

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

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

VOL. 41

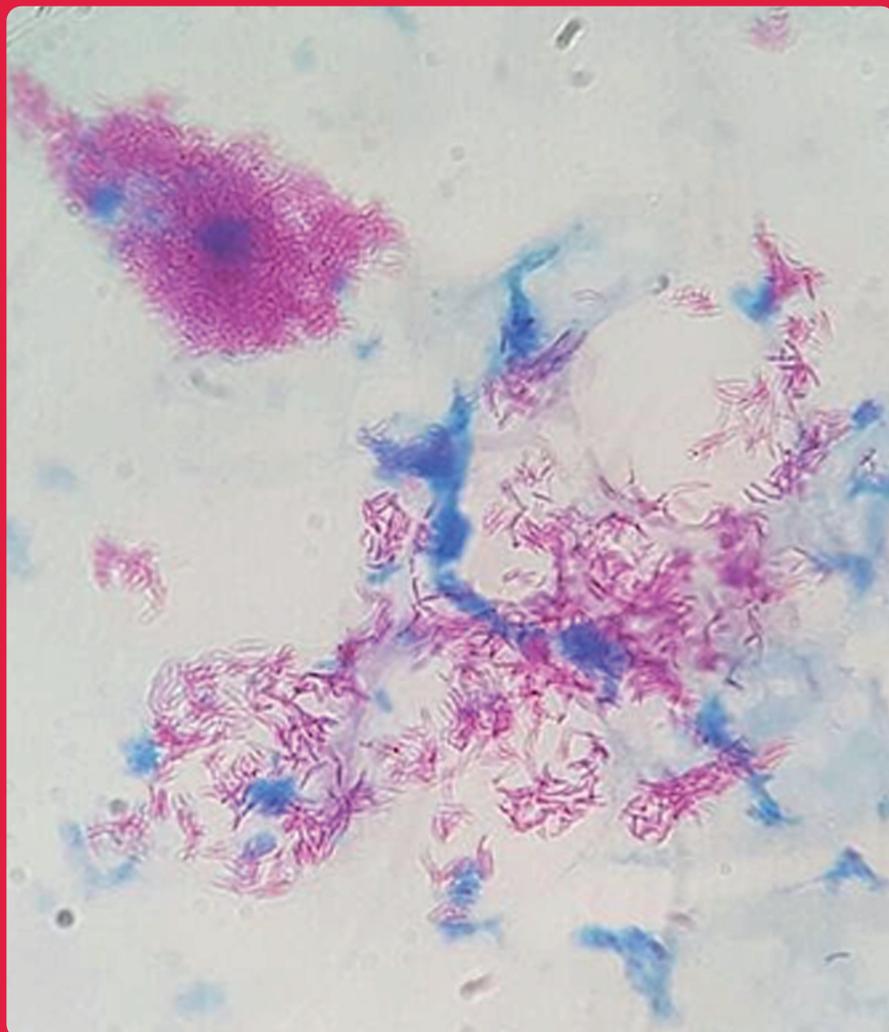
#1 ENERO-MARZO 2021



www.amimc.org.mx

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 MÉDICA, Medigraphic.

Indizada en Imbiomed <https://www.imbiomed.com.mx/>
Medigraphic <https://www.medigraphic.com/>



Mesa Directiva 2018-2021

*Dr. José Juan Donís Hernández
Presidente*

*Dr. Gerardo Martínez Aguilar
Vicepresidente*

*Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez
Secretaria Académica*

*Dr. Esteban González Díaz
Secretario General*

*Dra. Claudia del Carmen López Enríquez
Tesorera*

Vocales

*Dr. Ernesto Maravilla Franco
Microbiología*

*Dra. Diana Vilar-Compte
Infecciones Nosocomiales*

*Dr. Hugo López-Gatell Ramírez
Salud Pública*

*Dr. Samuel Navarro Álvarez
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
Dra. Noris Marlene del Socorro Pavía
Ruz*

Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Dr. Fortino Solórzano Santos

