ISSN-1870-1388

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Órgano de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC,
y del Consejo Mexicano de Certificación en Infectología AC.

Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

http://www.amimc.org.mx

Indizada en IMBIOMED http://www.imbiomed.com

Revista registrada en Latindex, LILACS (Literatura Latinoamericana y de Caribe de la Salud), BIBLIOMEX, CENDS, Secretaría de Salud, Subdirección de Investigación IMSS, PUIS, Periódica, Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias-UNAM; EMBASE, EXCERPTA MEDICA.

Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

vol. 38, núm. 3, julio-septiembre 2018

Mesa Directiva 2016-2018

Dra. Noris Marlene del Socorro Pavía Ruz
Presidenta

Dr. José Juan Donis Hernández
Vicepresidente

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez
Secretaria Académica

Dr. Esteban González Díaz
Secretario General

Dra. Claudia del Carmen López Enríquez
Tesorera

Vocales

Dra. en C. María Dolores Alcántar Curiel
Microbiología

Dra. Diana Vilar-Compte
Infecciones Nosocomiales

Dr. Hugo López-Gatell Ramírez
Salud Pública

Dra. Brenda Crabtree Ramírez
VIH

Dr. Alfredo Ponce de León Garduño
Antibióticos

Dra. Rosa María Wong Chew
Vacunas

Dra. Rita Delia Díaz Ramos
Educación Continua

Comité Ejecutivo

Dr. Eduardo Rodríguez Noriega

Dr. Guillermo Ruíz-Palacios y Santos
Dr. José Ignacio Santos Preciado

Dr. Fortino Solórzano Santos

Dr. Sergio Lazo de la Vega Jasso

Revista de Infectología y Microbiología Clínica

Dr. Fortino Solórzano Santos

Coordinación Administrativa

Lic. Fernanda Jiménez Gómez

C.P. Sandra Bobadilla del Valle

Consejo Mexicano de Certificación en Infectología, AC

Coordinación Administrativa

Dr. Juan Carlos Tinoco Favila
Presidente

Dra. Rita Delia Díaz Ramos
Vicepresidente

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales
Tesorero

Dora Patricia Cornejo Juárez
Secretaria de Actas

REVISTA ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA, Vol. 38, núm. 3, julio-septiembre 2018, es una publicación trimestral editada por Grapondi de México, SC. Aniceto Ortega 822, Colonia del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF, Tels. 5659 9416 y 5575 5171, gponzoni@gmail.com. Editor responsable: Dr. Fortino Solórzano Santos. Reservas de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2004-120313014000-102, ISSN: 1870-1388. Licitud de Título Núm.13285, Licitud de Contenido Núm. 10858, ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Permiso SEPOMEX Núm. PP09-1439. Impresa por Drokerz Impresiones de México, SA de CV, Venado 104-1, Col. Los Olivos, Delegación Tláhuac, CP 13210, México, DF; este número se terminó de imprimir el 25 de septiembre de 2018 con un tiraje de 1 000 ejemplares.
El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Toda correspondencia relacionada con esta publicación puede dirigirse a: amimc.AC@gmail.com, Visite nuestra página de Internet http://www.amimc.org.mx.
Diseño editorial: Diana A Solórzano Barrios. Corrección: Luci Bazaldúa.

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Publicación oficial de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica A.C.

Dr. Fortino Solórzano Santos
Editor

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales
Coeditor

Lic. Fernanda Jiménez Gómez
Coordinación Administrativa

Comité Editorial

Dra. Celia Alpuche Aranda
Dr. José Luis Arredondo García
Dr. Carlos J. Conde González
Dra. Ma. del Carmen Martínez García
Dra. Ma. del Rayo Morfín Otero
Dr. Onofre Muñoz Hernández

Dra. Noris Pavía Ruz
Dr. Federico J. Ortíz Ibarra
Dr. Samuel Ponce de León Rosales
Dr. Eduardo Rodríguez Noriega
Dr. Guillermo Ruiz Palacios
Dr. José Ignacio Santos Preciado

Dr. José Sifuentes Osorio
Dr. Juan Carlos Tinoco Favila
Dr. Alberto Villaseñor Sierra
Dra. Patricia Volkow Fernández
Dr. Hugo López Gatell
Dr. José Antonio Hurtado Montalvo

Editores Internacionales

Brasil
Dr. Dorival Duarte de Lima
Dr. Alexandro Casio Torres de Carvalho

Colombia
Dra. Ma. Lilia Díaz Betancourt
Dr. Pio López

Costa Rica
Dr. Adriano Arguedas

Cuba
Dr. Éric Martínez
Dra. Aliana Llop Hernández
Dr. Ángel Goyenechea Hernández
Dra. Ma. Isabel Martínez Mota

Chile
Dra. Valeria Prado

España
Dr. Antonio Rodríguez Noriega
Dr. Alberto Pahissa

Estados Unidos
Dr. George A. Jacoby
Dr. Carlos del Río Chiriboga

Guatemala
Dr. Carlos Ríos Álvarez

Honduras
Dra. Lourdes Araujo

Inglaterra
Dr. Armando González

Panamá
Dr. Eduardo Ortega Barria

Perú
Dr. Eduardo Gotuzzo H.

República Dominicana
Dr. José Brea del Castillo

Venezuela
Dr. Antonio González Mata

Enfermedades Infecciosas y Microbiología | **vol. 38, núm. 3, julio-septiembre 2018**

ÍNDICE

71 | Editorial
Importancia de la vacunacion contra el virus de la Varicela
Merlo Palomera, M.

ARTÍCULOS ORIGINALES

72 | La vacuna contra la rubéola produce una respuesta inmune combinada celular y humoral en adultos
García León, M.L.
Wong Chew, R.M.

78 | Características epidemiológicas de pacientes con VIH-SIDA atendidos en un hospital del sur de la Ciudad de México durante 2011 a 2016
Ramírez Sandoval, M.L.P.
Roldán Vences, A.
Varela Ramírez, M.A.
Osnaya Medrano, A.R.

81 | Anemia hemolítica asociada a fármacos antimicrobianos
Hernández Martínez, A.
Roldán Tabares, M.D.
Herrera Almanza, L.
Martínez Sánchez, L.M.

ACTUALIDADES

86 | Herramientas para el análisis de mecanismos de resistencia de *Candida albicans*
Pinilla Bermúdez, G.
Esteban Muñoz, J.
Navarrete Ospina, J.
Muñoz Molina, L.C.
Lindarte Celis, D.A.
Molano Aponte, J.A.
Montes Castillo, J.M.

CASO CLÍNICO

93 | Varicela complicada con gangrena de Fournier asociada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en un niño
De Lara Huerta, J.
Alanís Enríquez, C.
Zermeño González, E.
Moreno Vázquez, J.
Santos Calderón, L.
Reyes Hernández, K.L.
Reyes Gómez, U.
López Cruz, G.
Matos Alviso, L.J.
Gutiérrez Ortíz, C.H.

INDEX

71 | From the editors
Importance of Varicella virus vaccination
Merlo Palomera, M.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

72 | Rubella vaccine elicited a combined cellular and humoral immune response in adults
García León, M.L.
Wong Chew, R.M.

78 | Epidemiological characteristics of HIV-AIDS patients, attended in a hospital of the South of Mexico City during 2011 to 2016
Ramírez Sandoval, M.L.P.
Roldán Vences, A.
Varela Ramírez, M.A.
Osnaya Medrano, A.R.

81 | Hemolytic anemia associated with antimicrobial drugs
Hernández Martínez, A.
Roldán Tabares, M.D.
Herrera Almanza, L.
Martínez Sánchez, L.M.

REVIEW ARTICLES

86 | Candida albicans resistence mechanisms, tools for its analysis
Pinilla Bermúdez, G.
Esteban Muñoz, J.
Navarrete Ospina, J.
Muñoz Molina, L.C.
Lindarte Celis, D.A.
Molano Aponte, J.A.
Montes Castillo, J.M.

CLINICAL CASE

93 | Complicated chickenpox with Fournier gangrene associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) use in a child
De Lara Huerta, J.
Alanís Enríquez, C.
Zermeño González, E.
Moreno Vázquez, J.
Santos Calderón, L.
Reyes Hernández, K.L.
Reyes Gómez, U.
López Cruz, G.
Matos Alviso, L.J.
Gutiérrez Ortíz, C.H.

Dra. Merlo Palomera, Mariana
Pediatra Infectologa, Médico del Departamento de Infectología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, "Fray Antonio Alcalde"
mariana_merlo10@hotmail.com

Editorial
Importancia de la vacunacion contra el virus de la Varicela

From the editors
Importance of Varicella virus vaccination

La Varicela, en una enfermedad infectocontagiosa de distribución mundial. En ausencia de vacunación, su presentación puede ocurrir en los diferentes grupos de edad. Es una patología predominante en la población infantil, sobre todo en lactantes, donde las complicaciones pueden ser de curso grave como lo fue en el caso clínico de complicación a piel y tejidos blandos presentado en este número por De Lara Huerta y cols.

Si bien es cierto que la enfermedad es habitualmente de curso benigno, se han reportado hasta un 25% de complicaciones asociadas, dentro de las que se mencionan neumonías en un 2.5%, meningoencefalitis en un 4.6%, y hasta un 18% de otras entidades clínicas, que incluyen infecciones de piel y tejidos blandos, fascitis necrosante, artritis, osteomielitis, y vasculitis [1].

La importancia de este enfoque editorial, es que la varicela es una enfermedad inmunoprevenible por vacunación, cuya efectividad de acuerdo a las recomendaciones del Centro de Control de Enfermedades (CDC) se reporta con una protección del 85% con un sola dosis, y de 88 a 98% con dos dosis, sumado a que esta es efectiva en casi al 100% para la prevención de los casos de varicela grave. Todo lo anterior ha hecho que desde hace más de 10 años el Comité Asesor para Prácticas de Inmunizaciones (ACIP) de los CDC ha insistido en la utilización de dos dosis de la vacuna de varicela como el mejor método de prevención[2].

Con base a los diversos estudios de seguimiento se estima que esta vacuna previene 3 500 000 casos de enfermedad al año solo en los EE UU, y alrededor de 9 000 hospitalizaciones y un promedio de 100 muertes asociadas por año.[3]

Después de 50 millones de dosis administradas en una década (1995-2005), la incidencia de reacciones adversas fue estimada en 53/100 000, observándose predominantemente reacciones leves como la presencia de fiebre, exantemas o reacción local.[4]

Las reacciones adversas más severas después de la vacunación contra varicela se consideran raros (2.6/100.000). Esta incidencia ha ido disminuyendo de año en año hasta reportarse en 1/100 000 vacunados. Es importante mencionar que algunos de los niños que han sufrido estas reacciones, padecían trastornos inmunológicos no diagnosticados. Se han reportado eventos como la trombocitopenia, sin embargo, no se ha podido confirmar una relación causal.

La mortalidad por el virus de la varicela en algunas regiones puede llegar de 50 a 100 muertes anuales. Siendo la causa de alrededor de 10,000 a 15,000 hospitalizaciones en el mundo, afectando niños por debajo de los 15 años con una frecuencia de 80%[5]. Otra de las afectaciones observadas de la infección por el virus de la varicela son la presencia de brotes infecciosos cíclicos que se establecen con amplia frecuencia en los grupos de guardería u otros grados escolares y que pueden ser disminuidos o evitados con un programa de vacunación contra este virus.[6]

En México, en los últimos tres años se reportan alrededor de 150 000 casos por año de varicela, predominando en más del 80% en menores de 15 años.[7] En el esquema nacional de vacunación la vacuna contra la varicela no está incluida. Solo está disponible en medio médico privado, donde la mayoría de las veces solo se aplica a poblaciones en riesgo (niños que asisten a centros de desarrollo infantil, personas con inmunodeficiencia, niños con cáncer), bajo la prescripción médica que considere que el paciente en turno puede recibir la vacuna.

Dada las complicaciones severas que existen, es importante fomentar la vacunación en forma general y no solo a los grupos vulnerables con la finalidad de prevenir escenarios como el caso presentado. De igual forma se debe insistir en la capacitación del personal de salud y de la población en general con la finalidad de educar con información precisa acerca del gran beneficio de las vacunas.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Notificación de casos nuevos de varicela. En: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) 2000 a 2013 [documento en internet]. México: SSA, 2013 [citado enero, 2016].
2. CDC. Prevention of varicella: recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 2007; 56(rr-4):1–40. available at: www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5604. pdf. accessed on November 27, 2007.
3. Ulrich H Varicella. Lancet. 2006; 368 (9544): 1365-76.
4. Klein NP, Yih WK, Marin M, Jumaan AO, Seward JF, *et al*. Update: Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Regarding Administration of Combination MMRV Vaccine. *MMWR*. 2008; 57(10):258-60.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of Notificable Diseases-United States, 2004. MMWR 2006; 53(53):1-81.
6. Romera-Guirado FJ, Molina-Salas Y, Perez -Martin JJ, Ruzafa-Martinez M. Efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes escolares en una zona semiurbana. An Pediatr (barc). 2016; 84:30-38.
7. Dirección General de Epidemiología. http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/ morbilidad/nacional/distribucion_casos_nuevos_enfermedad_grupo_edad.pdf

ENF INF MICROBIOL 2018 38 (3): 72-77

García León, Miguel Leonardo*
Wong Chew, Rosa María*

La vacuna contra la rubéola produce una respuesta inmune combinada celular y humoral en adultos

Rubella vaccine elicited a combined cellular and humoral immune response in adults

Fecha de aceptación: junio 2018

Resumen

INTRODUCCIÓN. La vacunación contra la rubéola aumenta los anticuerpos IgG específicos; sin embargo, la información sobre la respuesta inmune celular en adultos sanos es limitada. En este estudio se caracterizó la respuesta inmune humoral (IH) y celular (IC) en adultos sanos inmunizados con vacuna contra la rubéola.

MATERIAL Y MÉTODOS. Veinte adultos sanos, de entre 20 y 34 años de edad, recibieron la vacuna Priorix (SRP). La IH se midió mediante la prueba de ELISA y la IC se midió con un ensayo de linfoproliferación específico antes, uno y tres meses después de la vacunación. Se registraron los eventos adversos asociados.

RESULTADOS. Se observó seroconversión en dos pacientes seronegativos (20%) en ausencia de IC. La seroconversión global definida como seronegativa a seropositiva o un aumento cuádruple de los títulos basales fue de 20% (4/20). La seroprevalencia de rubéola fue de 90% (18/20) y la seropositividad fue de 100% tres meses después de la vacunación ($p = 0.24$). La cifra de adultos con un índice de estimulación (IE) >3 fue de 40%, con una media IE ± EE de 3.37 ± 0.49 antes, y de 3.63 ± 0.84 y 50% y 3.39 ± 0.44 uno y tres meses después de la vacunación, respectivamente. Se observó una respuesta de IC de refuerzo en tres adultos inmunizados con títulos protectores previos.

CONCLUSIONES. En este estudio, la seropositividad a rubéola fue de 90%. Se observó una respuesta celular de refuerzo en tres pacientes, sin aumento en los títulos de IgG. En las dos personas seronegativas hubo una seroconversión en ausencia de IC. No hubo respuesta de refuerzo de anticuerpos en sujetos con títulos de anticuerpos altos. La inmunización con la vacuna contra rubéola en adultos sanos puede provocar una respuesta inmune de refuerzo humoral y/o celular.

Palabras clave: *vacuna contra rubéola, respuesta inmune celular, respuesta inmune humoral, adultos, México.*

Abstract

INTRODUCTION. Vaccination with rubella increases IgG antibodies; however, information is limited about the cellular immune response in healthy adults. Humoral (HI) and cellular (CI) immune response were characterized in healthy adults immunized with rubella vaccine.

MATERIAL AND METHODS. Twenty healthy adults, from 20 to 34 years old received Priorix (MMR) vaccine. HI was measured by ELISA and CI was measured by a specific lymphoproliferation assay, before and at one and three months after vaccination. Clinical symptoms were recorded.

RESULTS. Seroconversion was observed in two seronegative subjects (20%) in the absence of CI. The overall seroconversion defined as seronegative to seropositive or a fourfold increase from basal titers was 20% (4/20). Seroprevalence for rubella was 90% (18/20) and seropositivity was 100% three months post-vaccination ($p = 0.24$). The percentage of adults with a stimulation index (SI) >3 and mean SI ± SE was 40% and 3.37 ± 0.49 before, 40% and 3.63 ± 0.84 and 50% and 3.39 ± 0.44 one and three months after vaccination, respectively. A booster CI response in three immunized adults with previous protective titers was observed.

CONCLUSIONS. Rubella seropositivity in our study was 90%. We observed a booster CI response in three subjects, without increase in IgG titers. In the two seronegative subjects there was a seroconversion in the absence of CI. There was no antibody booster response in subjects with high titers of antibodies. The immunization with rubella vaccine in healthy adults can elicit a booster HI and/or CI.

