pacientes hospitalizados en áreas no críticas en un hospital universitario de México. 2017; 59 (5): 503-504.
5. SUIVE/EDGE/Secretaría de Salud/Estados Unidos Mexicanos 2017. Casos Nuevos de Sífilis Congénita (A50) Por Mes de Ocurrencia Estados Unidos Mexicanos 2017 Población General.; 2017. [Accesado 6 Marzo 2019] <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2017/casos/mes/092.pdf>.
6. Porter S, Qureshi R, Children IB-I& Y, 2018 undefined. Understanding Congenital Syphilis. *journals.lww.com*. [Accessed 6 March 2019] [https://journals.lww.com/ijcjournal/Fulltext/2018/10000/Understanding\\_Congenital\\_Syphilis.4.aspx](https://journals.lww.com/ijcjournal/Fulltext/2018/10000/Understanding_Congenital_Syphilis.4.aspx).
7. Cooper JM, Sánchez PJ. Seminars in perinatology congenital syphilis. *Semin Perinatol*. 2018; 42 (3): 176-184. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.005.
8. Herrera A, Rodríguez T, Suárez A, Hernández B. El sistema inmune neonatal y su relación con la infección. *Alergia, Asma e Inmunol Pediatr*. 2013; 22 (3): 101-113.
9. Dirección General de Epidemiología. Manual de Procedimientos Estandarizados Para La Vigilancia Epidemiológica de La Sífilis Congénita. México: Secretaría de Salud; 2012.
10. Herrera-Ortiz A, López-Gatell H, García-Cisneros S et al. Sífilis congénita en México. Análisis de las normas nacionales e internacionales desde la perspectiva del diagnóstico de laboratorio. *Gac Med Mex*. 2019; 155 (5): 464-472.
11. Álvarez HG, Salazar AS, Bocanegra LC. Guía diagnóstico y manejo de la sífilis en el embarazo y prevención de la sífilis congénita. Sonora, México: Secretaría de Salud Pública del Estado de Sonora; 2012. [Accesado 15 Diciembre 2019] [http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/normatividad/guia\\_diagnostico\\_manejo\\_sifilis\\_congenita.pdf](http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/normatividad/guia_diagnostico_manejo_sifilis_congenita.pdf).
12. Benenson I, Cen F. Understanding Congenital Syphilis. 2018; 31 (4): 287-296. doi: 10.1097/YC.000000000000125.
13. Álvarez CR. Interpretación de las pruebas diagnósticas de sífilis en gestantes. *Rev Peru Ginecol y Obstet*. 2018; 64 (3): 345-352. doi: 10.31403/rpgo.v64i2095.
14. Herrera-Ortiz A, Uribe-Salas FJ, Olamendi-Portugal ML, García-Cisneros S, Conde-Glez CJ, Sánchez-Alemán MA. Análisis de la tendencia de sífilis adquirida en México durante el periodo 2003-2013. *Salud Pública Méx*. 2015; 57 (4): 335-342. [Accesado 15 Diciembre 2019] <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=61126>.
15. Kousoulis AA, Stavrianeas N, Karamanou M, Androutsos G. Social aspects of syphilis based on the history of its terminology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011; 77 (3): 389-391. doi:10.4103/0378-6323.79734.
16. Pérez KV, Cedillos CM, Bahena MT, Valencia A. Sífilis congénita, la gran simuladora. *Dermatología Rev Mex*. 2014; 58 (1): 40-47. [Accesado 5 Diciembre 2019] <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=48547>.

Correspondencia:

Gabriel Santos Vázquez

E-mail: gabosantos23@gmail.com

# Próximo lanzamiento







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



La Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C.  
en colaboración con  
la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica,  
Sociedad Española de Infectología Pediátrica y Texas Children's Hospital

## Invitan a la Reunión Virtual

# “PERLAS DE LA INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA”

25 al 28 de noviembre de 2020

Coordinador General: Dr. Luis Xóchihua Díaz  
Presidente AMIP

### Temas:

- Pandemias: más allá de un reto biológico
- Uso y experiencia mundial de PCV13 y su aplicación en México
- PCV13, estrategias de *Catch up* e importancia de la vacunación en los tiempos de COVID-19
- PCV y su aplicación en situaciones especiales
- Perspectivas actuales de las vacunas en investigación contra el COVID en las Américas
- Vacuna contra el meningococo
- Estrategias de vacunación en tiempos de COVID
- Rickettsiosis en México, actualización
- Uso adecuado de los antibióticos y antivirales
- Resistencia bacteriana en el momento actual
- Síndrome inflamatorio de Kawasaki Live
- No olvidar el virus sincitial respiratorio en época de COVID
- Desarrollo, farmacovigilancia y regulación de una vacuna
- Posición de SEIP en cuanto a profilaxis y tratamiento de infección fúngica en niños inmunodeprimidos
- COVID-19 infantil
- Enfermedades emergentes en Infectología Pediátrica
- Influenza y COVID-19, una amenaza latente
- Investigación en vacunas, una mirada desde la ética

### Horario:

Miércoles, Jueves y Viernes

16:30 a 21:30 h

Sábado 09:00 a 14:00 h

### Ponentes:

#### Extranjeros:

Dr. Marco Aurélio Palazzi Sáfadi (Brasil)  
Dr. Eduardo López (Colombia)  
Dr. Pío López (Colombia)  
Dr. Rolando Ulloa (Costa Rica)  
Dra. Cristina Calvo (España)  
Dr. José Tomas Ramos (España)  
Dr. Armando Correa (USA)  
Dra. Flor Muñoz (USA)

#### Nacionales:

Dr. Luis Xóchihua Díaz  
Dr. Enrique Chacón Cruz  
Dr. Napoleón González Saldaña  
Dr. Antonio Luévanos Velázquez  
Dra. Mercedes Macías Parra  
Dr. Abiel Mascareñas de los Santos  
Dr. Sarbelio Moreno Espinosa  
Dr. Federico Javier Ortiz Ibarra  
Dr. Enrique Rodríguez Barragán  
Dra. Lorena Rodríguez Muñiz  
Dra. Patricia Saltigeral Simental

### Informes e inscripciones

[amipmexico@yahoo.com.mx](mailto:amipmexico@yahoo.com.mx)

Tel: 55 56066856



# 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:



ZEDE-01AT-19  
NO. DE ENTRADA: 183300202C0825

IPAL®

Senosiain®



## Bredelin®

(levofloxacin)

Eficacia y seguridad por 24 horas

Bactericida que inhibe rápida y específicamente la síntesis del ADN bacteriano.



*Indicado en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo:*

- Neumonías adquiridas en la comunidad.
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica.
- Neumonía nosocomial.



BRED-01A/ter-18  
No. de Entrada: 183300202C1386

Cetus®

Senosiain®



# MACROZIT<sup>®</sup>

azitromicina

○ Penetra y se distribuye rápidamente en tejidos<sup>1</sup>

○ Infecciones respiratorias Altas y Bajas así como en tejidos blandos<sup>1</sup>

**Sinusitis<sup>2</sup>**



**Otitis<sup>2</sup>**

**Faringoamigdalitis<sup>2</sup>**



**EL ANTIBIÓTICO CON EFECTO POST ANTIBIÓTICO<sup>3</sup>**

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. Shibl, 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](mailto:farmacovigilancia@liomont.com.mx) o en la página de internet: [www.liomont.com.mx](http://www.liomont.com.mx)

Aviso de publicidad No. 193300202C6401

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





# Jarsix®

Menos es más

Nuevo

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

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

Revisar IPP:



**Senosiain®**