Coordinación Administrativa

Martha Estela Chávez Hernández

C.P. Sandra Bobadilla del Valle

Consejo Mexicano de Certificación en Infectología, AC

Mesa Directiva

*Dra. Rita Delia
Díaz Ramos
Presidente*

*Dra. María del Rayo
Morfín Otero
Vicepresidente*

*Dra. María Guadalupe
Miranda Novalés
Tesorero*

*Dra. Noris Marlene del Socorro
Pavía Ruz
Secretaria de Actas*

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 41, núm.1, enero-marzo 2021, es una Publicación trimestral editada por Grapondi de México, SC, Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.(55) 5669 9416. www.amimc.org.mx/revista.HTM.
Editor responsable: Fortino Solórzano Santos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2012-10111502500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN: 1405-0994. Responsable de la última actualización de este número, Medinet, Arturo Villegas, Tuxpan núm. 54, Int. 1008, Col. Roma, Del.Cuauhtémoc, México, DF, CP 06760, fecha de última modificación, 28 de marzo de 2021.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Toda correspondencia deberá dirigirse al editor, Fortino Solórzano Santos, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, CP 14080, México, DF, Tel./fax 52 (55) 4000 3058. Correo electrónico: solorzanof056@gmail.com. Para suscripciones llame al teléfono 52 (55) 5659 9416.

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

Martha Estela Chávez Hernández
Coordinación Administrativa

Comité Editorial

Dra. Celia Alpuche Aranda
Dr. José Luis Arredondo García
Dr. Jesús Reyna Figueroa
Dra. Ma. del Carmen Martínez García
Dra. Ma. del Rayo Morfín Otero
Dr. Onofre Muñoz Hernández

Dra. Noris Pavía Ruz
Dr. Federico J. Ortiz 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. 41, núm. 1, enero-marzo 2021

ÍNDICE

- 5 | ◦ Editorial
Kluyvera spp y *Kocuria* spp patógenos
nosocomiales emergentes
Solórzano Santos, F. Merlos Palomera, M.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 6 | ◦ Oportunidades perdidas en la erradicación de
enfermedades prevenibles por vacunación
Juárez Díaz, M.A. Reyes Gómez, U.
Tapia Borgo, R. Cuevas López, L.L.
Carreón Guerrero, J.M. Aquino Villagómez, D.Y.
García Domínguez, M.
- 10 | ◦ Pautas y reflexiones en la limpieza y desinfección
del ambiente hospitalario en tiempos de covid-19
Zamudio Lugo, I. Martínez Velazco, G.
Cárdenas Navarrete, R. Urbina Ayala, M.A.
- 17 | ◦ Evaluación con la escala Likert de la aceptación
del sabor de tres marcas comerciales de
sulfametoxazol/trimetoprim en su presentación
líquida
Reyes Hernández, M.U. Hernández Magaña, R.
Lira Rodríguez, C. Hernández Lira, I.
Echeverría Mayrén, C. López Cruz, G.
Reyes Hernández, K.L. Quero Hernández, A.

ACTUALIDADES

- 22 | ◦ Enfermedad por SARS-COV-2 en el paciente
pediátrico
Palacios Saucedo, G.C. Sánchez Sánchez, L.M.
Herrera Rivera, C.G. Estrada Díaz, U.S.
- 28 | ◦ Diagnóstico serológico de la infección por el
virus c de la hepatitis (parte i)
González González, Y.J.
García de la Rosa, I.
García Ferrera, W.O.

CASO CLÍNICO

- 35 | ◦ Bacteriemia asociada a catéter por *Kluyvera*
cryocrescens: reporte de caso y revisión
Cabral Escobar, I.E.
Juárez Cruz, A.
- 39 | ◦ Infección diseminada por *Kocuria* spp.: reporte
de caso y revisión de la literatura
Castilla Agudelo, G.A. Thorrens Ríos, J.G.
Vélez Arango, I. Cataño Correa, J.C.
Roncancio Villamil, G.E. Rodríguez V.F.
García Rincón, C.I. Posada Vélez, V.

INDEX

- 5 | ◦ From the editors
Kluyvera spp and *Kocuria* spp emerging
nosocomial pathogens
Solórzano Santos, F. Merlos Palomera, M.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 6 | ◦ Lost opportunities in vaccine-preventable
diseases eradication
Juárez Díaz, M.A. Reyes Gómez, U.
Tapia Borgo, R. Cuevas López, L.L.
Carreón Guerrero, J.M. Aquino Villagómez, D.Y.
García Domínguez, M.
- 10 | ◦ Hospital environment cleaning and disinfection
in times of covid-19. Guidelines and reflections
Zamudio Lugo, I. Martínez Velazco, G.
Cárdenas Navarrete, R. Urbina Ayala, M.A.
- 17 | ◦ Evaluation with the Likert scale taste acceptance,
of three commercial brands of sulfametoxazol/
trimetoprim in liquid form
Reyes Hernández, M.U. Hernández Magaña, R.
Lira Rodríguez, C. Hernández Lira, I.
Echeverría Mayrén, C. López Cruz, G.
Reyes Hernández, K.L. Quero Hernández, A.