Keywords: *rubella vaccine, cellular and/or humoral immune response, adults, Mexico.*

* Facultad de Medicina, División de Investigación, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).
Correspondencia: Dra. Rosa María Wong-Chew
Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas.
División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM.
Circuito escolar s/n, Torre de investigación, 6o. piso, Ciudad Universitaria. C.P. 04510, Ciudad de México.
Dirección electrónica: rmwong@unam.mx
Teléfono: (52 55) 56 23 2300, ext. 43193

Introducción

La rubéola es una enfermedad viral común en la infancia, con una distribución mundial,[1] generalmente con síntomas sistémicos mínimos. La artropatía transitoria puede ocurrir en adultos, pero las complicaciones graves son raras. Aunque es una enfermedad asociada a la infancia, entre 6 y 25% de las mujeres en edad reproductiva son seronegativas a la rubéola y pueden padecer la enfermedad si llegan a exponerse.[2,3] Si la madre se infecta entre las primeras 20 semanas de embarazo, la complicación más importante es el riesgo de que el niño nazca con el síndrome de rubéola congénita (SRC).[1,4]

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se producen más de cien mil casos de SRC en todo el mundo.[5,6] Las infecciones por rubéola se previenen mediante la inmunización activa con vacunas vivas atenuadas. Las vacunas de virus vivos atenuados, con las cepas RA 27/3 y Cendehill, son eficaces en la prevención del síndrome de rubéola congénita. Las vacunas vivas atenuadas de rubéola se licenciaron por primera vez en Estados Unidos en la década de 1960. La cepa de rubéola RA 27/3 que se cultiva en células diploides humanas ahora se utiliza en las vacunas contra rubéola en la mayor parte del mundo.[1] La seroconversión a la vacuna es de 95% en lactantes mayores de 11 meses, y los anticuerpos duran más de 21 años.[7] Sin embargo, en algunas personas vacunadas las concentraciones de anticuerpos pueden disminuir con el tiempo a menos de 10 UI/ml.[1]

Los programas de inmunización han tenido un gran efecto en la epidemiología de la rubéola en muchos países desarrollados y en varios países en desarrollo. En algunos países de Europa, así como en Estados Unidos y Australia el SRC es muy raro, y en los países donde se usan dos dosis de vacuna contra sarampión, rubeola y paperas (SRP) se ha interrumpido la transmisión autóctona del virus de la rubéola.[8] Aun con las estrategias efectivas de vacunación, todavía se producen brotes ocasionales de rubéola. La prevalencia de esta enfermedad ha aumentado en Europa Central y Oriental, sobre todo en Estados recientemente independizados se produjo una gran epidemia entre 1998 y 2000.[9] La OMS reportó 121 378 casos en 2009 y 23 757 casos en 2015, con la mayor proporción en el Pacífico occidental con 9 398 casos, seguido por África con 6 515 casos, y el Mediterráneo oriental con 1 885 casos.[10]

Tradicionalmente, la inmunidad contra el virus de la rubéola se ha medido con los niveles de anticuerpos específicos contra la rubéola utilizando títulos de inhibición de la hemaglutinación o inmunoensayo enzimático.[11,12] Además de la inmunidad humoral, la inmunidad celular es importante para la eliminación del virus. Los linfocitos T específicos se pueden medir con ensayos de linfoproliferación entre 10 y 14 días después de la infección o de la vacunación.[13-15.]

La inmunización de refuerzo con la vacuna contra rubéola estimula una respuesta inmune secundaria que generalmente se observa por un aumento rápido de anticuerpos IgG específicos contra la rubéola.[16] Cuando se usa la proliferación de células T estimuladas con antígeno de rubéola para evaluar la inmunidad celular, la respuesta de memoria se ha reportado en 88% de las personas que tenían infección por rubéola natural, y en 24% de niños que recibieron una dosis de la vacuna viva atenuada de rubéola.[17]

El objetivo de este estudio fue caracterizar la respuesta inmune celular y humoral en adultos sanos que recibieron una vacunación primaria o de refuerzo con rubéola.

Material y métodos

Población de estudio

Se incluyó a veinte adultos de entre 20 y 34 años, nueve hombres y 11 mujeres, en el estudio de febrero a abril de 2006. Ninguno de ellos tenía antecedentes de vacunación contra rubéola durante la infancia o la edad adulta, excepto una persona que recibió SRP dos años antes. Las respuestas celular y humoral se evaluaron antes, uno y tres meses después de la vacunación. Los síntomas clínicos después de la vacunación se evaluaron durante 30 días.

El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México; se obtuvo el consentimiento por escrito de los participantes.

Vacuna contra la rubéola y administración de la vacuna

Se utilizó la vacuna SRP (Priorix, GSK) que contiene virus vivos atenuados de rubéola, cepa RA 27/3, liofilizados, con una potencia de $10^{3.0}$ UFP/0.5 ml, virus vivos atenuados de sarampión, cepa Schwarz, liofilizados, con una potencia de $10^{3.0}$ UFP/0.5 mL y virus vivos atenuados de parotiditis, cepa RIT 4385, liofilizados, con una potencia de $10^{3.0}$ UFP/0.5 mL. La vacuna se administró por inyección subcutánea en el área del deltoides del brazo izquierdo.

Ensayo de anticuerpos contra rubéola

Las muestras de suero se almacenaron a -70 °C. Las muestras de antes, uno y tres meses después de la vacunación, se corrieron en paralelo y se analizaron para detectar anticuerpos contra rubéola usando un ensayo de ELISA (International, Immuno-Diagnostics, Estados Unidos). Cinco μl de suero en diluciones 1:40 se colocaron en pozos por duplicado. Los pozos estaban recubiertos con antígeno de rubéola, se añadieron anticuerpos anti-IgG humana y anti-IgG humana conjugada con fosfatasa alcalina para reconocer anticuerpos antirrubéola. Durante la etapa final se añadió un sustrato fluorescente con una emisión media de 450 nm, cuya intensidad de la señal es proporcional a la cantidad de IgG contra rubéola. Se midió el valor relativo de fluorescencia (RFV) y se calcularon las unidades internacionales en función de los estándares. De acuerdo con el fabricante, los títulos inferiores a 1:15 se consideraron negativos y se les asignó un valor de 4 para el análisis estadístico. Se utilizó un título de 1:15, que anteriormente se correlacionaba con la protección contra la infección natural por rubéola, como definición de seroprotección. La seroconversión se definió como la transición de seronegativo a seropositivo o un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos por encima de los niveles antes de la vacunación.

Ensayo de proliferación de células T

Se separaron células mononucleares de sangre periférica (MNSP) de sangre completa mediante un gradiente con

Ficoll-Hypaque y se añadieron a placas de 96 pozos en concentraciones de 3×10^5 por pozo en RPMI 1640 (Gibco, Gaithersburg, MD) y 10% de suero humano normal (Sigma, St. Louis, Mo). El antígeno concentrado de rubéola K0S (Microbix Biosystems Inc. Toronto, Ontario, Canadá) preparado a partir de lisados de células Vero infectadas o un control celular no infectado se añadieron a diluciones de 1:4, 1:8 y 1:16 por triplicado. La proliferación de células T se midió añadiendo timidina tritiada (2.5 μCi por pozo) después de cinco días durante seis a 18 horas. La cantidad de radioactividad incorporada en el ADN en cada pozo se midió en un contador de centelleo beta. El índice de estimulación (IE) se calculó como la media de las cuentas por minuto (cpm) en los pozos estimulados con antígeno de rubéola divididos entre la media de las cpm de los pozos control. Un IE positivo a la rubéola no estaba estandarizado, analizamos los datos con dos puntos de corte 2.0 y 3.0 o más. Se usaron fitohemaglutinina (Difco, Detroit, Mich) y toxoide tetánico (Calbiochem, La Jolla, California) como controles positivos.

Análisis estadístico

Los índices de estimulación en pacientes individuales antes, uno y tres meses después de la vacunación se compararon usando la prueba de Friedman para medidas repetidas y prueba t. Los recíprocos de los títulos de rubéola se transformaron y se calcularon los títulos medios geométricos (TMG). Las diferencias en la prevalencia de los títulos de anticuerpos, prevacunación, uno y tres meses después de la vacunación se evaluaron mediante ANOVA y la prueba t de Student pareada. La significancia estadística se definió como $p < 0.05$.

Resultados

La evaluación de anticuerpos contra rubéola de los 20 participantes mostró que 18 (90%) tenían títulos de anticuerpos protectores, definidos como >15 UI/ml antes de la vacunación, el TMG fue de 82 (IC 95% 4-759). Dos sujetos, cuyos títulos iniciales fueron 4 UI/ml y 10 UI/ml, fueron los únicos participantes que mostraron un aumento en los títulos de anticuerpos: 28 UI/ml y 23 UI/ml al mes y 136 UI/ml y 60 UI/ml a los tres meses, respectivamente (figura 1). Estas personas tuvieron un aumento de cuatro veces del título basal tres meses después de la vacunación. Aunque los otros 18 participantes tuvieron un ligero aumento en los TMG durante el periodo de seguimiento, los TMG fueron de 80 UI/ml (IC 95% 23-770) al mes y 121 UI/ml (IC 95% 48-778) a las tres meses, respectivamente. Sin embargo, mediante el análisis ANOVA no hubo diferencias en distintos momentos después de la vacunación. La prueba t pareada no mostró diferencias entre los títulos prevacunación y posvacunación en aquéllos con títulos iniciales >15 UI/ml.

La seroconversión general fue de 20% (4/20). La seroprevalencia basal para rubéola fue de 90% (18/20) y tres meses después de la vacunación la seropositividad fue de 100% (20/20) ($p = 0.24$). En la respuesta inmune adaptativa encontramos que 55% de los participantes tuvieron respuesta inmune humoral y celular, y 45% sólo tuvo respuesta humoral, no detectamos un patrón de únicamente respuesta celular en ningún sujeto. Un adulto presentó fiebre (5%) en el día uno, los otros participantes que fueron inmunizados no mostraron otros efectos temporalmente asociados a vacunación.

Las respuestas de proliferación de células T al antígeno de rubéola fueron >3.0 en 40% o >2.0 en 75% de los participantes antes de la vacunación; con una media de IE de 3.37 ± 0.49. Observamos una respuesta de refuerzo en tres de los 12 sujetos con IE <3.0 antes de la vacunación que desarrollaron IE >3.0 un mes después de la vacunación, todos tenían anticuerpos protectores contra la rubéola antes de que se les aplicara la vacuna. Con el punto de corte en el IE de >2.0 observamos una respuesta de refuerzo en dos de las cinco personas con IE <2.0 antes de la vacunación que desarrollaron IE >2.0 un mes después de que recibieran la vacuna, sólo uno de ellos tenía anticuerpos protectores contra la rubéola antes de la vacunación. Las respuestas promedio ± EE fueron 3.63 ± 0.84 antes y 3.39 ± 0.84 uno y tres meses después de la vacunación, respectivamente (p = ns), en contraste con un IE de 8.57 ± 5.01 en los tres participantes que tuvieron una respuesta un mes después de la vacunación (figuras 2 y 3). Ocho (40%) y 10 (50%) de los participantes tenían un IE >3.0 al mes y tres meses después de la vacunación (p = ns). Trece (65%) y 14 (70%) de ellos tenían un IE >2.0 al mes y tres meses después de aplicárseles la vacuna (p = ns).

Discusión

La vacuna contra la rubéola se introdujo en el programa de inmunización de México en 1998, con una primera dosis a los 12 meses y un refuerzo a los seis años. La cobertura adecuada de vacunación en niños de uno a cuatro años se ha mantenido estable.[18]

El SRC es una causa importante de ceguera, sordera, cardiopatía congénita y retraso mental. En 2003, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) determinó eliminar la rubéola y el SRC en el continente americano. Según la propuesta, se inició un programa oficial de vigilancia del sarampión-rubéola mediante la vigilancia de todas las enfermedades exantemáticas.[19] En México se llevó a cabo una campaña de vacunación contra la rubéola para hombres y mujeres de 13 a 39 años de edad en 2004 y 2008.[20,21] Entre 2000 y 2005 sólo se informaron 14 casos de SRC en México, de los cuales, 9/14 (64%) de las madres no tenían registro de vacunación. En 2007 se notificaron 81 casos de rubéola, 33 (41%) en personas de 15 a 44 años.[22] Desde entonces y hasta diciembre de 2017 no se han reportado casos.[23] Recientemente, la OPS (2016) declaró a México "Sin rubéola y síndrome de rubéola congénita" debido a la aplicación constante, durante 15 años, de vacunación contra esta enfermedad. .

Varios estudios muestran la eficacia protectora de las vacunas en términos de respuesta de anticuerpos, la vacuna contra rubéola no es la excepción. En diferentes estudios se ha demostrado la respuesta inmune inducida por la vacuna contra la rubéola utilizando diferentes cepas, en distintas edades de vacunación, una o dos dosis de vacuna y diversas vías de administración, como la vía respiratoria (aerosol). Estos estudios reportan de 95 a 100% de seroconversión con un aumento rápido y significativo de anticuerpos después de la vacunación.[2428] Diversas investigaciones han demostrado

anticuerpos duraderos contra el virus de la rubéola después de la vacunación subcutánea, incluso con una sola dosis.[7,29] En este estudio, aunque es una muestra pequeña, 90% de los participantes mostraron niveles protectores de anticuerpos antes de la vacunación, en contraste con un reporte de 1993 con 71% de seroprevalencia en la población mexicana.[30] Un estudio llevado a cabo en Jalisco informó 94.7% de seroprevalencia a rubéola en una muestra pequeña de población adulta.[31] La falta de antecedentes de vacunación o haber padecido la enfermedad, a excepción de uno de los participantes en este estudio, sugiere que están protegidos por inmunidad natural, probablemente por una infección subclínica.

La mayoría de las personas con antecedentes de rubéola o inmunización previa tienen un aumento en los títulos de anticuerpos después de una vacunación de refuerzo si los títulos de anticuerpos contra la rubéola son indetectables o bajos, esto indica que fueron inmunológicamente estimulados por la infección o por la primera dosis de vacuna.[24,32] No se observó una respuesta humoral de refuerzo en los participantes de nuestro estudio, a excepción de la persona con bajo nivel de anticuerpos. Este patrón se puede explicar por la interferencia del alto nivel de anticuerpos de rubéola preexistentes con la respuesta de refuerzo humoral secundaria en aquellos que no se observó aumento de anticuerpos. La inmunización contra la rubéola probablemente no aumenta el título de anticuerpos contra la rubéola en quienes son seropositivos debido a la inmunidad adquirida naturalmente o a la vacunación previa y tienen títulos altos de anticuerpos.

Aunque a principios de los años setenta varios grupos demostraron que la respuesta inmune celular contra la rubéola juega un papel importante en la epidemiología de la enfermedad, los estudios sobre la respuesta inmune celular a la vacunación primaria o de refuerzo son limitados y no están bien caracterizados. En estos primeros informes, la respuesta inmune celular a la rubéola se detectó *in vivo* por ensayos de reacción de hipersensibilidad retardada[33] o *in vitro* por transformación de linfocitos,[34] inhibición de migración de macrófagos[35] y citotoxicidad.[36,37] Un estudio[38] evaluó la inducción de respuesta celular con una metodología novedosa que mide diversos marcadores de superficie en un subconjunto de células T estimuladas con un antígeno viral, sin embargo, los autores concluyeron que "el papel de la inmunidad mediada por células en la rubéola no está claro".

La inmunidad celular a la rubéola probablemente desempeña un papel importante en la prevención de la reinfección por rubéola en individuos inmunes. Nuestra evaluación de las respuestas proliferativas de las células T específicas de la rubéola al antígeno de rubéola mostró respuestas positivas antes de la vacunación en la mayoría de los participantes.

La inmunidad mediada por células aumentó después de la vacunación en tres pacientes, a pesar de que los títulos de anticuerpos contra la rubéola no mostraron una respuesta secundaria. Estas observaciones sugieren que, en los adultos, la inmunidad celular puede aumentar después de una dosis de refuerzo de la vacuna contra rubéola, incluso en presencia de altos niveles de anticuerpos específicos, a diferencia de otros autores que han encontrado una respuesta celular en ausencia de anticuerpos detectables.[39,40] Sin embargo, no está bien definido cuál es el punto de corte para considerar una respuesta inmune celular positiva, algunos trabajos consideran un índice de estimulación positivo si esto es >2, pero otros consideran un SI >3.

No se sabe si la respuesta de las células T o la respuesta de anticuerpos es más importante en la protección a largo plazo.

Los dos participantes en nuestro grupo de estudio que tenían un título bajo de anticuerpos contra la rubéola desarrollaron una respuesta humoral significativa sin una respuesta de refuerzo celular cuantificable. Se ha reportado [39,41] que el ensayo de linfoproliferación con ^{3}H-timidina puede detectar entre 33 y 75% de las respuestas celulares, la falta de respuestas celulares en las dos personas seroconvertidas podría explicarse por las limitaciones de nuestro ensayo para detectar la respuesta mediada por células.

En este estudio se detectó una respuesta inmune celular de refuerzo con títulos protectores previos en ausencia de una respuesta humoral en tres participantes y seroconversión en las dos personas seronegativas en ausencia de una respuesta celular. En el 75% de los participantes con anticuerpos protectores no se observó respuesta inmune celular o humoral. La inmunización con rubéola en adultos sanos puede desarrollar una respuesta de refuerzo humoral o celular, específicamente en aquéllos con bajos niveles de anticuerpos.

Conclusión

Los mecanismos para inducir la respuesta inmune celular y/o humoral de la vacunación contra rubéola son poco conocidos. En este estudio observamos que 55% de los adultos desarrollaron respuesta inmune tanto humoral como celular. Aunque la sensibilidad del ensayo de linfoproliferación quizá no es lo suficientemente alta como para detectar más de 75% de la respuesta celular que podría explicar la cifra de 55%, el 45% desarrolló exclusivamente una respuesta humoral. Nuestros datos sugieren una respuesta mixta, celular y humoral, contra rubéola después de la vacunación en 55% de la población, y sólo respuesta humoral en 45% de ésta.

Agradecimientos

Los autores deseamos mostrar nuestro agradecimiento a los participantes en este estudio.

Conflicto de interes

Ningún autor tiene una asociación comercial o de otro tipo que pueda suponer un conflicto de intereses. Los autores declararon que no existe ningún conflicto de interés con respecto a la publicación de este documento.

Este trabajo se realizó con un apoyo financiero del Centro Internacional Fogarty y la Oficina de Investigación sobre la Salud de la Mujer de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (TW006193) PI Rosa María Wong Chew.

El presente estudio se llevó a cabo en la Unidad de Investigación en Medicina Experimental, División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM, Hospital General de México, Dr. Balmis 148, Colonia Doctores, C.P. 06726, Ciudad de México.

Referencias

1. Banatvala, J.E. y Brown, D.W., "Rubella", *Lancet,* 2004, 363 (9415): 1127-1137.
2. Cutts, F.T., Robertson, S.E., Díaz-Ortega, J.L. y Samuel, R., "Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, Part 1: Burden of disease from CRS, *Bulletin of the World Health Organization,* 1997, 75 (1): 55-68.
3. Mendis, L., "Susceptibility to rubella virus among Sri Lankan women", *The Ceylan Medical Journal,* 1989, 34 (2): 73-75.
4. Lee, J.Y. y Bowden, D.S., "Rubella virus replication and links to teratogenicity", *Clinical Microbiology Reviews,* 2000, 13 (4): 571-587.
5. Salisbury, D.M. y Savingkh, A.L., "Rubella and congenital rubella syndrome in developing countries", EPI Global Advisory Group Meeting, Antalya, Turquía, 1991.
6. Robertson, S.E., Featherstone, D.A., Gacic-Dobo, M. y Hersh, B.S., "Rubella and congenital rubella syndrome: global update", *Revista Panamericana de Salud Pública,* 2003, 14 (5): 306-315.
7. O'Shea, S., Woodward, S., Best, J.M., Banatvala, J.E., Holzel, H. y Dudgeon, J.A., "Rubella vaccination: persistence of antibodies for 10-21 years", *Lancet,* 1988, 2 (8616): 909.
8. Reef, S.E., Frey, T.K., Theall, K., Abernathy, E., Burnett, C.L., Icenogle, J. *et al.,* "The changing epidemiology of rubella in the 1990s: on the verge of elimination and new challenges for control and prevention", *JAMA,* 2002, 287 (4): 464-472.
9. Spika, J.S., Wassilak, S., Pebody, R., Lipskaya, G., Deshevoi, S., Guris, D. *et al.,* "Measles and rubella in the World Health Organization European region: diversity creates challenges", *The Journal of Infectious Diseases,* 2003, 187 Suppl 1: S191-197.
10. World Health Organization, disponible en: http://apps.who.int/gho/data/view.main.1520_57.
11. National for C Clinical Laboratory Standards, en NCCLS document 1/LAB-T, vol. 12, Villanova PA, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1992, pp. 1-3.
12. Skendzel, L.P., "Rubella immunity. Defining the level of protective antibody", *American Journal of Clinical Pathology,* 1996, 106 (2): 170-174.
13. Steele, R.W., Hensen, S.A., Vincent, M.M., Fuccillo, D.A. y Bellanti, J.A., "Development of specific cellular and humoral immune responses in children immunized with live rubella virus vaccine", *The Journal of Infectious Diseases,* 1974, 130 (5): 449-453.
14. Vesikari, T. y Buimovici-Klein, E., "Lymphocyte responses to rubella antigen and phytohemagglutinin after administration of the RA 27/3 strain of live attenuated rubella vaccine", *Infection and Immunity,* 1975, 11 (4): 748-753.
15. Lalla, M., Vesikari, T. y Virolainen, M., "Lymphoblast proliferation and humoral antibody response after rubella vaccination", *Clin Exp Immunol,* 1973, 15 (2): 193-202.
16. Mitchell, L.A., Ho, M.K., Rogers, J.E., Tingle, A.J., Marusyk, R.G., Weber, J.M. *et al.,* "Rubella reimmunization: comparative analysis of the immunoglobulin G response to rubella virus vaccine in previously seronegative and seropositive individuals", *Journal of Clinical Microbiology,* 1996, 34 (9): 2210-2218.
17. Rossier, E., Phipps, P.H., Polley, J.R. y Webb, T., "Absence of cell-mediated immunity to rubella virus 5 years after rubella vaccination", *Canadian Medical Association Journal,* 1977, 116 (5): 481-484.
18. Díaz-Ortega, J.L., Meneses-Reyes, C.D. y Palacios-Martínez, M., "Incidencia y patrones de transmisión de rubéola en México", *Salud Pública Mex,* 2007, 49 (5): 337-344.
19. Kim, A.J. y Roses, P.M., "Elimination of rubella and congenital rubella sindrome in the Americas: another opportunity to address inequalities in health", *Pan Am J Public Health,* 2004, 15: 145-146.
20. Consejo Nacional de Vacunación, *Manual de procedimientos técnicos de vacunación,* actualización 2003, Secretaría de Salud, México.
21. Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, para prevención y control de enfermedades, aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano, *Diario Oficial de la Federación,* México, 2001.
22. CENAVECE, Anuarios estadísticos DGAE, Sistema especial EPV, 2007.
23. Direccion General de Epidedmiología, *Anuario de Morbilidad Nacional,* 2017, disponible en: www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/morbilidad_nacional.html. Consultado: febrero de 2018.
24. Tischer, A. y Gerike, E., "Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella", *Vaccine,* 2000, 18 (14): 1382-1392.
25. Johnson, C.E., Kumar, M.L., Whitwell, J.K., Staehle, B.O., Rome, L.P., Dinakar, C. *et al.,* "Antibody persistence after primary measles-mumps-rubella vaccine and response to a second dose given at four to six *vs.* eleven to thirteen years", *The Pediatric Infectious Disease Journal,* 1996, 15 (8): 687-692.
26. Schwarzer, S., Reibel, S., Lang, A.B., Struck, M.M., Finkel, B., Gerike, E. e*t al.,* "Safety and characterization of the immune response engendered by two combined measles, mumps and rubella vaccines", *Vaccine,* 1998, 16 (2-3): 298-304.
27. Schuster, V., Otto, W., Maurer, L., Tcherepnine, P., Pfletschinger, U., Kindler, K. *et al.,* "Immunogenicity and safety assessments after one and two doses of a refrigerator-stable tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children during the second year of life", *The Pediatric infectious Disease Journal,* 2008, 27 (8): 724-730.
28. Fernández de Castro, B.J., Rincón Gallardo, H., Álvarez y Muñoz, M.T., Partida Sánchez, L.A.E. y Santos, J.I., "Evaluation of immunogenicity and side effects of triple viral vaccine (MMR) in adults, given by two routes: subcutaneous and respiratory (aerosol)", *Vaccine,* 2005, 23: 1079-1084.
29. Hillary, I.B. y Griffith, A.H., "Persistence of rubella antibodies 15 years after subcutaneous administration of Wistar 27/3 strain live attenuated rubella virus vaccine", *Vaccine,* 1984, 2 (4): 274-276.
30. Macías-Hernández, A.E., Ponce de León, S., Muñoz-Barrett, J.M., López-Jiménez, F., Cano-Castro, A., Vera-Pena, A. *et al.,* "The seroepidemiology of rubella in

a female population of reproductive age in Leon, Guanajuato", *Salud Pública de México,* 1993, 35 (4): 339-344.

31. Villaseñor-Sierra, A., Santos-Preciado, J.I., Álvarez-Muñoz, M.T., Rivas-García, M.E., Martínez-Sandoval, F. y Falcón-Franco, M.A., "Antibody development and frequency of events temporarily associated with measles and rubella vaccines among university health personnel in Jalisco", *Gac Med Mex,* 2005, 141 (6): 455-459.
32. Sepúlveda-Amor, J., Valdespino-Gómez, J.L., García-García, M.L., Bennett, J., Islas-Romero, R., Echániz-Avilés, G. *et al.,* "A randomized trial demonstrating successful boosting responses following simultaneous aerosols of measles and rubella (MR) vaccines in school age children", *Vaccine,* 2002, 20 (21-22): 2790-2795.
33. Kauffman, C.A., Phair, J.P., Linnemann, C.C., Jr. y Schiff, G.M., "Cell-mediated immunity in humans during viral infection. I. Effect of rubella on dermal hypersensitivity, phytohemagglutinin response, and T lymphocyte numbers", *Infection and Immunity,* 1974, 10 (1): 212-215.
34. Morag, A., Morag, B., Bernstein, J.M., Beutner, K. y Ogra, P.L., *"In vitro* correlates of cell-mediated immunity in human tonsils after natural or induced rubella virus infection", *The Journal of Infectious Diseases,* 1975, 131 (4): 409-416.
35. Honeyman, M.C., Forrest, J.M. y Dorman, D.C., "Cell-mediated immune response following natural rubella and rubella vaccination", *Clinical and Experimental Immunology,* 1974, 17 (4): 665-671.
36. Kanra, G.Y. y Vesikari, T., "Cytotoxic activity against rubella-infected cells in the supernatants of human lymphocyte cultures stimulated by rubella virus", *Clin Exp Immunol,* 1975, 19 (1): 17-32.
37. Vesikari, T., Kanra, G.Y., Buimovici-Klein, E., y Cooper, L.Z., "Cell-mediated immunity in rubella assayed by cytotoxicity of supernatants from rubella virus-stimulated human lymphocyte cultures", *Clin Exp Immunol,* 1975, 19 (1): 33-43.
38. Toyoda, M,, Ihara, T., Nakano, T., Ito, M. y Kamiya, H., "Expression of interleukin-2 receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with rubella virus antigen, compared with humoral immunity in rubella vaccinees", *Vaccine,* 1999, 17 (15-16): 2051-2058.
39. Heigl, Z., Wasserman, J. y Forsgren, M., *"In vitro* lymphocyte reactivity to rubella antigen following vaccination", *Scandinavian Journal of Infectious Diseases,* 1980, 12 (1): 13-20.
40. Tingle, A.J., Chantler, J.K., Kettyls, G.D., Larke, R.P. y Schulzer, M., "Failed rubella immunization in adults: association with immunologic and virological abnormalities", *The Journal of Infectious Diseases,* 1985, 151 (2): 330-336.
41. Mitchell, L.A., Tingle, A.J., Decarie, D. y Shukin, R., "Identification of rubella virus T-cell epitopes recognized in anamnestic response to RA 27/3 vaccine: associations with boost in neutralizing antibody titer", *Vaccine,* 1999, 17 (19): 2356-2365.

ENF INF MICROBIOL 2018 38 (3): 78-80

Ramírez Sandoval, María de Lourdes Patricia*
Roldán Vences, Alejandro**
Varela Ramírez, Maribel Adriana**
Osnaya Medrano, Adbell Román**

Características epidemiológicas de pacientes con VIH-SIDA atendidos en un hospital del sur de la Ciudad de México durante 2011 a 2016

Epidemiological characteristics of HIV-AIDS patients, attended in a hospital of the South of Mexico City during 2011 to 2016

Fecha de aceptación: junio 2018

Resumen

Presentamos un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal y unicéntrico a partir de la base de datos del Servicio de Infectología de los pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA y muerte por SIDA, del 1 de septiembre de 2015 al 30 de julio de 2016. Se tienen en seguimiento 151 casos de VIH-SIDA, con mayor proporción de casos en hombres para todos los estadios, el mecanismo probable de transmisión fue 100% sexual, con mayor proporción en homosexuales (90%). La edad promedio en pacientes del sexo masculino fue 37 años, y para el sexo femenino, 40 años. De acuerdo con el estadio clínico, 81% de los casos correspondió a la clasificación C3. Durante el ingreso, en promedio tuvieron 80 CD4, y una cuenta viral promedio de 82 mil copias. En el periodo de estudio hubo tres muertes, con una letalidad de 0.02%, que predominó en el sexo masculino. Las infecciones oportunistas diagnosticadas fueron neumonía por neumocistosis, meningoencefalitis por *Criptococcus neoformans, Toxoplasma gondii* y *Mycobacterium tuberculosis*, síndrome de desgaste y candidiasis esofágica, entre otras.
Palabras clave: *síndrome de inmunodeficiencia adquirida, prevalencia, tendencia, morbilidad, mortalidad.*

Abstract

Descriptive, retrospective, cross-sectional, unicentric study based on the database of the Infectology Service of patients diagnosed with HIV-AIDS and death from AIDS, from September 1, 2015 to July 30, 2016. Follow-up 151 cases of HIV-AIDS, with a higher proportion of cases in men for all stages, the probable mechanism of transmission was 100% sexual, with a higher proportion in homosexuals 90%. The average age of people living with HIV-AIDS for males was 37 years, and for females 40 years. According to WHO, the C3 classification predominated with 81% of the cases. By number of cases presented per year, the years 2011 to 2015 presented 93.4% of the total. All admitted with an attack on average CD4 immunity of 80, and an average viral count of 82 000 copies. The mortality recorded was three AIDS deaths, with an AIDS mortality rate of 0.02%, predominantly male. Opportunistic infections due to the stage in which they were diagnosed were pneumonia by pneumocystisis, meningoencephalitis by *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii* and *Mycobacterium tuberculosis*, wear syndrome and esophageal candidiasis, among others.
Keywords: *acquired immunodeficiency syndrome, prevalence, trend, morbidity, mortality.*

Introducción

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se considera una patología de alto costo, porque genera un fuerte impacto económico en las finanzas del sistema general de salud en nuestro país. Asimismo, causa un efecto dramático en la calidad de vida del paciente y su familia, con importantes repercusiones laborales. De acuerdo con un informe de ONUSIDA de 2016, se estimó que, en todo el mundo, 35 millones de personas vivían con el VIH, con 2.1 millones de nuevas infecciones; en 2013, en América Latina se reportaron 1.6 millones de personas con VIH, 75% de las cuales estaban concentradas en Brasil, México, Colombia, Venezuela y Argentina, con predominio en hombres (60%).[1-5]

* Servicio de Infectología
** Servicio de Medicina Interna
Hospital General de Zona 32 Dr. Mario Madrazo Navarro, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

Correspondencia: Dra. Ma. de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval
Hospital General de Zona 32 "*Dr. Mario Madrazo Navarro*", Calzada del Hueso s/n, Col. Prados Coyoacán, Ciudad de México.
Dirección electrónica: lourpaty@yahoo.com.mx

En México, en el segundo trimestre de 2015 se había notificado un total de 176 730 casos de SIDA, con 10 536 casos nuevos reportados en 2013, 9 573 en 2014 y 3 805 en el segundo trimestre de 2015. De éstos, 81% fueron hombres y 19% mujeres, con una relación aproximada de 4:1, y la cifra de jóvenes de 15 a 29 años fue de 33.5%. Se estima que en la actualidad más de 225 mil personas de todas las edades viven con VIH, la prevalencia por VIH en población adulta de 15 a 49 años es de 0.38%, y que la tasa de mortalidad fue de 4.2/100 000 habitantes en 2012.[1-7]

De acuerdo con la tipología de ONUSIDA, México tiene una epidemia concentrada que afecta principalmente a hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, usuarios de drogas inyectadas, hombres y mujeres que practican del sexo comercial, personas transgénero, transexuales y travestis.[1,4,8-10]

Se ha calculado que 50% de las personas infectadas con el VIH no lo saben durante un periodo largo de su evolución, y en un alto porcentaje el diagnóstico se establece al momento de la atención por alguna infección oportunista.[2,9,11-13]

En la actualidad el tratamiento antirretroviral (TAR) ha demostrado ser eficaz y seguro, sin embargo no se ha logrado eliminar el virus, por lo que lo deseable es prevenir la propagación del VIH. Todavía son necesarios esfuerzos de prevención primaria y pesquisas intencionadas, sobre todo en las personas de ambos sexos entre 15 y 60 años y, en particular, en los grupos de alto riesgo.

Una de las principales acciones y retos de la lucha contra el VIH-SIDA se centra en la necesidad de promover la prueba voluntaria, por sus grandes ventajas para la población; por una parte, quienes resulten positivos podrán iniciar tratamientos antirretrovirales, y en el caso del resultado negativo, permitirá a la persona ser más consciente de la necesidad de tener comportamientos sexuales seguros.[3,14]

Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal y unicéntrico de ámbito local, de una serie de pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA que llevan su seguimiento mensual en el Servicio de Infectologia del HGZ32 IMSS, atendidos en el periodo del 1 de septiembre de 2015 al 30 de julio de 2016. Se realizó una hoja de captación de datos epidemiológicos. Se analizó la información en un paquete en SPSS versión 11.0. Las variables se analizaron mediante estadística descriptiva.

Resultados

Se tiene en seguimiento a 151 pacientes. La mayoría de ellos pertenece al sexo masculino con 136 casos (90%), con una relación hombre-mujer de 9:1. La tendencia de casos en hombres es ascendente y en mujeres se mantiene constante. La edad promedio para el sexo masculino fue de 37 años (rango de 19 a 84 años) y en el sexo femenino de 40 años (rango 25 a 54 años).

De acuerdo con el estadio clínico durante el ingreso, 121 casos (81%) se etiquetaron en clasificación C3, de los cuales 108 (72%) son del sexo masculino (cuadro 1).

Según el año de diagnóstico, el mayor número de pacientes fueron atendidos entre 2011 a 2015, 91 casos (67.2), con predominio del sexo masculino: 85 casos (93.4%) (cuadro 2).

Cuadro 1
Estadio clínico durante el ingreso de 151 pacientes atendidos en un HGZ

Clasificación OMS	Hombres	%	Mujeres	%
A1	3	2	1	7
A2	4	3	0	0
A3	1	1	0	0
B1	0	0	0	0
B2	9	7	0	0
B3	10	7	0	0
C1	0	0	0	0
C2	1	1	1	7
C3	108	79	13	86
Total	136	90	15	10

Fuente: Archivo clínico del HGZ 32 IMSS.

Cuadro 2
Quinquenio en el que se realizó el diagnóstico de infeccion por VIH-SIDA

Años	Hombres	%	Mujeres	%
1975-1980	1	1	0	0
1981-1985	0	0	0	0
1986-1990	2	1	0	0
1991-1995	6	3	0	0
1996-2000	9	7	1	7
2001-2005	7	5	5	33
2006-2010	25	19	3	20
2011-2015	85	62	6	40
2016	1	1	0	0
Total	136	90	15	10

Fuente: Archivo clínico del HGZ 32 IMSS.

El mecanismo probable de transmisión fue 100% sexual: heterosexuales 4%, homosexuales 90% y bisexuales 6%. Al revisar el comportamiento de estos tres mecanismos de transmisión se observa que entre los homosexuales y los

bisexuales se presenta una tendencia a aumentar, al contrario de los heterosexuales, cuya cifra ha sido oscilante. No se encontraron otros mecanismos probables de transmisión, por ejemplo, accidente laboral, usuarios de drogas intravenosas, o por transfusión.

Al momento del diagnóstico, de acuerdo con la carga viral los pacientes tuvieron en promedio 82 mil copias (rango de 23 520 a 120 000 copias) y niveles de CD4 promedio de 80 (rango de 20 a 180).

Alrededor de 70% de los pacientes fueron hospitalizados por infecciones oportunistas, y como parte de su estudio se diagnosticó infección por VIH-SIDA.