REVIEW ARTICLES

- 22 | ◦ SARS-COV-2 disease in the pediatric patient
Palacios Saucedo, G.C. Sánchez Sánchez, L.M.
Herrera Rivera, C.G. Estrada Díaz, U.S.
- 28 | ◦ Hepatitis c virus infection, serological diagnosis
(part i)
González González, Y.J.
García de la Rosa, I.
García Ferrera, W.O.

CLINICAL CASE

- 35 | ◦ *Kluyvera cryocrescens* catheter-associated
bacteremia: case report and review
Cabral Escobar, I.E.
Juárez Cruz, A.
- 39 | ◦ Disseminated *Kocuria* spp. infection: case report
and literature review
Castilla Agudelo, G.A. Thorrens Ríos, J.G.
Vélez Arango, I. Cataño Correa, J.C.
Roncancio Villamil, G.E. Rodríguez V.F.
García Rincón, C.I. Posada Vélez, V.

Dr. Fortino Solórzano Santos
Hospital Infantil de México "Federico Gómez",
Secretaría de Salud, México
solorzanof056@gmail.com
Dra. Mariana Merlos Palomera
Hospital General de Zapopan, Jalisco



Editorial

Kluyvera spp y *Kocuria* spp patógenos nosocomiales emergentes

From the editors

Kluyvera spp and *Kocuria* spp emerging nosocomial pathogens

En este número de la revista se incluye la presentación de casos clínicos de infecciones por bacterias oportunistas *Kluyvera* spp y *Kocuria* spp, cuya presentación hasta ahora se considera esporádica, sin embargo, tienen la característica de presentar mecanismos de resistencia a los antimicrobianos que hacen de ellas verdaderas amenazas a los hospitales.

Las bacterias del género *Kluyvera* spp. son bacilos gramnegativos que inicialmente se pensó que eran saprófitos benignos, colonizan predominantemente las vías respiratoria, gastrointestinal y urinaria, y puede encontrarse en el agua, aguas residuales, el suelo, la leche y los lavabos de los hospitales. El género *Kluyvera* tiene cuatro especies, *K. cryocrescens*, *K. ascorbata*, *K. georgiana* y *K. cochleae*. Entre 1980 y 2005 se habían documentado 41 casos de infecciones en humanos causadas por *Kluyvera*: 21 de ellas se debieron a *K. ascorbata*, 8 a *K. cryocrescens* y 12 a una *Kluyvera* no especificada.¹⁻³ De 2005 a 2020 se han reportado 10 casos más. Aunque el espectro clínico incluye pancreatitis aguda, bacteriemia, infección de heridas, infección del tracto urinario (ITU), pielonefritis, colecistitis aguda, peritonitis, mediastinitis, fístula uretrorectal e infección de tejidos blandos⁴, un alto porcentaje se asocia al uso de líneas vasculares la posible entrada del microorganismo. El tratamiento antimicrobiano que se ha utilizado es variable ya que dependiendo de la especie puede tener resistencia a múltiples de los antibióticos.

Por otra parte, *Kocuria* spp es un coco Gram positivo, miembro de la familia *Micrococcaceae* que comprende 18 especies. Previamente estuvo clasificado en el género *Micrococcus*. *Kocuria* spp está presente en múltiples áreas de la naturaleza y con frecuencia como flora cutánea normal en humanos y otros mamíferos. Se sabe que sólo cinco de las 18 especies de este género son patógenos oportunistas. Los casos documentados de infecciones por *Kocuria* spp en humanos son limitados; sin embargo, muchos casos podrían haberse pasado por alto debido a su identificación errónea como estafilococos debido a las pruebas bioquímicas limitadas y también debido a los sistemas de identificación automatizados. No está claro qué antibióticos son eficaces contra las infecciones por *Kocuria*, ya que también dependiendo de la especie tienen variación en su susceptibilidad a los antibióticos, una misma especie puede tener cambios en su susceptibilidad.

Ambos géneros bacterianos descritos tienen en común su asociación frecuente de ser adquiridos por el uso de sistemas intravasculares, lo que debe alertar a los grupos médicos a evitar considerar de primera intención a estos agentes bacterianos como contaminantes de los especímenes clínicos enviados a cultivo. Los nuevos sistemas automatizados probablemente permitirán el reconocimiento cada vez más frecuente de estas bacterias.