Discusión

De los 151 casos en seguimiento en este Hospital General, 90% correspondió al sexo masculino, con predominio en gente joven (promedio de 37 años), probablemente relacionado con vida sexual activa.

Cuando ingresaron al hospital, un porcentaje alto de los pacientes no tenían establecido o no sospechaban el diagnóstico. Por el estadio avanzado de la enfermedad, fueron hospitalizados a causa de enfermedades oportunistas, mismas que orientaron para establecer el diagnóstico, a semejanza de lo que ha sido descrito en diversos documentos.[2,9,11-13] Fue evidente el importante deterioro inmunológico durante su ingreso. En nuestro estudio, la población concentrada tiene una prevalencia en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (90%), bisexuales (6%) y heterosexuales (4%). No encontramos casos por mecanismo probable de trasmisión materna infantil, accidente laboral, usuarios de drogas intravenosas ni transfusiones.

En el periodo estudiado se presentaron tres muertes por SIDA: un caso en 2014 y dos en 2015, con una letalidad por SIDA de .01%.

Desafortunadamente, a pesar de la información existente y de la amplia difusión respecto de esta enfermedad, el número de casos nuevos sigue apareciendo. En virtud de que muchos pacientes acuden en forma tardía de la enfermedad, el riesgo de transmisión entre las parejas es muy alto y esto no permite conocer la prevalencia real del VIH-SIDA y su comportamiento en nuestro medio.

Se requiere aumentar la pesquisa con pruebas rápidas en los centros de primer, segundo y tercer niveles de atención para detectar los casos oportunamente, y así implementar acciones de control y tratamiento adecuadas.

En el sector salud se busca garantizar el suministro de tratamientos antirretrovirales para mejorar la calidad de los servicios de atención, con el fin de retardar o evitar la evolución de la enfermedad e impedir muertes prematuras. Sin embargo, se necesita una gran participación del paciente para lograr una adherencia adecuada al tratamiento y mantener al paciente con VIH-SIDA con cargas virales indetectables.

También es necesario fortalecer las estrategias de información acerca de los mecanismos de transmisión VIH-SIDA, así como mejorar el fomento de una cultura de protección de la salud. Se debe continuar incentivando el uso del condón entre la población adolescente y en las personas sexualmente activas, independientemente de la edad, extremar su uso con parejas desconocidas o en relaciones eventuales y cuando se tiene relaciones con parejas múltiples.

Referencias

1. Guías de Práctica Clínica, Tratamiento antirretroviral para adultos con infección VIH, 2017: 9-11.
2. SS/Censida, Informe nacional de avances en la respuesta al VIH y SIDA, Secretaría de Salud, México, 2014.
3. "La epidemiología del VIH y el SIDA en México", disponible en: www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiollgia/L_E_V_S, pdf.
4. "Panorama de la respuesta nacional al VIH, México, 2015, disponible en: www.censida.salud.gob.mx/descargas/dia.
5. Programa Conjunto de Naciones Unidad VIH-SIDA-ONUSIDA, Informe sobre la epidemia mundial de SIDA, ONUSIDA, Ginebra, 2012.
6. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, Informe sobre desarrollo humano, Nueva York, PNUD, 2005.
7. Organización Panamericana de la Salud, Vigilancia de la infección por el VIH basada en la notificación de casos: recomendaciones para mejorar y fortalecer los sistemas de vigilancia del VIH, Washington, OPS, 2012.
8. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (EU), Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age, Atlanta, CDC, 1994.
9. World Health Organization G., "Workshop on AIDS in Africa", 1986.
10. World Health Organization G., "Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)WHO/CDC case definition for surveillance Weekly Epidemiological Record", 1986, 7 de marzo (10).
11. Programa Conjunto de Naciones Unidas VIH-SIDA-ONUSIDA, Orientaciones terminológicas de ONUSIDA, ONUSIDA, Ginebra, 2011.
12. Organización Panamericana de la Salud, Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños, Washington, OPS, 2009.
13. Organización Panamericana de la Salud, "Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación", en OPS, Programa contra la infección por el VIH/SIDA, Washington, OPS, 2009.
14. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (EU), "Información básica sobre el SIDA, Atlanta, CDC, 2014, disponible en: http://www.cdc.gov/hiv/spanish/topics/basic/index.htm.

Hernández Martínez, Alejandro*
Roldán Tabares, Mabel Dahiana*
Herrera Almanza, Laura*
Martínez Sánchez, Lina María*

Anemia hemolítica asociada a fármacos antimicrobianos

Hemolytic anemia associated with antimicrobial drugs

Fecha de aceptación: mayo 2018

Resumen

La anemia hemolítica es un efecto secundario, poco frecuente y fatal, que se puede producir por el consumo de medicamentos que causan la inmunización contra éstos y/o los glóbulos rojos. Hay más de 130 fármacos implicados, entre los que sobresalen los antibióticos, con mayor frecuencia las cefalosporinas.
Se puede manifestar con los signos y síntomas típicos de la anemia, e incluso es posible que se llegue a comprometer el estado mental. El tiempo de inicio de los síntomas varía si con anterioridad el paciente se ha expuesto al fármaco. Al tratarse de una entidad potencialmente fatal, el medicamento debe suspenderse de inmediato.
Su diagnóstico representa un reto, por lo que se debe realizar un análisis estructurado que comprenda los posibles fármacos implicados, el orden cronológico de los mismos, el cuadro clínico desarrollado por el paciente y los hallazgos de laboratorio, generalmente deben ser compatibles con una anemia normocítica normocrómica con presencia de hemoglobinuria, hiperreticulocitosis, hiperbilirrubinemia o disminución de la haptoglobina. Otros estudios que pueden ser útiles son la prueba de la antiglobulina (Coombs) y la detección de anticuerpos antifármacos. No obstante, el resultado negativo de estas pruebas no excluye el diagnóstico.
Palabras clave: *anemia, anemia hemolítica, agentes antimicrobianos, efectos secundarios.*

Abstract

Hemolytic anemia is a rare and fatal side effect that can be generated by the administration of drugs that cause immunization against this and/or red blood cells. There are more than 130 drugs involved, among which antibiotics stand out, most often cephalosporins. Being a potential fatal entity, the drug should be immediately discontinued.
It can manifest with the signs and symptoms typical of anemia and can even compromise the mental state. The time of onset of symptoms varies if the patient has been previously exposed to the drug.
Its diagnosis represents a challenge, for this a structured analysis must be carried out that includes the possible drugs involved, the chronological order of the same, the clinical picture developed by the patient and the laboratory findings, generally, must be compatible with a normochromic normocytic anemia, with presence of hemoglobinuria, hyper-reticulocytosis, hyper-bilirubinemia or decreased haptoglobin. Other tests that may be useful are the antiglobulin test (Coombs) and the detection of antidrug antibodies; however, the negativity of these tests does not exclude the diagnosis.
Keywords: *anemia, hemolytic anemia, antimicrobial agents, side effects.*

Introducción

El consumo de medicamentos puede generar diversos efectos secundarios, incluida la anemia hemolítica, efecto adverso grave que produce la inmunización contra el medicamento y/o los glóbulos rojos.[1] Es un evento poco común, con una incidencia de aproximadamente un caso por millón de habitantes por año.[2] Puede alcanzar una mortalidad del 23 al 40%, por ello, cuando se sospecha este evento es de vital importancia suspender de inmediato el fármaco.[3-5]

La lista de medicamentos que pueden asociarse con la hemólisis es larga, pero la responsabilidad real sólo se ha establecido para unas 30 clases diferentes de fármacos, que actualmente conforman una lista de alrededor de 130

* Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana.
Correspondencia: Dr. Alejandro Hernández Martínez
Correo: alejandro.hernandez@upb.edu.co
Universidad Pontificia Bolivariana. Calle 78 B, núm. 72 a 109, Medellín, Colombia
Teléfono: +57(4) 4488388

de éstos.[3,6] Entre los medicamentos asociados con esta reacción adversa se encuentran los antimicrobianos, en especial los antibióticos, de los cuales los más comúnmente implicados son las cefalosporinas.[2,3]

Su diagnóstico es un reto debido a que puede generar cuadros clínicos muy heterogéneos que varían entre un paciente totalmente asintomático a un paciente con alteración del estado mental.[7] El tiempo de inicio de los síntomas puede variar de una persona a otra, y se ve modificado si el paciente ha tenido o no exposición previa a dicho fármaco.[8] Por ello se hace imprescindible que ante la sospecha de esta patología se realice un análisis estructurado que comprenda los posibles fármacos implicados, el orden cronológico de los mismos, del cuadro clínico desarrollado por el paciente y los hallazgos en estudios de laboratorio. Generalmente produce anemia normocítica normocrómica con presencia de hemoglobinuria, hiperreticulocitosis, hiperbilirrubinemia o disminución de la haptoglobina.[9,10]

Otros estudios que ayudan en esta tarea son la prueba de Coombs, también llamada prueba de la antiglobulina, y la detección de anticuerpos antifármacos;[11] sin embargo, para su confirmación se pueden llegar a requerir pruebas moleculares y de laboratorio más especializadas. No obstante, el resultado negativo de estas pruebas no excluye el diagnóstico.[12]

Epidemiología

La incidencia de la anemia hemolítica inmune asociada al uso de fármacos es de aproximadamente uno a dos casos por millón al año;[12-14] es posible que esté subdiagnosticada a pesar de que tiene altas tasas de letalidad.[5,15] En lo que se refiere a fármacos, la anemia hemolítica inmune se ha asociado en 30% de los casos a medicamentos antiinfecciosos, seguido por 22 y 20% a medicinas musculoesqueléticas y cardiovasculares, respectivamente.[16]

De acuerdo con los reportado en la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia de las agencias médicas italianas), 1.74% de las reacciones adversas a medicamentos reportadas entre 2001 y 2013 corresponden a anemias inducidas por fármacos.[17]

Aunque hasta 2014 medicamentos como la levofloxacina o la ceftazidima contaban con muy pocos reportes en la literatura, los autores insisten en que esta reacción es poco considerada. A causa de la falta de sospecha, la anemia hemolítica inmune asociada al uso de fármacos raramente se identifica y reporta.[18,19]

Fisiopatología

La hemólisis y la anemia hemolítica se pueden clasificar de varias maneras que son muy útiles a la hora de la evaluación y el manejo del paciente.[20]

La hemólisis puede estar causada por una propiedad intrínseca del glóbulo rojo, por ejemplo un defecto de la membrana, que lo hace más susceptible a la misma, en la mayoría de los casos los defectos intrínsecos se heredan, mientras que la hemólisis extrínseca es adquirida y provocada por un factor externo, como un anticuerpo.[21] Cuando es inducida por medicamentos se considera una forma extrínseca, sin embargo, en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), la hemólisis se debe a un defecto intrínseco en el glóbulo rojo, pero la exposición al medicamento puede aumentarla drásticamente.[22]

De acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos pueden agruparse de manera general en dos grandes grupos: anemia hemolítica por medicamentos inmune y no inmune.[9] La anemia hemolítica por medicamentos no inmune se produce cuando los glóbulos rojos susceptibles al estrés encuentran fármacos como la primaquina y la nitrofurantoína que causan daño oxidativo, ya sea por sí mismos o a través de metabolitos o debido a un metabolismo que produce radicales libres de oxígeno (ROS).[23] En el mundo, aproximadamente 400 millones de personas presentan deficiencia de G6PD, enzima capaz de reducir el nicotinamida adenina dinucleótido (NADP) a nicotinamida adenina dinucleótido reducida (NADPH), proceso indispensable para proteger a los glóbulos rojos del daño oxidativo de estos radicales.[24] La deficiencia de esta enzima y la consecuente acumulación de ROS alteran la superficie celular, haciendo que los macrófagos reconozcan estas células como anormales, dando lugar a la producción de una hemólisis extravascular.[9,23]

Por otro lado, la anemia hemolítica inmune se clasifica en la escala de reacciones de hipersensibilidad de Gell y Coombs como tipo II, es decir, una reacción citotóxica dependiente de anticuerpos, mediada por inmunoglobulina (Ig) G o M, o por activación del complemento.[9] Actualmente se proponen tres posibles hipótesis que explican la anemia hemolítica por medicamentos de este tipo, sin embrago, éstos aún no están bien descritos debido al complejo funcionamiento del sistema inmune.[25]

La mayoría de los medicamentos por sí solos son moléculas no inmunogénicas debido a su bajo peso molecular (<100 000 daltons), sin embargo, su unión a macromoléculas como proteínas transportadoras o de membrana les confieren la capacidad de generar anticuerpos contra el mismo medicamento o contra el complejo proteína-medicamento, comúnmente a este mecanismo se le llama hapteno y el medicamento prototipo es la penicilina, ya que hace referencia al tamaño de la molécula y su capacidad de generar anticuerpos.[1,26]

El mecanismo autoinmune aún no está bien descrito, a pesar de esto, la hipótesis plantea que el medicamento o alguno de sus metabolitos interactúa de manera directa con el sistema inmune, provocando la síntesis de anticuerpos dirigidos contra la membrana del glóbulo rojo.[13] El mecanismo íntimo por el que el fármaco y este sistema se relacionan todavía se desconoce.[26]

Recientemente fue descrito el mecanismo neoantigénico a través del cual algunos medicamentos parecen ser capaces de modificar la membrana de los hematíes, provocando que las proteínas se adhieran de forma no inmunológica a la membrana y formando un antígeno nuevo, contra el cual se generan autoanticuerpos de tipo IgG o IgM, que actúan mediando la activación del complemento, por lo que dosis altas del medicamento pueden provocar hemólisis intensas y significativas.[13] Los medicamentos típicos que cumplen con este mecanismo son la quinina y la rifampicina.[13]

Etiología

El primer ejemplo de anemia hemolítica inmune relacionada con la ingesta de un medicamento se describió en 1954 con un antimicrobiano, la fuadina, un fármaco antiesquistosomal.[27]

Sin embargo, durante los últimos 40 años la cantidad de medicamentos implicados en el desarrollo de anemia hemolítica ha ido aumentando hasta más de 130, y con ellos el número de antimicrobianos que la provocan.[3] Hay varios estudios que reportan la incidencia de ciertos medicamentos que causan anemia hemolítica, no obstante, estos datos no sólo han cambiado drásticamente durante las últimas décadas, sino que se ha encontrado que varían entre países.[28] Como ejemplo, durante la segunda mitad del siglo pasado, la penicilina era la principal responsable de los casos de anemia hemolítica por medicamentos.[29] Actualmente, las cefalosporinas de segunda y tercera generación son los fármacos implicados en la gran mayoría de los casos.[30] Sumado a esto, en una serie de casos de anemia hemolítica inducida por medicamentos realizada hace poco tiempo, se observaron proporciones significativamente más altas en el desarrollo de anemia hemolítica con antibióticos betalactámicos, cotrimoxazol y ciprofloxacina.[31] De la misma manera, uno de los últimos reportes de los Servicios de Sangre de la Cruz Roja de Estados Unidos enumeró el cefotetán, la ceftriaxona, la piperacilina y los inhibidores de betalactamasa (en ese orden) como los medicamentos más implicados en el desarrollo de anemia hemolítica desde 1999, incluso han descrito casos con el uso de rifampicina y trimetoprim-sulfametoxazol.[29]

Actualmente los estudios notifican los antimicrobianos como los medicamentos más asociados a la anemia hemolítica, que representan hasta 76% de los casos.[20,28-30] Muchos de estos fármacos han sido implicados en el desarrollo de anemia hemolítica[30-35] (cuadro 1).

Cuadro 1
Antimicrobianos asociados al desarrollo de anemia hemolítica

Antimicrobianos	
Penicilina	Trimetoprim/sulfametoxazol
Amoxicilina	Cloranfenicol
Piperacilina	Eritromicina
Ampicilina	Estreptomicina
Cefazolina	Rifampicina
Cefotaxime	Isoniacida
Cefoxitin	Ciprofloxacina
Ceftazidime	Levofloxacina
Ceftriaxona	Ciprofloxacina
Cefuroxime	Quinidina
Cefalexina	Quinina
Cefalotina	Teicoplanina
Tetraciclina	Temafloxacina
Pirimetamina	Anfotericina B
Nitrofurantoina	

Manifestaciones clínicas

La anemia hemolítica asociada a fármacos presenta cuadros clínicos muy heterogéneos, los cuales generalmente inician entre siete y 14 días luego de la primera exposición a la terapia antimicrobiana.[36] Si el paciente ya se había expuesto a dicho fármaco, la aparición de síntomas ocurre rápidamente, es decir, en menos de 24 horas luego de haber consumido el medicamento.[9,10] Estos anticuerpos pueden persistir durante semanas, incluso meses, después de suspenderlo.[1]

Debido a que se trata de un proceso agudo, comúnmente los pacientes desarrollan signos y síntomas de anemia como fatiga, astenia, taquicardia, palidez, disnea, fiebre, escalofríos, dolor torácico y lumbar; sin embargo, no todos los pacientes presentan síntomas, además la intensidad de los mismos varía según la edad del paciente y el fármaco.[3,7,10]

Existen otras manifestaciones clínicas que pueden orientar al examinador a considerar anemia hemolítica, como la aparición de ictericia, orina de color oscuro, fiebre, vómito, diarrea, dolor abdominal y compromiso del estado mental.[7]

Diagnóstico

El diagnóstico de esta complicación es difícil debido a la similitud que puede presentar con anemias hemolíticas de otras etiologías, por esto es de vital importancia que se haga una historia clínica completa y un cauteloso examen clínico e interrogatorio, en el cual se indaguen antecedentes personales y familiares de enfermedades autoinmunes, cambios en el color de la orina o las heces, trauma, sangrado reciente, fiebre, viajes en el último mes, presencia de infección e iniciación de alguna nueva terapia farmacológica.[7]

Para llegar al diagnóstico se debe tener en cuenta que la anemia hemolítica se caracteriza porque es una anemia normocítica normocrómica, regenerativa, y se asocia con al menos dos de los siguientes criterios:

- Manifestaciones clínicas sugestivas
- Hemoglobinuria
- Hiperreticulocitosis, hiperbilirrubinemia o disminución de la haptoglobina.[10]

Fisiológicamente, el eritrocito se destruye y libera al torrente sanguíneo la hemoglobina, ésta se une a la haptoglobina y la hemopexina formando un complejo que después va al hígado, en donde se conjuga con la bilirrubina, y luego es excretada.[7] En la anemia hemolítica el proceso de destrucción de glóbulos rojos es mucho mayor, por tanto, se satura este sistema de excreción de hemoglobina y ésta se acumula en sangre y orina originando hemoglobinemia y hemoglobinuria.[7] Por ello en las pruebas de laboratorio se va a presentar un aumento de bilirrubina indirecta, de lactato deshidrogenasa y bajos niveles de haptoglobina.[7] Adicionalmente, la médula ósea intenta compensar aumentando la producción de glóbulos rojos, por lo cual empieza a liberar reticulocitos de manera significativa, por ello el paciente presenta una reticulocitosis.[7]

Otros estudios de gran utilidad para el diagnóstico de esta entidad son la prueba de Coombs, también llamada prueba de la antiglobulina directa, y pruebas de detección de anticuerpos antifármacos, sin embargo, el resultado negativo de estas pruebas no excluye el diagnóstico de anemia

hemolítica.[11] Esto se debe a que no todos los fármacos o sus metabolitos inducen la síntesis de anticuerpos contra ellos, adicionalmente, el fármaco puede iniciar la destrucción del glóbulo rojo al unirse a los anticuerpos de dicha célula.[11] Un ejemplo claro de esta situación son las cefalosporinas, las cuales pueden unirse a la membrana eritrocitaria y captar IgG del plasma de forma inespecífica.[11]

No existe una manera para diferenciar con toda certeza la anemia hemolítica autoinmune inducida por fármacos, de la forma primaria.[11] Por otra parte, tanto el paciente como el clínico sólo sospechan la presencia de esta patología cuando el enfermo está consumiendo medicamentos nuevos, dejando a un lado los que ya ha utilizado por largos periodos y han sido bien tolerados.[1]

Biología molecular y genética de la anemia hemolítica por antibióticos

La anemia hemolítica por antibióticos ocurre a través de la unión de anticuerpos dependientes de drogas a los glóbulos rojos, por absorción de proteínas no inmunológicas en la superficie del eritrocito o mediante la inducción de un autoanticuerpo independiente del fármaco.[37-39] Este mecanismo se ha utilizado *in vitro* para identificar casos de anemia hemolítica por antibióticos, exponiendo glóbulos rojos sin tratar el medicamento desencadenante y el plasma del paciente.[14] Debido a la poca frecuencia de este efecto adverso, se suelen necesitar pruebas serológicas de laboratorio especializadas para confirmar el diagnóstico.[40]

Las principales cefalosporinas de segunda y tercera generación que pueden ocasionar anemia hemolítica son el cefotetán y la ceftriaxona.[15,40] En el caso de la ceftriaxona, es una complicación rara pero potencialmente mortal, secundaria a la formación de anticuerpos a través del complejo inmune que causa hemólisis intravascular.[5] Esta hemólisis se hace evidente por la hemoglobinuria secundaria a la fuerte activación del complemento con los anticuerpos dependientes del fármaco que se unen de acuerdo con el tipo de inmunocomplejo.[41]

Si un anticuerpo dependiente de fármaco se une a un antígeno del grupo sanguíneo sensible a proteasa, su reactividad será destruida al pretratar glóbulos rojos con una enzima proteasa.[37]

Se ha descrito la presencia de IgG y fracción C3d del complemento en pacientes con anemia hemolítica por antibióticos tratados con ceftazidima con hemólisis intravascular asociada.[19] Igualmente puede encontrarse presente la fracción C3c del complemento asociado a la activación de este sistema.[41] En el caso de las penicilinas, como la oxacilina y la piperacilina, los anticuerpos suelen ser de tipo IgG y generan una hemólisis extravascular moderada.[10]

Se ha reportado la presencia de anticuerpos anticeftriaxona hasta en 68% de los pacientes con sospecha clínica de anemia hemolítica por este antibiótico.[40] Estos anticuerpos son principalmente de tipo IgM, lo que puede asociarse con una mayor severidad cuando esta cefalosporina induce la reacción.[3] En un paciente con anemia hemolítica por ceftriaxona se encontraron anticuerpos anti-E y anti-C asociados al Rh, los cuales aparecieron luego de la ingesta del fármaco y se mantuvieron hasta ocho meses después.[14]

La anemia de células falciformes puede predisponer a la anemia hemolítica por ceftriaxona debido a la forma anormal que tienen los glóbulos rojos, además de la exposición recurrente al antibiótico.[5] En pacientes pediátricos con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y anemia de células falciformes se ha reportado una prevalencia de anticuerpos anticefriaxona en 12.5%.[16]

De manera similar, se ha informado cierta asociación de la fibrosis quística con la anemia hemolítica por piperacilina, donde hasta 63% de los pacientes con hallazgos clínicos y serológicos de anemia hemolítica por este fármaco tenían antecedente de fibrosis quística.[3] La presencia de IgG y la fracción C3 del complemento también se ha descrito en estos casos.[42]

Los mecanismos y factores de riesgo para desarrollar anemia hemolítica por antibióticos no están claramente definidos, y es difícil predecir qué pacientes desarrollarán anticuerpos con reacciones hemolíticas graves, por lo que establecer el momento de la inmunización primaria a estos agentes es complicado.[39] Cierto componente genético podría estar asociado, González-Aldaco y colaboradores reportaron en población mexicana una alta prevalencia de polimorfismos del gen de la inosina trifosfatasa (ITPA) relacionados con un alto riesgo de anemia hemolítica asociada a rivabirina.[43]

Referencias

1. Salama, A., "Drug-induced immune hemolytic anemia", *Expert Opin Drug Saf,* 2009, 8 (1): 73-79.
2. Yong, J., Frost, F., Nazareth, D. y Walshaw, M., "Case report: haemolytic anaemia with ceftazidime use in a patient with cystic fibrosis", *F1000Res,* 2018, 7: 475.
3. Mayer, B., Bartolmäs, T., Yürek, S. y Salama, A., "Variability of findings in drug-induced immune haemolytic anaemia: experience over 20 years in a single centre", *Transfus Med Hemother,* 2015, 42 (5): 333-339.
4. Tasch, J. y González-Zayaz, P., "Ceftriaxone-induced hemolytic anemia in a Jehovah's witness", *Am J Case Rep,* 2017, 18: 431-435.
5. Neuman, G., Boodhan, S., Wurman, I., Koren, G., Bitnun, A., Kirby-Allen, M. *et al.,* "Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia", *Ann Pharmacother,* 2014, 48 (12): 1594-1604.
6. Wautier, J.L. y Rouger, P., "Drug-induced hemolytic anemia", *Transfus Clin Biol,* 2001, 8 (4): 377-380.
7. Robertson, J.J., Brem, E. y Koyfman, A., "The acute hemolytic anemias: the importance of emergency diagnosis and management", *J Emerg Med,* 2017, 53 (2): 202-211.
8. Sarkar, R.S., Philip, J., Mallhi, R.S. y Jain, N., "Drug-induced immune hemolytic anemia (Direct Antiglobulin Test positive)", *Med J Armed Forces India,* 2013, 69 (2): 190-192.
9. Renard, D. y Rosselet, A., "Drug-induced hemolytic anemia: pharmacological aspects", *Transfus Clin Biol,* 2017, 24 (3): 110-114.

10. Bollotte, A., Vial, T., Bricca, P., Bernard, C., Broussolle, C. y Sève, P., "Drug-induced immune hemolytic anemia: a retrospective study of 10 cases", *Rev Med Interne,* 2014, 35 (12): 779-789.
11. Michel, M., "Anemias hemolíticas autoinmunitarias e intravasculares", en Goldman-Cecil, *Tratado de medicina interna,* 25ª ed., Elservier, Madrid, 2017, pp. 1073-1080.
12. Betensky, M., Witmer, C., Fisher, M.J., Nance, S., Weiss, M.J. y Sesok-Pizzini, D.A., "Immune hemolytic anemia with drug-induced antibodies to carboplatin and vincristine in a pediatric patient with an optic pathway glioma", *Transfusion,* 2014, 54 (11): 2901-2905.
13. Arndt, P.A., Leger, R.M. y Garratty, G., "Serologic characteristics of ceftriaxone antibodies in 25 patients with drug-induced immune hemolytic anemia", *Transfusion,* 2012, 52 (3): 602-612.
14. Pecker, L.H., Timsar, A., Pary, P.P., Denomme, G.A., Criss, V.R., Luban, N.L. *et al.,* "Unusual serological findings associated with ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia in a child with disseminated low-grade glioma", *Pediatr Blood Cancer,* 2016, 63 (10): 1852-1855.
15. Tasch, J. y González-Zayaz, P., "Ceftriaxone-induced hemolytic anemia in a Jehovah's witness", *Am J Case Rep,* 2017, 18: 431-435.
16. Northrop, M.S. y Agarwal, H.S., "Ceftriaxone-induced hemolytic anemia: case report and review of literature", *J Pediatr Hematol Oncol,* 2015, 37 (1): e63-e66.
17. Carnovale, C., Brusadelli, T., Casini, M.L., Renda, F., Ruggieri, S., Pimpinella, G. *et al.,* "Drug-induced anaemia: a decade review of reporting to the Italian pharmacovigilance data-base", *Int J Clin Pharm,* 2015, 37 (1): 23-26.
18. Sukhal, S. y Gupta, S., "Drug-induced immune haemolytic anaemia caused by levofloxacin", *Singapore Medical Journal,* 2014, 55 (8): e136-e138.
19. Chen, F. y Zhan, Z., "Severe drug-induced immune haemolytic anaemia due to ceftazidime", *Blood Transfusion,* 2014, 12 (3): 435-437.
20. Johnson, S.T., Fueger, J.T. y Gottschall, J.L., "One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia: a new paradigm", *Transfusion,* 2007, 47 (4): 697-702.
21. Schrier, S.L., "Hemolytic anemia due to drugs and toxins", en Mentzer, W.C. (ed.), *UpToDate,* Waltham, MA, 2017.
22. Harris, J.W., "Studies on the mechanism of a drug-induced hemolytic anemia", *J Lab Clin Med,* 1956, 47 (5): 760-775.
23. Bubp, J., Jen, M. y Matuszewski, K., "Caring for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient patients: implications for pharmacy", *P T,* 2015, 40 (9): 572-574.
24. Nkhoma, E.T., Poole, C., Vannappagari, V., Hall, S.A. y Beutler, E., "The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis", *Blood Cells Mol Dis,* 2009, 42 (3): 267-278.
25. Wu, Y.Y. y Snyder, E.L., "Transfusion reactions", en Hoffman, R., Benz, E.J. y Shattil, S.J. (eds.), *Hematology: basic principles and practice,* 4ª ed., Filadelfia, Elsevier, 2005, pp. 2515-2526.
26. Rodrigo, E., Morado, M., Viejo, A. y Hernández Navarro, F., "Anemias hemolíticas adquiridas", *Medicine,* 2008, 10 (20): 1334-1343.
27. Harris, J.W., "Studies on the mechanism of a drug-induced hemolytic anemia", *J Lab Clin Med,* 1956, 47 (5): 760-775.
28. Garratty, G., "Immune hemolytic anemia caused by drugs", *Expert Opin Drug Saf,* 2012, 11 (4): 635-642.
29. Garratty, G., "Drug-induced immune hemolytic anemia", *Hematology Am Soc Hematol Educ Program,* 2009: 73-79.
30. Pierce, A. y Nester, T., "Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology consultation on drug-induced hemolytic anemia", *Am J Clin Pathol,* 2011, 136 (1): 7-12.
31. Garbe, E., Andersohn, F., Bronder, E., Klimpel, A., Thomae, M., Schrezenmeier, H. *et al.,* "Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study", *Br J Haematol,* 2011, 154 (5): 644-653.
32. Linnik, Y.A., Tsui, E.W., Martin, I.W., Szczepiorkowski, Z.M., Denomme, G.A., Gottschall, J.L. *et al.,* "The first reported case of concurrent trimethoprim-sulfamethoxazole-induced immune hemolytic anemia and thrombocytopenia", *Transfusion,* 2017, 57 (12): 2937-2941.
33. Bandara, M., Seder, D.B., Garratty, G., Leger, R.M. y Zuckerman, J.B., "Piperacillin-induced immune hemolytic anemia in an adult with cystic fibrosis", *Case Rep Med,* 2010, 2010: 161454.
34. Leaf, D.E., Langer, N.B., Markowski, M., Garratty, G. y Diuguid, D.L., "A severe case of cefoxitin-induced immune hemolytic anemia", *Acta Haematol,* 2010, 124 (4): 197-199.
35. Seltsam, A. y Salama, A., "Ceftriaxone-induced immune haemolysis: two case reports and a concise review of the literature", *Intensive Care Med,* 2000, 26 (9): 1390-1394.
36. Sarkar, R.S., Philip, J., Mallhi, R.S. y Jain, N., "Drug-induced immune hemolytic anemia (Direct Antiglobulin Test positive)", *Med J Armed Forces India,* 2013, 69 (2): 190-192.
37. Gniadek, T.J., Arndt, P.A., Leger, R.M., Zydowicz, D., Cheng, E.Y. y Zantek, N.D., "Drug-induced immune hemolytic anemia associated with anti-vancomycin complicated by a paraben antibody", *Transfusion,* 2018, 58 (1):181-188.
38. Frieder, J., Mouabbi, J.A., Zein, R. y Hadid, T., "Autoimmune hemolytic anemia associated with trimethoprim-sulfamethoxazole use", *Am J Health Syst Pharm,* 2017, 74 (12): 894-897.
39. Betensky, M., Witmer, C., Fisher, M.J., Nance, S., Weiss, M.J. y Sesok-Pizzini, D.A., "Immune hemolytic anemia with drug-induced antibodies to carboplatin and vincristine in a pediatric patient with an optic pathway glioma", *Transfusion,* 2014, 54 (11): 2901-2905.
40. Vehapoğlu, A., Göknar, N., Tuna, R. y Çakır, F.B., "Ceftriaxone-induced hemolytic anemia in a child successfully managed with intravenous immunoglobulin", *Turk J Pediatr,* 2016, 58 (2): 216-219.
41. De Wilde, M., Speeckaert, M., Callens, R. y Van Biesen, W., Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia as a life-threatening complication of antibiotic treatment of 'chronic Lyme disease'", *Acta Clin Belg,* 2017, 72 (2): 133-137.
42. Kerkhoff, A.D., Patrick, L., Cornett, P., Kleinhenz, M.E. y Brondfield, S., "Severe piperacillin-tazobactam-induced hemolysis in a cystic fibrosis patient", *Clin Case Rep,* 2017, 5 (12): 2059-2061.
43. González-Aldaco, K., Rebello, Pinho, J.O., Panduro, A., Martínez-López, E., Gleyzer, K. *et al.,* "High prevalence of ITPA alleles associated with ribavirin-induced hemolytic anemia among Mexican population", *Ann Hepatol,* 2017, 16 (2): 221-229.

ENF INF MICROBIOL 2018 38 (3): 86-92

Pinilla Bermúdez, Gladys**
Esteban Muñoz, Julián***
Navarrete Ospina, Jeannette*
Muñoz Molina, Liliana Constanza*
Lindarte Celis, Daniela Alejandra*
Molano Aponte, Jeimmy Alexandra*
Montes Castillo, Jessica María*

Herramientas para el análisis de mecanismos de resistencia de *Candida albicans*

Candida albicans resistence mechanisms, tools for its analysis

Fecha de aceptación: mayo 2018

Resumen

Candida albicans es una levadura comensal que forma parte de la microbiota humana, pero que en pacientes inmunosuprimidos puede causar infecciones cutáneas, subcutáneas y sistémicas. Tiene la capacidad de formar una biopelícula, mediante la producción de polisacáridos extracelulares que le permite adherirse a prácticamente cualquier tipo de superficie, vivir en comunidades y evadir la acción del sistema inmunológico, aumentando considerablemente su resistencia a moléculas antimicrobianas en comparación con microorganismos en estado libre o planctónico. El fluconazol y la anfotericina B son los principales medicamentos usados contra la infección causada por este microorganismo; sin embargo, la resistencia a estos antifúngicos y otros azoles constituye un problema clínicamente importante.
En esta revisión se destaca la proteómica como una herramienta alternativa para el análisis de los mecanismos de resistencia de *C. albicans.*
Palabras clave: Candida albicans*, mecanismos de resistencia, proteómica.*

Abstract

Candida albicans is a commensal yeast of the human microbiota, but that in immunosuppressed patients can cause localized and systemic infections. It has the ability to form a biofilm, through the production of extracellular polysaccharides that allow it to adhere to virtually any type of surface, live in communities and evade the action of the immune system. This capacity increases its resistance to antimicrobial molecules compared to microorganisms in free or planktonic state. Fluconazole and amphotericin B are the main drugs used against the infection caused by this microorganism; however, resistance to these antifungals and other azoles is a growing problem.
In this review, proteomics is highlighted as an alternative tool for the analysis of *C. albicans* resistance mechanisms.
Keywords: Candida albicans*, resistance mechanisms, proteomics.*

Introducción

Candida es una levadura que se encuentra en el ser humano como flora normal en la piel y las mucosas, que a su vez tiene la capacidad de ser patógena debido a la presencia de factores predisponentes que le permiten la diseminación de ésta en el hospedero. Las infecciones causadas por esta levadura pueden ser asintomáticas y estar localizadas en áreas principalmente como boca, conducto gastrointestinal y vagina.[1]

La alta incidencia de micosis causadas por *Candida* spp. hace necesario el diagnóstico precoz para realizar un tratamiento oportuno, ya que este hongo ha generado mecanismos de resistencia frente a los fármacos comunes en el tratamiento terapéutico de candidiasis. Teniendo en cuenta que dicha resistencia se ha relacionado con la formación de biopelícula, la cual se considera un factor de persistencia de la infección, se están desarrollando alternativas terapéuticas que buscan inhibir su formación.[1]

Actualmente, las especies de *Candida* se encuentran entre los principales responsables de micosis oportunistas. De éstas, la mayor parte de infecciones fúngicas son producidas por *Candida albicans* (más de 50%). Entre las diversas infecciones, en la actualidad la candidiasis vulvovaginal representa un problema de salud pública por su

* Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Colombia.
** Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Colombia.