Referencias

1. Alfreijat M. A Case of Urinary Tract Infection and Severe Sepsis Caused by *Kluyvera ascorbata* in a 73-Year-Old Female with a Brief Literature Review. *Case Rep Infect Dis*. 2017;2017:3848963. doi: 10.1155/2017/3848963.
2. Yoshino Y, Nakazawa S, Otani S, Sekizuka E, Ota Y. Nosocomial bacteremia due to *Kluyvera cryocrescens*: Case report and literature review. *IDCases*. 2016;4:24-6.
3. Carter J. E., Evans T. N. Clinically significant *kluyvera* infections: a report of seven cases. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(3):334-338.
4. Sarria J. C., Vidal A. M., Kimbrough R. C. Infections caused by *Kluyvera* species in humans. *CID*. 2001;33(7):e69-e74.
5. Namba Y, Fujisaki S, Fukuda T. *Kocuria kristinae* infection associated with short bowel syndrome: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020;77:276-278.
6. Napolitani M, Troiano G, Bedogni C, Messina G, Nante N.. *Kocuria kristinae*: an emerging pathogen in medical practice. *J Med Microbiol*. 2019;68(11):1596-1603.

Oportunidades perdidas en la erradicación de enfermedades prevenibles por vacunación

Juárez Díaz, María Alejandra¹
 Tapia Borgo, Rodrigo²
 Carreón Guerrero, Juan Manuel³
 García Domínguez, Miguel⁴
 Reyes Gómez, Ulises⁵
 Cuevas López, Lucía Leonor⁵
 Aquino Villagómez, Diana Yaneli⁵

Lost opportunities in vaccine-preventable diseases eradication

Fecha de aceptación: octubre 2020

Resumen

En todo el mundo, la vacunación universal es una de las estrategias más efectivas para controlar y erradicar enfermedades infectocontagiosas.

Presentamos cuatro casos pediátricos con condiciones graves tratados en terapia intensiva, con ausencia de inmunizaciones desde el nacimiento, que desarrollaron diversas complicaciones, y uno de ellos con desenlace fatal. Entre sus antecedentes, en dos de ellos se documentaron padres que no creen en las inmunizaciones, aunado a un bajo grado de escolaridad y situación de pobreza.

Las oportunidades perdidas de vacunación (OPV) continúan siendo un tema de interés actual que influyen negativamente en la salud. Esto condiciona el resurgimiento de enfermedades ya erradicadas, lo cual condiciona brotes epidémicos al acumularse el número de personas susceptibles.

Palabras clave: *analfabetismo, inmunizaciones, grupos antivacunas, oportunidades perdidas de vacunación, pobreza.*

Abstract

Universal vaccination is one of the most effective strategies to control and eradicate infectious diseases worldwide. We present four pediatric cases with serious conditions, treated in the intensive care unit, they did not receive complete vaccination or some vaccine, they developed several complications and one of them had a fatal outcome. Within their antecedents, two of them had anti-vaccine relatives who do not believe in immunizations, and all belonged to groups with low income and low education.

Missed vaccination opportunities continue to be a topic of current interest that negatively impact health. This favors eradicated diseases resurgence and epidemic outbreaks, as the susceptible number accumulates.

Keywords: *illiteracy, immunizations, anti-vaccine groups, missed opportunities for vaccination, poverty.*

Introducción

La vacunación es una de las historias de mayor éxito en la salud pública a nivel mundial: la erradicación de la viruela, así como la reducción de los brotes de poliomielitis, sarampión y tosferina. La inmunogenicidad con la vacunación es la consecuencia de provocar una respuesta a través de la inmunidad mediada por células T y la producción de anticuerpos protectores, con reforzamientos a lo largo de la vida.¹

Edward Jenner planteó el control de la viruela mediante la inoculación de linfa de lesiones de una mujer infectada con viruela bovina, posteriormente, Louis Pasteur

demonstró que algunas enfermedades se podían evitar al inocular a las personas con gérmenes atenuados, logrando prevenir con éxito la rabia.^{2,3} A partir de 1974 la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó el Programa Ampliado de Inmunización, y en México en 1978 se instituyó la Cartilla Nacional de Vacunación, pero no fue hasta 1991 cuando se implementó el Programa de Vacunación Universal para mejorar la sobrevivencia, promover, proteger y cuidar de la salud infantil del país.

¹ Departamento de Pediatría, Hospital Pediátrico de Sinaloa

² Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Pediátrico de Sinaloa

³ Departamento de Infectología Pediátrica, Hospital Pediátrico de Sinaloa.

⁴ Departamento de Alergia e Inmunología Pediátrica, Hospital Pediátrico de Sinaloa

⁵ Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, S.L.P.

Correspondencia: Dr. Juan Manuel Carreón Guerrero
 Hospital Pediátrico de Sinaloa. Boulevard Constitución s/n, Col. Jorge Almada. C.P. 80200, Culiacán, Sinaloa.