Correspondencia: Dra. Gladys Pinilla Bermúdez
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca. Calle 28 núm. 5B-02, Bogotá, Colombia.
Dirección electrónica: gpinillab@unicolmayor.edu.co
Teléfono: 2418800, ext. 281

recurrencia, frecuencia y difícil tratamiento. Esto último posiblemente esté ligado a la producción de biopelícula, pues es su crecimiento adherida a superficie lo que le confiere esencialmente la mayor resistencia a los tratamientos como polienos, azoles y equinocandinas. Por ello es imperativo contar con una identificación pronta y precisa, no sólo para dar un tratamiento efectivo sino para prevenir la aparición de cepas resistentes a fármacos.[2]

Se ha encontrado que al menos siete especies causan patología, por lo que es importante la identificación y determinación de la especie, ya que la terapéutica puede ser diferente debido a que es posible que cada especie presente distintos mecanismos de resistencia a los antimicóticos de uso común.[3]

La candidiasis vulvovaginal (CVV) es un problema actual de salud en el mundo, que afecta a todos los estratos sociales. Los mecanismos patogénicos de esta infección no son totalmente conocidos, pero el estado de crecimiento de *Candida* adherida a una superficie juega un papel importante.[4]

En diversos estudios se destaca que muchas bacterias y hongos se encuentran predominantemente como comunidades adheridas a la superficie, referidas como biopelículas. La formación de biopelícula se ve a menudo como una parte de su viabilidad, en la cual las células adquieren componentes fenotípicos que son distintos de sus homólogos planctónicos, por lo que la formación de biopelícula es crítica para numerosas interacciones que afectan la salud humana, y que dentro de estas interacciones se expresan una variedad de proteínas específicas que contribuyen en su formación y desarrollo.[4,5]

Candidiasis

La candidiasis es una infección micótica producida por levaduras del género *Candida,* que va desde infección superficial, cutánea y mucocutánea, hasta una infección de tipo sistémica. Se encuentra clasificada dentro de las micosis oportunistas, pues este microorganismo sólo resulta patológico en pacientes inmunocomprometidos, lo que les impide evitar el proceso de invasión.

En todo el mundo, la candidiasis presenta una incidencia y prevalencia alta, siendo la cuarta causa principal de infección del torrente sanguíneo a nivel nosocomial.[6,7] Estos casos son producidos por al menos 17 especies diferentes de *Candida;* entre las más importantes encontramos *C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis* y *C. krusei*. *Candida albicans* es la especie que se presenta con mayor frecuencia (40.3%), el resto corresponde a especies no *albicans*. *C. albicans* es la especie preponderante en las infecciones de mucosas (60-80%), especialmente en pacientes con irrupción en la barrera mucosa o cutánea, defectos en el número o función de los neutrófilos, disfunciones metabólicas o pacientes en edades extremas (recién nacidos, lactantes y adultos mayores).[5,6,8,9] *Candida albicans* es la especie predominante que se aísla de infecciones causadas por el uso de dispositivos médicos (cuadro 1).[10]

La vulvovaginitis por *Cándida* es responsable de un tercio de todos los casos presentados en mujeres en edad reproductiva; al menos 70% de ellas refiere haber tenido esta patología en algún momento de su vida, y alrededor de 8% de las mujeres presentaron infección recurrente producida con mayor frecuencia por *C. albicans* (al menos 90% de los casos).[11] La candidiasis vulvovaginal se presenta con un cuadro de incomodidad, irritación, ardor y prurito en la zona vulvovaginal. La mayor parte de las pacientes ignoran los síntomas hasta que el cuadro se autorresuelve, se tratan con terapéuticas alternativas o sin receta médica. En el examen clínico se puede encontrar eritema vulvar y vaginal, escoriaciones, secreción adherente blanca espesa e hinchazón, algunas pacientes tendrán poca o ninguna secreción. Para definir la etiología, es necesario realizar estudios complementarios que incluyen pruebas de humedad, prueba de olor y pH.[8]

Cuadro 1
Infecciones comunes asociadas a *Cándida albicans* que ocurren a través del uso de dispositivos médicos colonizados por una biopelícula o diseminados por la misma

Infecciones causadas por biopelícula de *Candida albicans*	
Aislada de dispositivos médicos	Infección diseminada a partir de biopelícula
Dentadura postiza	Infección en oído
Lentes de contacto	Placa dental
Tubos endotraqueales	Infección en piel
Catéter vascular central y periférico	Infección en pulmón
Catéter urinario	Septicemia
Stent cardiaco, marcapasos, válvula cardiaca	Infecciones vaginales por levaduras
Prótesis de cadera, implante ortopédico	Infección de una herida

Mecanismos patogénicos y de resistencia

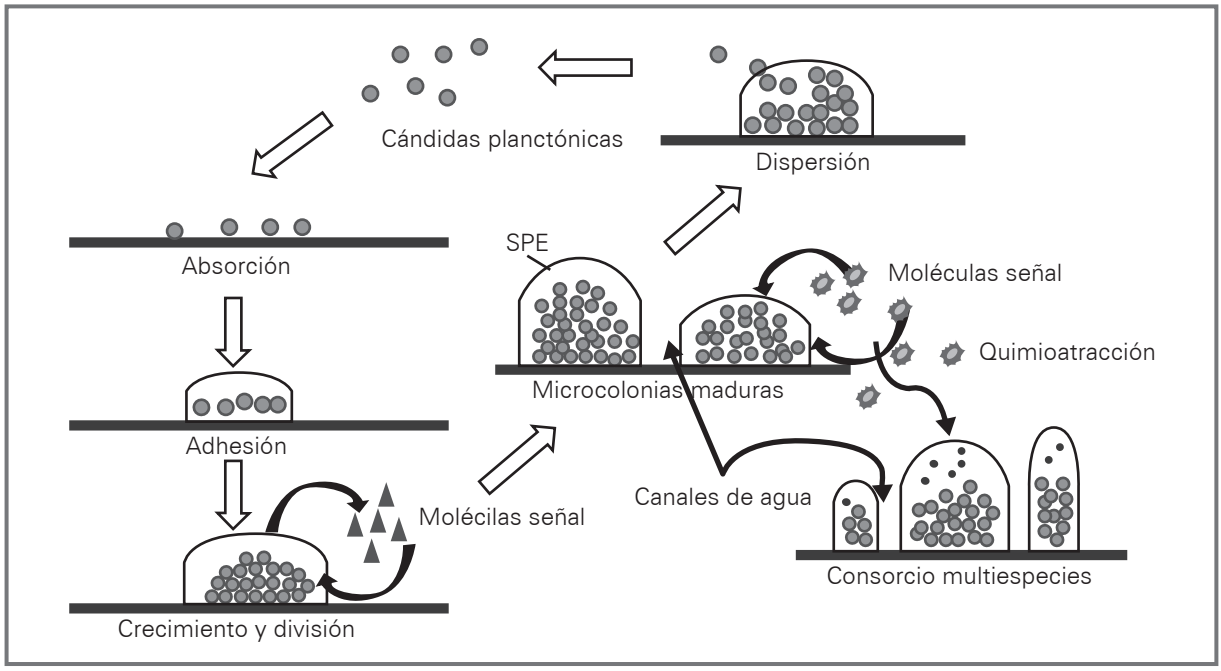
Las micosis oportunistas causadas por *Candida albicans* se deben a sus factores de patogenicidad y virulencia. Esta levadura contiene en su pared celular manano (50 a 70%), quitina (20%), proteínas (3-6%), lípidos y carbohidratos (1-5%), los cuales son importantes en los procesos de adherencia al epitelio antes de invadirlo.[12-15] Tiene la capacidad de obtener ácidos carboxílicos de cadena corta, producto del metabolismo de los azúcares, logrando un ambiente ácido óptimo para su crecimiento.

Candida albicans presenta una mayor capacidad de adherencia y penetración en relación con las otras especies de *Candida*, que se facilita por la transformación de levadura a micelio,[16] lo que remarca la patogenicidad de este microorganismo al tener la habilidad para cambiar su morfología entre levaduras, hifas y pseudohifas.[17] Este agente es capaz de invadir tejidos y evadir la fagocitosis, por lo cual demuestra los diversos elementos de virulencia que se manifiestan en infecciones en tejidos profundos. Entre éstos se encuentran proteínas, esterasas, proteasas aspárticas secretoras, la capacidad de adherencia a las superficies de las células del hospedero, la producción de tubo germinativo y fosfolipasas.[18-22] La fosfolipasa constituye un componente antigénico principal, cuya producción se asocia con una glicoproteína que se encuentra en la pared celular. Al ser una enzima capaz de catalizar la hidrólisis de fosfolípidos, el mayor componente de las membranas celulares, se facilita su penetración a la célula.[23-25]

Entre sus mecanismos de resistencia el más estudiado y de mayor relevancia es la formación de biopelícula, la que se da en tres etapas básicas, de adhesión, crecimiento y maduración: *1)* unión y colonización de células de levadura a una superficie, *2)* crecimiento y proliferación de células de levadura para permitir la formación de una capa basal de células de anclaje, y *3)* crecimiento de pseudohifas e hifas extensas concomitantes con la producción de material de matriz extracelular.[26,27]

Se sabe que estructuralmente la biopelícula está constituida por tres componentes: la masa de células, la cual puede estar formada por una sola especie o por múltiples especies microbiológicas, los espacios intercelulares o canales, y la matriz extracelular que lo rodea compuesta por una mezcla de exopolisacáridos, proteínas, ácidos nucleicos y otras sustancias[28] (figura 1). La biopelícula es un mecanismo de resistencia intrínseca por la alta densidad de células dentro de ésta, los efectos de la matriz propios de la biopelícula, por la disminución de la tasa de crecimiento y limitación de nutrientes, la expresión de genes de resistencia, particularmente aquellos que codifican bombas de eflujo, y por la presencia de células "persister".

Figura 1
El ciclo de biopelícula. Proceso de formación de la biopelícula y su dispersión



De los aproximadamente 1 850 genes que presenta *C. albicans,* según García y colaboradores, 325 regulan para la formación y mantenimiento de la biopelícula. De éstos, 317 genes son expresados independientemente de la formación de hifa y 86 dependen del desarrollo micelial.[29] Diversos estudios destacan que la morfogénesis de la hifa es necesaria para la formación de biopelícula, desde el contacto con la superficie celular comienza una regulación positiva de varios genes biosintéticos. Por ejemplo, existe una red transcripcional que controla el desarrollo de la biopelícula (Efg1, Tec1, Bcr1, Brg1 Ndt80, y Rob1), que son reguladores positivos principales de la transición de levadura a hifa. Cada uno de

éstos son necesarios para el desarrollo de biopelículas en modelos *in vitro* e *in vivo.*[30] Durante el desarrollo de la matriz del biofilm de *Candida* también se conoce que la proteasa S-aspartil se ha relacionado con el número de genes SAP en especies patógenas de *Candida.* Las proteinasas fúngicas pueden ayudar a evadir las defensas del huésped a través de la degradación directa de las moléculas asociadas con una enzima lisosomal intracelular y la activación del sistema del complemento.[30-32]

Una herramienta de análisis para evidenciar los mecanismos patogénicos de *Candida albicans* es a través del uso de la técnica de gene editing CRISPR-Cas9, la cual se puede observar en estudios recientes realizados con la finalidad de editar de forma precisa puntos específicos en el genoma de *Candida,* lo cual ha permitido dilucidar los distintos mecanismos genéticos que rigen la formación de la biopelícula y las fases que se requieren para llegar a ella.[33,34]

El tratamiento de la candidemia se ha basado principalmente en antifúngicos que ahora incluyen tres clases principales de medicamentos: *1)* azoles, los cuales se dividen en triazoles (fluconazol, voriconazol, itraconazol) e imidazol (miconazol, clotrimazol), *2)* equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) y *3)* polienos (anfotericina B desoxicolato [AMB-d], anfotericina B liposomal [L-AMB], complejo lipídico anfotericina B [ABLC] y dispersión coloidal de anfotericina B [ABCD]) y nistatina.[1,22] Sin embargo, actualmente nuevas alternativas terapéuticas como los péptidos antimicrobianos y las nanopartículas muestran resultados promisorios en ensayos clínicos.[35, 36]

Una de las razones principales por las que *C. albicans* presenta resistencia a los azoles es por la presencia de genes (MDR, CDR1, CDR2) codificantes para bombas de flujo de azoles; por otro lado, *C. albicans* tiene una organización particular en los lípidos asociados a la membrana. En una biopelícula precoz hay una mayor expresión de genes codificantes para ergosterol (ERG25 ERG6 y ERG16), lo que la hace más susceptible a los antimicóticos; a medida que la biopelícula madura, estos genes disminuyen y se elevan drásticamente los genes codificantes para bombas de flujo. De esta forma, un enriquecimiento o redistribución de esteroles en membranas de biopelícula explica su resistencia a los agentes antifúngicos derivados de azoles.[37,38] La resistencia a las equinocandinas se asocia con mutaciones en los genes FKS (FKS1, FKS2 y FKS3) en *C. albicans* y especies relacionadas;[21] la resistencia frente a los polienos como anfotericina B se relaciona con la matriz extracelular de la biopelícula, debido a la gran cantidad de proteínas y carbohidratos que la componen.[22]

Análisis convencionales

Pruebas microbiológicas

Las pruebas microbiológicas en principio se utilizan para el diagnóstico. Usualmente se realiza un pretratamiento de las muestras cuyo objetivo es aumentar la probabilidad de observación y aislamiento de hongos mediante procedimientos como la centrifugación, que permite concentrar el hongo presente en dicha muestra, la lisis mediante centrifugación también favorece la liberación de los microorganismos intracelulares en los hemocultivos en caso de la candidiasis sistémica, y la maceración en el caso de biopsias.[39])

Las pruebas de rutina son las siguientes:

a. **Examen directo:** con KOH o empleando tinciones (Gram, Wright, Giemsa o blanco de calcoflour) en el microscopio se observan blastoconidias redondas, ovaladas o alargadas de 4-8 mm, unigemantes o multigemantes, de pared delgada con pseudohifas o hifas, a excepción de C. glabrata que sólo produce blastoconidias.[39]
b. **Histopatología**: mediante el estudio de biopsias en las cuales se emplean tinciones como hematoxilina-eosina, plata metenamina de Gomori (Grocott-Gomori methenamine-silver stain, GMS) y ácido periódico-Schiff (PAS), que permiten diferenciar entre colonización e invasión.[39,40]
c. **Cultivo:** para observar el crecimiento del hongo se requiere de medios rutinarios para micología, como el agar Sabouraud, y en medios utilizados para bacterias (agar sangre, agar chocolate y caldos como el BHI). También están disponibles comercialmente medios cromógenos diferenciales, como el CHROMagar Candida® (Francia, Becton Dickinson) y Fungiscreen 4HTM (BioRad), los cuales permiten detectar infecciones causadas por varias especies de Candida que se deben usualmente incubar a 36 °C por un periodo de siete días. Igualmente están los medios específicos para C. albicans, CandiSelect® (Sanofi Diagnostic Pasteur, Francia), Fluoroplate® (Merck, Alemania), Murex CA 50® Diagnostic (Estados Unidos) y Albicans ID® (BioMerieux, Francia).[37,41]
Las especies de este hongo crecen entre 48 y 72 horas, pero los cultivos se deben observar hasta por dos semanas. Las colonias son cremosas de color blanco o crema, brillantes o ligeramente opacas, de lisas a rugosas. Pueden observarse los filamentos que penetran en el agar.

Proteómica

La proteómica como nueva etapa de la investigación biológica busca determinar las propiedades funcionales y estructurales de las proteínas. Se han utilizado sistemas de espectrometría de masa (MALDI-TOF) para la identificación de *Candida* con una identificación acertiva hasta de 91%, utilizando menos de 30 min. Este sistema MALDI-TOF tiene una tasa de éxito de 100% para la identificación de aislamientos de *Candida,* frente al 92% utilizando métodos bioquímicos (VITEK 2 y API C AUX).[42,43]

La disponibilidad de métodos específicos de diagnóstico para la detección e identificación de una candidemia depende del marco clínico. Para los hospitales pequeños que no atienden a pacientes trasplantados ni tratan a muchos pacientes hematológicos o inmunodeficientes, el requerimiento mínimo sugerido es la capacidad de evaluar la micromorfología de las colonias, complementada con la búsqueda de las principales especies de *Candida* utilizando el medio CHROMagar Candida, alguna prueba comercializada o un método simple para realizar las pruebas bioquímicas.[43] En los hospitales de tercer nivel, además de la micromorfología

y del CHROMagar Candida, se recomienda la identificación mediante sistemas comerciales manuales (API 20C, API 32C), sistemas comerciales automatizados (VITEK 2) o métodos moleculares. Se debe considerar el uso de métodos moleculares para la identificación de patógenos emergentes cuando las herramientas convencionales brinden una identificación inconsistente y cuando se debe identificar un brote de infecciones fúngicas.[44,45]

En cuanto al análisis de las proteínas implicadas en la producción del biofilm, se han utilizado 2D-PAGE con geles teñidos por medio de sondas SYPRO leídas por medio de un generador de análisis fluorescente (como BioRad, BioSafe, Coomasie y Densitometer), y finalmente MALDI-TOF/MS usando Applied Biosystems Voyager-DE STR, comparando posteriormente los resultados obtenidos con las bases de datos del Stanford Genome Technology Center.[43,45]

Con el creciente reconocimiento del papel de la biopelícula en la resistencia a los antifúngicos usados comúnmente en el tratamiento para la candidiasis, es necesario conocer los mecanismos por los cuales *Candida* forma la biopelícula. Usando herramientas proteómicas es posible dilucidar de mejor manera las proteínas de mayor importancia, como las proteínas de superficie, de las cuales alrededor de 70 son significativas en el crecimiento planctónico y en la formación de la biopelícula. Adicionalmente se han caracterizado ocho proteínas involucradas en el crecimiento y la formación de la biopelícula, seis reguladas positivamente y dos de forma negativa comparado con el crecimiento planctónico. Entre estas proteínas hay preponderancia de enzimas glucolíticas, con niveles más altos de expresión de la enolasa, alcohol deshidrogenasa y piruvato descarboxilasa encontradas en los extractos de biopelícula. Por esta razón, la biopelícula de *C. albicans* puede ser más resistente al alcohol y es posible que llegue a acumular etanol usando este mecanismo para defenderse de otros microorganismos a nivel competitivo, puesto que otros pueden no ser resistentes a altas concentraciones de alcohol. Adicionalmente, se conoce que durante el crecimiento planctónico *C. albicans* empieza a secretar las proteínas de la biopelícula, lo cual sugiere que la formación de la biopelícula comienza a darse incluso durante el crecimiento planctónico. Actualmente se conocen 34 proteínas secretadas desde la biopelícula y durante el crecimiento planctónico, por lo cual se ratifica la importancia de esta herramienta para el análisis de los mecanismos de resistencia de este microorganismo.[46]

Otros avances diagnósticos

La prueba ELISA se ha utilizado para la detección de un antígeno de 65kDa producido por *C. albicans, C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. La PCR para la detección de ácidos nucleicos ha brindado un método alternativo más rápido y más preciso que el hemocultivo para la detección de especies de *Candida* en las muestras de sangre. La PCR es una técnica con múltiples aplicaciones en el estudio de este agente infeccioso.[47-49]

La hibridación *in situ* fluorescente de ácido nucleico peptídico, o PNA-FISH, es un novedoso método molecular que ayuda a la rápida identificación de las especies clínicamente más relevantes de *Candida*. Después de hacer una tinción de Gram para comprobar la presencia de Candida, se pueden estudiar las preparaciones con PNA-FISH: se observará una fluorescencia que es específica para determinadas especies de *Candida.* A pesar de que es una prueba útil, la necesidad de emplear microscopía fluorescente, además del costo de los reactivos, limita el uso de este ensayo en los laboratorios clínicos en América Latina.[50-53]

La tinción fluorescente específica (FISH) de muestras de tejido basadas en inmunoquímica y marcadores genéticos se considera uno de los métodos más confiables para el diagnóstico de infección por *Candida.* La FISH es una técnica que utiliza sondas de oligonucleótidos fluorescentes que se unen específicamente a genes presentes en el genoma de la célula.[54]

Referencias

1. Moriyama, B., Gordon, L.A., McCarthy, M. *et al.,* "NIH emerging drugs and vaccines for candidemia", *Public Access,* 2015, 57 (12): 718-733.
2. Buitrón, R., Bonifaz, A., Amancio, O. *et al.,* "Correlation between clinical characteristics and mycological tests in the vulvovaginitis by Candida", *Ginecol Obstet Mex,* 2007, 75 (2): 68-72.
3. Ramage, G., Saville, S.P., Thomas, D.P. y López-Ribot, J.L., *"Candida* biofilms: an update", *Eukaryot Cell,* 2005, 4 (4): 633-638.
4. Nobile, C.J. y Mitchell, A.P., "Genetics and genomics of *Candida albicans* biofilm formation", *Cell Microbiol,* 2006, 8 (9): 1382-1391.
5. Mújica, M., Finquelievich, J., Jewtuchowicz, V. *et al.,* "Prevalencia de *Candida albicans* y *Candida* no *albicans* en diferentes muestras clínicas", *Rev Argent Microbiol,* 2004, 36 (3): 107-112.
6. Pfaller, M. y Diekema, D., "Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem", *Clin Microbiol Rev,* 2007, 20 (1): 133-163.
7. Chen, L.-Y., Kuo, S.-C., Wu, H.-S. *et al.,* "Associated clinical characteristics of patients with candidemia among different *Candida* species", *J Microbiol Immunol Infect,* 2013, 46 (6): 463-468.
8. McCarty, T.P. y Pappas, P.G., "Invasive candidiasis", *Infect Dis Clin North Am,* 2016, 30 (1): 103-124.
9. Kaaniche, F.M., Allela, R., Cherif, S. *et al.,* "Invasive candidiasis in critically ill patients", *Trends Anaesth Crit Care,* 2016, 11: 1-5.
10. Gulati, M. y Nobile, C.J., *"Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms", *Microbes Infect,* 2016, 18 (5): 310-321.
11. Antinori, S., Milazzo, L., Sollima, S., Galli, M. y Corbellino, M., "Candidemia and invasive candidiasis in adults: a narrative review", *Eur J Intern Med,* 2016, 34: 21-28.
12. Sánchez Hernández, E., "Diagnóstico de candidiasis y candidemia en neonatos", trabajo de grado par optar por el título de bacteriólogo, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, 2009, disponible en: http://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis332.pdf.

13. Schwarzmüller, T., Ma, B., Hiller, E., Istel, F., Tscherner, M., Brunke, S. *et al.,* Systematic phenotyping of a large-scale *Candida glabrata* deletion collection reveals novel antifungal tolerance genes", *PLOS Pathog,* 2014, 10 (6): e1004211.
14. Azanza, J.R. y Montejo, M., "Farmacocinética y farmacodinamia. Interacciones y efectos secundarios. Comparación con otras equinocandinas", *Enferm Infecc Microbiol Clin,* 2008, 26 (Suppl. 14): 14-20.
15. Kinoshita, H., Yoshioka, M., Ihara, F. *et al.,* "Cryptic antifungal compounds active by synergism with polyene antibiotics", *J Biosci Bioeng,* Elsevier, 2016, 121 (4): 394-398.
16. Gallón, J., "Cambios morfológicos e inhibición del crecimiento de *Candida albicans* en presencia de una solución de sulfato de zinc", *NOVA,* 2015, 13 (23): 7-15.
17. Baena Del Valle, J., Gómez, C. y Gómez, D., "Coexistencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans* en infecciones nosocomiales en Cartagena de Indias (Colombia)", *NOVA,* 2011, 9 (15): 1-112.
18. Salas, I., García, J. y Miranda, K., "Factores de virulencia en cepas *Candida albicans", Rev Costarric Cienc Méd,* 2000, 21 (2): 43-49.
19. Perea, A. y Barberan, J., "Anfotericina B forma liposómica: un perfil farmacocinético exclusivo. Una historia inacabada", *Rev Esp Quimioter,* 2012, 25 (1): 17-24.
20. Brilhante, R.S., Paiva, M.A., Sampaio, C.M. *et al.,* "Azole resistance in *Candida* spp. isolated from Catú Lake, Ceará, Brazil: an efflux-pump-mediated mechanism", *Brazilian J Microbiol,* 2016, 47 (1): 33-38.
21. Morace, G., Perdoni, F. y Borghi, E., "Antifungal drug resistance in *Candida* species", *J Glob Antimicrob Resist,* 2014, 2 (4): 254-259.
22. Fernández, T., Silva, S. y Henriques, M., *"Candida tropicalis* biofilm's matrix-involvement on its resistance to amphotericin B", *Diagn Microbiol Infect Dis,* 2015, 83 (2): 165-169.
23. Netea, M.G., Brown, G.D., Kullberg, B.J. y Gow, N.A., "An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system", *Nat Rev Microbiol,* 2008, 6 (1): 67-78.
24. Shibata, N., Kobayashi, H. y Suzuki, S., "Immunochemistry of pathogenic yeast, *Candida* species, focusing on mannan", *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci,* 2012, 88 (6): 250-265.
25. Mothibe, J.V. y Patel, M., "Pathogenic characteristics of *Candida albicans* isolated from oral cavities of denture wearers and cancer patients wearing oral prostheses", *Microb Pathog,* 2017, 110: 128-134.
26. Bedout, C. y Gómez, B., *"Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano", *Infectio,* 2010, 14 (2): S159-S171.
27. Pinilla, G., Bautista, A., Cruz, C. *et al.,* "Determinación de factores de adhesión asociados a la formación de biopelícula en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*", *NOVA,* 2017, 15 (27): 67-75.
28. Herrera, M., "El papel del biofilm en el proceso infeccioso y la resistencia", *NOVA,* 2004, 2 (2): 1-108.
29. García-Sánchez, S., Aubert, S., Iraqui, I., Janbon, G., Ghigo, J.M. y D'Enfert, C., *"Candida albicans* biofilms: a developmental state associated with specific and stable gene expression patterns", *Eukaryot Cell,* 2004, 3 (2): 536-545.
30. Nobile, C.J. y Johnson, A.D., *"Candida albicans* biofilms and human disease", *Annu Rev Microbiol,* 2015, 69: 71-92.
31. Cantón, E., Msrtin, E. y Espinel-Ingroff, A., "Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (documentos M27-A3, M38-A y M44-A)", *Rev Iberoam Micol,* 2007, 15: 1.
32. Nobile, C.J., Fox, E.P., Nett, J.E. *et al.,* "A recently evolved transcriptional network controls biofilm development in *Candida albicans", Cell,* 2012, 148 (1–2): 126-138.
33. Huang, M. y Mitchell, A., "Marker recycling in *Candida albicans* through CRISPR-Cas9-induced marker excision", *mSphere,* 2017, 2 (2): e00050-17.
34. Min, K., Ichikawa, Y., Woolford, C.A. y Mitchell, A.P., *"Candida albicans* gene deletion with a transient CRISPR-Cas9 system", *mSphere,* 2016, 1 (3): e00130-16.
35. Hamid, S., Zainab, S., Faryal, R. *et al.,* "Inhibition of secreted aspartyl proteinase activity in biofilms of *Candida* species by mycogenic silver nanoparticles", *Artif Cells Nanomedicine Biotechnol,* 2017, (2016): 1-7.
36. Tsai, P.W., Yang, C.Y., Chang, H.T. y Lan, C.Y., "Human antimicrobial peptide LL-37 inhibits adhesion of *Candida albicans* by interacting with yeast cell-wall carbohydrates", PLOS One, 2011, 6 (3).
37. Lattif, A., Pranab, K. y Mukherjee *et al.,* "Lipidomics of *Candida albicans* biofilms reveals phase-dependent production of phospholipid molecular classes and role for lipid rafts in biofilm formation", *Microbiology,* 2011, 157 (11): 3232-3242.
38. Luis, J. y Pozo, D., "Candidiasis asociada a biopelículas", *Rev Iberoam Micol,* 2016, 33 (3): 176-183.
39. Bedout, C. y Gómez, B., *"Candida* y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano", *Infectio,* 2010, 14 (2): S159-S171.
40. Muñoz, J.E., Rossi, D.C.P., Ishida, K. *et al.,* "Antifungal activity of the biphosphinic cyclopalladate C7a against *Candida albicans* yeast forms *in vitro* and *in vivo", Front Microbiol,* 2017, 8: 1-10.
41. Colombo, A., Cortés, J., Zurita, J. *et al.,* "Recomendaciones para el diagnóstico de la candidemia en América Latina", *Rev Iberoam Micol,* 2013, 30 (1): 150-157.
42. Mojica, T., Sánchez, O. y Bobadilla, L., "La proteómica, otra cara de la genómica", *NOVA,* 2003, 1 (1): 1-116.
43. Barraza, D., Martínez, A., Padilla, L. *et al.,* "Comparación entre métodos convencionales, CHROMagar Candida® y el método de la PCR para la identificación de especies de *Candida* en aislamientos clínicos", *Rev Iberoam Micol,* 2011, 28 (1): 36-42.
44. Safavieh, M., Coarsey, C., Esiobu, N. *et al., "Candida* detection platforms for clinical and point-of-care applications", *Crit Rev Biotechnol,* 2017, 37 (4): 441-458.
45. Cassone, A., "Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects", *An Int J Obstet Gynaecol,* 2015, 122 (6): 785-794.
46. Thomas, D., Bachmann, S. y López-Ribot, J., "Proteomics for the analysis of the *Candida albicans* biofilm lifestyle", *Proteomics,* 2006, 6 (21): 5795–5804.
47. Bisha, B., Kim, H.J. y Brehm-Stecher, B.F., "Mejora de DNA-FISH para la detección citométrica de *Candida* spp.", *J Appl Microbiol,* 2011, 110: 881-892.
48. Pinilla, G., Cubillos, K. y Rodríguez, M., "Bodas de plata de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)", *NOVA,* 2008, 6 (9): 65-75.
49. García, L., Luna, L., Velasco, T. y Guerra, B., "Nueva reacción en cadena de la polimerasa múltiple para el

diagnóstico específico de especies implicadas en la candidiasis humana", *Biomédica,* 2017, 37 (2): 200-208.
50. Taff, H., Mitchell, K., Edward, J. y Andes, D., "Mechanisms of *Candida* biofilm drug resistance", *Future Microbiol,* 2013, 8 (10): 10.2217/fmb.13.101.
51. Giongo, J.L., De Almeida Vaucher, R., Fausto, V.P. *et al.,* "Anti-Candida activity assessment of pelargonium graveolens oil free and nanoemulsion in biofilm formation in hospital medical supplies", *Microb Pathog,* 2016, 100: 170-178.
52. Abdelhamed, A., Zhang, S., Watkins, T. *et al.,* "Multicenter evaluation of *Candida* QuickFISH BC for identification of *Candida* species directly from blood culture bottles", *J Clin Microbiol,* 2015, 53 (5): 1672-1676.
53. Rizk, M., Kong, E., Tsui, C. *et al., "Candida albicans* pathogenesis: fitting within the host-microbe damage response framework", *Infect Immun,* 2016, 84 (10): 2724-2739.
54. Emami, S., Tavangar, P. y Keighobadi, M., "An overview of azoles targeting sterol 14α-demethylase for antileishmanial therapy", *Eur J Med Chem,* 2017, 135: 241-259.

De Lara Huerta, Jesús*
Alanís Enríquez, Christian**
Zermeño González, Eduardo*
Moreno Vázquez, Jorge**
Santos Calderón, Luis***
Reyes Hernández, Katy Lizeth***
Reyes Gómez, Ulises***
López Cruz, Gerardo***
Matos Alviso, Luis Jorge***
Gutiérrez Ortíz, Carlos Hugo***

Varicela complicada con gangrena de Fournier asociada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en un niño

Complicated chickenpox with Fournier gangrene associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) use in a child

Fecha de aceptación: mayo 2018

Resumen

Presentamos el caso de un lactante mayor masculino con cuadro de varicela, quien en los primeros días recibió naproxeno y paracetamol, días después presentó aumento de volumen en la región inguinal derecha, doloroso, con salida de secreción serohemática en la zona perineal derecha, lo que motivó de su hospitalización. Se inició tratamiento con aciclovir, clindamicina, amikacina. Se realizó US inguinoescrotal y se hizo el dx de celulitis inguinoescrotal y perineal con múltiples abscesos, para descartar gangrena de Fournier. De la secreción se cultivó *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus.* Se le realizó desbridación amplia y posteriormente se le aplicó el sistema VAC en la lesión, para prepararlo y aplicar un injerto. Un mes después se le practicaron injertos en la zona perineal, y tras otro mes se valoró su manejo como paciente externo. Hacemos hincapié en la importancia de la aplicación de la vacuna de la varicela para evitar este tipo de complicaciones, así como evitar la automedicación con AINES. Es necesario un diagnóstico temprano de lesiones perineales para evitar la elevada mortalidad por estas complicaciones.
Palabras clave: *varicela, antiinflamatorios no esteroideos, gangrena de Fournier.*

Abstract

We present the case of a male infant with varicella, who received naproxen and paracetamol in the first days, later he developed a volume increase in the right inguinal region, painful and serohematic secretion in the right perineal area. Patients was hospitalized and treatment was started with acyclovir, clindamycin plus amikacin. Inguinoescrotal US was done founding multiple abscesses. *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* were cultured from the secretion. Extensive debridement was performed and a VAC system was subsequently applied. One month later, grafts were performed in the perineal area, a month later their management was assessed as external. Importance of varicella vaccine application is emphasized, to avoid this type of complications. Avoid self-medication with NSAIDS is necessary. An early diagnosis of perineal lesions is necessary to avoid the high mortality of these complications.
Keywords: *varicella, non-steroidal anti-inflammatories, Fournier gangrene.*

Introducción

Con frecuencia las infecciones por varicela son benignas, de predominio en la infancia y rara vez se complican.[1] Cuando esto sucede, las complicaciones son moderadas, generalmente como infecciones de piel y tejido subcutáneo, en algunos casos con abscesos.

Recientemente se reportó un incremento en la incidencia de complicaciones severas. Peterson y colaboradores informaron que 45% de este tipo de casos involucran infecciones de tejidos blandos, 18% el SNC (encefalitis o ataxia), 14% el aparato respiratorio y 10% el aparato gastrointestinal.[2] En general estas complicaciones van acompañadas de infecciones bacterianas por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A (EBHGA) y/o *Staphylococcus aureus*. Una bacteremia transitoria puede causar neumonía, artritis piógena y osteomielitis, y ocasionalmente fascitis necrotizante.

La gangrena de Fournier (GF) es una enfermedad rara y grave, se caracteriza por la fascitis necrosante (FN) fulminante y progresiva del área perineal y la región genital.[3] Fue descrita

* Departamento de Infectología
** Departamento de Pediatría, Hospital Infantil Universitario de Torreón, Coahuila
*** Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

Correspondencia: Dr. Jesús de Lara Huerta
Jefatura de Infectología.
Hospital Universitario "*Dr. Joaquín del Valle Sánchez*", Av. Juárez núm. 951 Ote. C.P. 27000 Centro, Torreón, Coahuila.
Dirección electrónica: jdelarahuerta@yahoo.com.mx
Teléfono: 01 871 713 1094

en 1883 por el francés Jean-Alfred Fournier, quien mencionó cinco casos de gangrena escrotal de etiología desconocida, caracterizada por necrosis extensa del tejido subcutáneo y fascia superficial con exudados edema y gas, acompañada de isquemia y trombosis de vasos subcutáneos en pacientes previamente sanos, éstas son las características más notables.

En 1952 el cirujano B. Wilson introdujo el término "fascitis necrosante" para designar las infecciones necrosantes de los tejidos blandos que involucran las aponeurosis superficiales de Camper y Scarpa, pero sin alcanzar las envolturas aponeuróticas de los músculos. Stone y Martin en 1972 propusieron otra denominación: "celulitis sinérgica necrosante". Actualmente la gangrena de Fournier se reconoce como una fascitis necrosante que compromete el periné y los genitales, y en 95% de los casos se puede conocer su etiología. Esta enfermedad se presenta predominantemente en el adulto, sobre todo en hombres de edad promedio de 50 años, existen pocos casos reportados en la infancia.[4]

La letalidad estimada en niños hospitalizados oscila entre 25 y 75%,[5] y más de la mitad de las muertes ocurren en el neonato. Generalmente se le asocia con traumatismos, infecciones postcircuncisión, onfalitis, lesiones de varicela y hay casos reportados en pacientes a quienes se les aplicó quimioterapia, receptores de trasplantes y en la infección de VIH-SIDA. En México no se conoce su frecuencia y la causa que precede a la infección se identifica sólo entre 60 y 80% de los casos.[6] El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es una causa que favorece el desarrollo de infecciones necrosantes de tejidos blandos. Hay reportes que muestran que los AINES son predisponentes de fascitis necrosante;[7] otros estudios mencionan una asociación entre usar AINES y el desarrollo de infecciones necrosantes en tejidos blandos.[8]

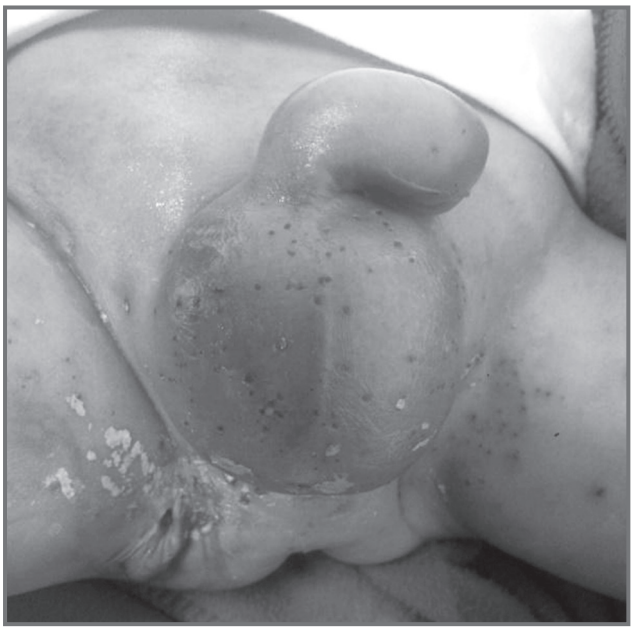
La GF generalmente se presenta con infección anorrectal, genitourinaria y lesión de piel genital y perineal.[2] La etiología es polimicrobiana, constituida por bacterias del recto y del área perineal. Las bacterias se extienden del área perianal a planos profundos, hasta llegar a la fascia superficial del músculo, causando destrucción y trombosis de la microvasculatura. Los hallazgos que identifican a esta enfermedad son: inicio brusco, rápida evolución y ausencia de un agente etiológico específico.[9] Es característico que el dolor perianal o perineal sea desproporcionado para las lesiones cutáneas iniciales, de apariencia benigna, y de forma rápida y progresiva aparecen signos inflamatorios locales que en horas se convierten en lesiones necróticas y áreas de gangrena.[10] Se considera la GF una emergencia quirúrgica, ya que el desbridamiento inmediato mejora el pronóstico del paciente. El presente caso permite revisar esta situación infrecuente en un lactante.

Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 22 meses de edad. Con el antecedente de que su hermana de tres años presentó cuadro de varicela dos semanas previas al inicio del padecimiento de nuestro paciente. Su esquema de vacunación está incompleto: falta refuerzo de Pentavalente y vacuna de varicela (en México aún no incluida en la cartilla nacional de vacunación)

Padecimiento actual: inicia en fase prodrómica con fiebre difícil de controlar, lo automedican con naproxeno y paracetamol, con remisión de la misma durante dos días. Tres días antes de su ingreso aparecen lesiones papulares y vesiculares en la cabeza y en la espalda, que se diseminan por toda la superficie corporal, posteriormente van cambiando a lesiones costrosas. Un día después, presenta aumento de volumen en el área genital, caliente, eritematoso, progresivo, que comenzó en la región inguinal derecha, dolorosa, con salida de material serohemático en la zona perineal derecha, por lo que es referido al hospital. Durante su ingreso, con movimientos limitados en apariencia debidos al dolor, neurológicamente íntegro, reactivo al medio, con palidez de tegumentos y mucosa oral subhidratada. Con lesiones costrosas diseminadas en toda la piel y una lesión con vesícula en la espalda. Los campos pulmonares con hipoventilación basal derecha, presenta respiración superficial. El abdomen está blando, doloroso sólo en el hipogastrio. Las extremidades inferiores con celulitis cerca de región inguinal. El perímetro del muslo derecho: 34 cm, muslo izquierdo: 26 cm. A nivel suprapúbico: 52cm. Tiene aumento de volumen, eritema y calor en genitales, dolor durante la manipulación y parafimosis. Presencia de absceso en la región perineal derecha, con salida de líquido serohemático escaso (fotografía 1).

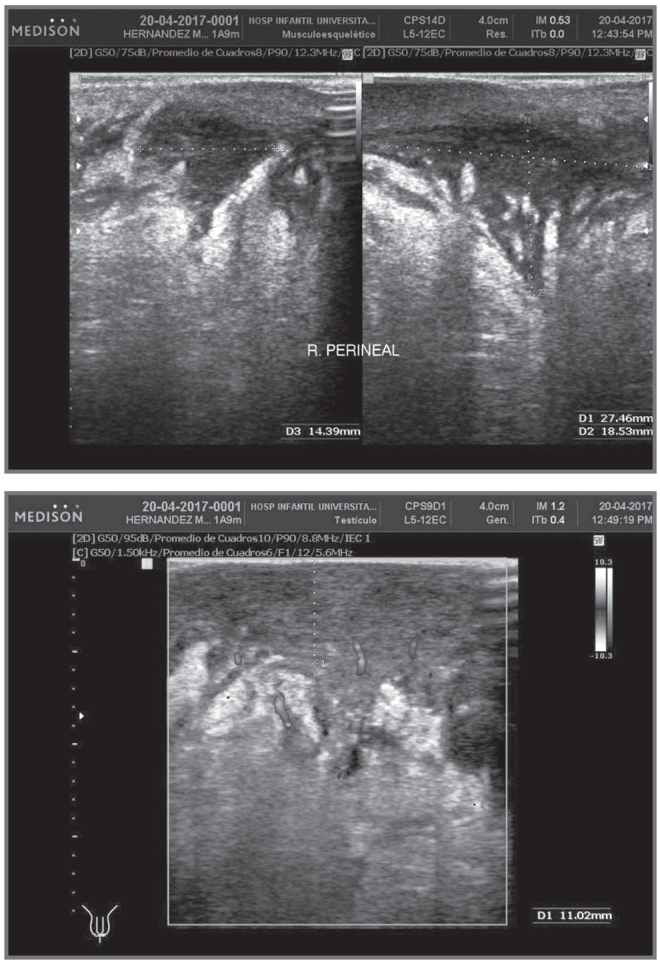
Fotografía 1



Se inicia manejo empírico con aciclovir (30 mg/kg/día), clindamicina (40 mg/kg/día), amikacina (15 mg/kg/día), ketorolaco y paracetamol. Debido a la dimensión del área afectada, se decide agregar metronidazol (40 mg/kg/día) y cefotaxima (100 mg/kg/día), y se suspende la clindamicina. Presenta extensión de la celulitis en la región suprapúbica e inguinoescrotal, con aparición de vesículas hemorrágicas, absceso con drenaje de material purulento (fotografía 2).

Fotografía 2

Fotografía 3



No se palpan adenopatías. Se deja en ayuno por probable complicación (fascitis necrotizante) y se interconsulta con cirugía. La biometría hemática mostró: HB 13.6, leucocitos 20 300, plaquetas 366 000, neutrófilos 57%, bandas 16%, linfocitos 19%, TP 14.5, TTP 47.8, VSG 38 mm, PFH normales.

Un ultrasonido inguinoescrotal mostró múltiples colecciones en la región perineal, de bordes irregulares sin evidencia de pared con contenido heterogéneo, predominando líquido hipoecogénico con gas en su interior. Colección de mayor tamaño: 14 × 27 × 28 mm y 17 × 30 × 29 mm, así como engrosamiento difuso de hasta 11 mm de piel escrotal, hipervascularidad, las colecciones predominan en la región escrotal izquierda (fotografía 3).

Fotografía 4

Se integran los diagnósticos de celulitis inguinoescrotal y perineal con múltiples abscesos y gangrena de Fournier. Los cultivos de la secreción de los abscesos aisló *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. En quirófano se desbrida el tejido necrótico del muslo derecho (7 × 6 cm); la región inguinal derecha (3 × 3 cm); la región escrotal se desbrida hasta llegar al testículo, el cual no se encuentra dañado (fotografía 4).

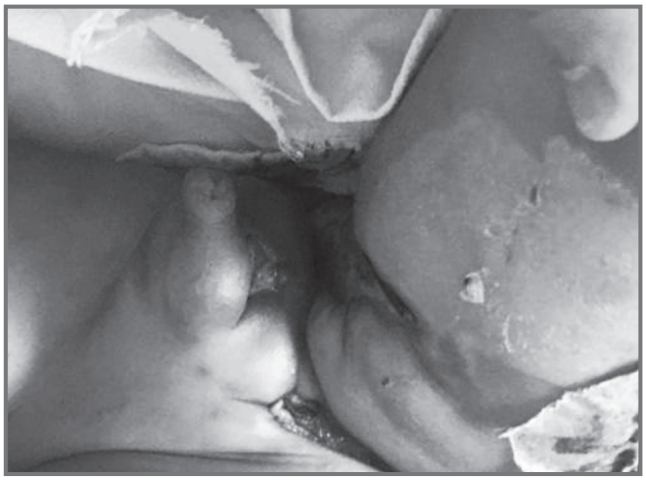
Se pasa a quirófano para colocarle el sistema VAC a 50 mmHg de succión (fotografía 5). Nueve días después de haberse colocado el VAC muestra buena evolución clínica, tolerando la vía oral, cada 72 horas se cambia el material del sistema VAC y con cirugía plástica se considera el cierre primario o colocación del injerto, se toma BH de control, que muestra mejoría. Se recibe el resultado del cultivo de secreción de la herida el cual reporta *Enterococcus* spp. resistente a cefalosporinas, por lo que se agrega gentamicina y se suspende la cefalosporina. Se realiza cambio de esponjas del sistema VAC y se toma una muestra nueva de cultivo de la herida. Tres días después se recibe el resultado del cultivo de la herida y éste reporta *E. coli* y *Enterococcus* spp. Semanas después el paciente pasa a quirófano y mediante cirugía plástica se colocan injertos en el área de desbridacion (fotografía 6). Se agrega fluconazol cuanto se tiene el urocultivo y el cultivo de punta de sonda de Foley con *Candida* spp.

El paciente evoluciona con buenas condiciones generales, por lo que se cambia el medicamento a vía oral, y se cambia la ceftriaxona por cefixima. Se valora el alta para seguir su control como externo, a los 10 días se le cita para revisión clínica (fotografía 7). En una consulta posterior el niño está sano (fotografías 7 y 8).

Fotografía 5

Fotografía 6

Fotografía 7



Fotografía 8

Discusión

La gangrena de Fournier (GF) es un padecimiento muy raro en los niños.[11] La mayoría de adultos con esta enfermedad padecen enfermedades sistémicas como alcoholismo, diabetes, malnutrición y terapia inmunosupresora. Hay pocos casos reportados de varicela asociados con fascitis necrotizante,[12] pero el inicio de gangrena de Fournier como una complicación del rash de varicela rara vez se ha descrito.[13] En general la GF que se ha reportado es en niños de pocos días de nacidos. Más de 50% de los casos en niños corresponden a neonatos y se les asocia con traumatismos, varicela, cirugía postcircuncisión y onfalitis. La característica de este padecimiento es su rápida evolución, generalmente fulminante, llegando a una mortalidad de hasta 67%.

El caso que presentamos aquí tuvo un manejo intensivo, lo cual fue fundamental para su supervivencia. En este paciente, el único agravante que se asocia es que se le administró naproxeno los primeros días del padecimiento para controlar la fiebre. Los AINES se han asociado con FN y con infección invasora de *Streptococcus pyogenes.*[7] En algunos reportes[17] se ha demostrado la asociación entre la ingesta de AINES y la infección grave de la piel y los tejidos blandos. En la mayoría de los casos se ha presentado en niños con varicela y que presentan el germen *Streptococcus pyogenes* como invasor, resultando en una infección necrosante de los tejidos blandos.

Hace algunos años se realizó un estudio de casos y controles[14] que nuevamente demostró un aumento en el riesgo de infección grave de la piel y los tejidos blandos en pacientes que con varicela se les administró AINES. Debido a los pocos casos de GF reportados en niños, no se puede establecer la incidencia en nuestro país ni en otros países latinoamericanos.

Generalmente el diagnóstico de GF no se hace en los primeros estadios, lo cual retrasa el tratamiento quirúrgico. Se describen dos tipos de formas bacterianas: el tipo I o polimicrobiana, y el tipo II asociado a infección por estreptococo hemolítico.

Inicialmente nuestro paciente presentó GF tipo II con estreptococo hemolítico y estafilococo áureus, después de que la infección se diseminó por el área perineal, se cultivó enterococo y *E. coli,* que es una GF tipo I o polimicrobiana. Se comenzó tratamiento antibacteriano de acuerdo con los gérmenes reportados. Una vez que se hizo el diagnóstico de GF, se desbridó ampliamente y se aplicó el método VAC (vacuum assisted clousure), y nueve días después la lesión se encontraba en condiciones para recibir el injerto. Un mes después se observó una evolución adecuada, con prendimiento de los injertos en más de 70%. Se continuó el manejo del paciente como externo y se dio de alta del Servicio dos semanas después.

Conclusiones

Este tipo de complicaciones de la varicela se evitarían con la aplicación de la vacuna contra la dicha enfermedad. En México actualmente sólo se aplica en la consulta privada. Ya ha habido intentos de que esta vacuna se incluya en la cartilla de vacunación, esperamos que no pase mucho tiempo para que esto suceda y que su aplicación universal sea una realidad.

También es importante que durante la evolución de la varicela al paciente no se le administren AINES, ya que se ha comprobado que estos medicamentos parecen aumentar la producción de ciertas citoquinas implicadas como mediadores del shock, asimismo, los AINES alteran la adhesión leucocitaria, el metabolismo de la glucosa, altera la fagocitosis y la muerte bacteriana *in vitro.*[15,16]

Una vez que la GF se diagnostica como una infección fulminante, progresiva y con alta mortalidad, debe hacerse un tratamiento agresivo que incluya desbridaciones quirúrgicas, soporte hemodinámico, tratamiento con antibióticos de amplio espectro y actualmente el uso del sistema VAC para que la evolución de la lesión sea mejor y más rápida para poder aplicar, cuando sea necesario, injertos para que la recuperación sea mejor, se impida la mortalidad y se eviten secuelas, como lo vimos en este paciente.

Referencias

1. Bonhooefer, J. *et al.,* "Prospective surveillance of hospitalizations associated with varicella zoster virus infections in children and adolescents", *Euro J Pediat,* 2005, 164: 364-370.
2. Peterson, C.I., Mascola, I. y Chao, S.M., "Children hospitalized for varicella: a pre vaccine review", *Pediatr,* 1996, 129: 529-536.
3. Morpugo, E. y Galandiu, K., "Fournier gangrene", *Surg Clin N Am,* 2002, 82: 1213-1224.
4. Frank, M., "Musculoskeletal infections in children", *Pedatr Clin North Am,* 2005, 52: 1083-1086.
5. Kiran, R.P., "Fournier gangrene: a review of 1 726 cases", *Br J Surg,* 2000, 87: 718-728.
6. Silva, J.A. y Velázquez, M.F., "Fournier gangrene in newborn",

Med Hosp Infant Mex, 1990, 47: 48-50.
7. Zerr, D.M. y Rubens, C.E., "NSAIDS and necrotizing fasciitis", *Pediatr Infec Dis J,* 1999, 18: 724-725.
8. Siuyri, O.P. y Grolleau, S., "Severe necrotizing soft tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs", *Clin Exp Dermatol,* 2008, 33: 249-255.
9. Ekingen, G., Isken, T. y Agir, H., "Fournier gangrene in childhood: a report 3 infant patients", *J Pediatr Surg,* 2008, 3: 39-42.
10. Ameh, E.A., Daudá, M. y Sabiu, I., "Fournier gangrene in neonates and infants", *Eur J Pediatr Surg,* 2004, 14: 418-421.
11. Adams, Jr., C., Mata, J.A. *et al.,* "Fournier gangrene in children", *Urology,* 1990, 35: 439.
12. Falcone, P.A., Pricolo, V.E. y Edstrom, L.E., "Necrotizing fasciitis in children as a complication of chickenpox's", *Pediatr,* 1988, 27: 339-343.
13. Guneren, E., Keskin, M.U. y Yasal, O.A., "Fournier gangrene as a complication of varicella in a 15-month-old boy", *Pediatr Surg,* 2002, 37: 1632-1633.
14. Mikaeloff, Y., Kezouh, A. y Suissa, S., "Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease", *Br J Clin Pharmacol,* 2008, 65 (2): 203-209.
15. Endres Whitaker, R. y Ghorbani, R., "Oral aspirin and ibuprofen increase cytokine synthesis of IL-1B and of tumor necrosis factor-a *ex vivo", Immunology,* 1996, 87: 264-270.
16. Kjosen, B., Bassoe, H. y Solberg, C., "Influence of phenylbutazone on leukocyte glucose metabolism and function", *J Reticuloendothelial Soc,* 1976, 20 (6): 447-455.