Dirección electrónica: jhonmany73@hotmail.com

Desde entonces se habían logrado elevadas coberturas de vacunación, cumplimiento de metas y la erradicación de la poliomielitis, difteria, sarampión, tétanos neonatal, síndrome de rubeola congénita, control de tosferina, infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, gastroenteritis ocasionadas por rotavirus y prevención de las formas graves de tuberculosis. Se estima que el esquema de vacunación evita aproximadamente 2.5 millones de muertes cada año gracias al cumplimiento de un esquema básico de vacunación infantil.⁴

A través de la historia han existido grupos opositores a las vacunas, como la Leicester Anti-Vaccination League (1869) y la Anti-Vaccination Society of America (1879). En los años setenta, la asociación de la vacuna DPT con síntomas neurológicos como convulsiones y espasmos⁵ generó gran rechazo a la vacuna. En 1998 Andrew Wakefield publicó en la revista *The Lancet* la relación entre la aplicación de la vacuna SRP y el desarrollo de autismo y enfermedades del colon, de lo cual se retractó debido a que existieron "conflictos de intereses financieros"; sin embargo, este artículo tuvo un efecto mediático que redujo la tasa de vacunación a menos del 80%, la cual en algunos países prevalece hasta la actualidad.⁶

Presentación de casos

Caso 1

Masculino de 11 años de edad, no había recibido ninguna vacuna a lo largo de su vida debido a que sus padres no creían en la utilidad de las vacunas. Tuvo un traumatismo con un objeto punzante de madera en el dorso del pie izquierdo, una semana después presentó dolor torácico opresivo, rigidez mandibular y debilidad proximal de los miembros superiores. Desarrolló disminución del esfuerzo respiratorio, por lo que fue llevado a urgencias. En la exploración física mostró facies de dolor, trismus, opistótonos e hiperreflexia generalizada, así como supuración en el sitio de punción (figura 1). Se estableció el diagnóstico de tétanos. Recibió tratamiento con penicilina g sódica cristalínica, metronidazol, toxoide tetánico y gammaglobulina hiperinmune, así como debridación de la herida. Presentó deterioro respiratorio y paro cardíaco sin respuesta a maniobras de reanimación.

Figura 1.

Tétanos: a) trismus; b) postura en opistótonos, c) absceso en el dorso del pie izquierdo debido a la herida por punción



Caso 2

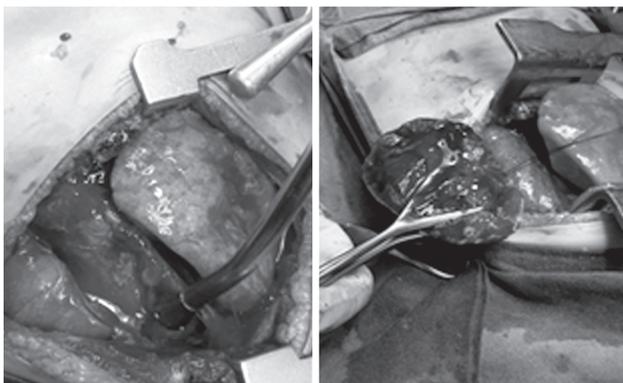
Masculino de un año de edad, con antecedente de haber recibido sólo la vacuna bcg y la primera dosis para hepatitis b al nacimiento. Inició con tos productiva, no cianozante ni disneizante cinco días previos. Acudió a urgencias por dificultad respiratoria de 12 horas de evolución con polipnea, fiebre y sibilancias. Se le trató con salbutamol nebulizado, no tuvo mejoría. La reevaluación clínica reveló aleteo nasal, tiraje inter y subcostal, quejido respiratorio y oximetría de pulso 90%, por lo que requirió de intubación orotraqueal y sepsis de foco pulmonar. La radiografía de tórax mostró infiltrado de focos múltiples. Se estableció el diagnóstico de neumonía de focos múltiples. Fue tratado con cefotaxima y vancomicina. Desarrolló insuficiencia tricuspídea y mitral grave

con fevi de 21% y derrame pleural derecho. Se le administró inmunoglobulina intravenosa (igiv) 1 g/kg/do y meropenem. Tuvo buena respuesta y se egresó 20 días después de su ingreso.

Caso 3

Femenino de ocho meses de edad, con antecedente de no haber recibido ninguna vacuna porque sus padres no creían en la utilidad de las vacunas. Comenzó con fiebre dos días antes, disfagia, aumento del volumen submandibular izquierdo de 4 × 4 cm de diámetro con incremento del esfuerzo respiratorio. Durante su ingreso se observó polipnea, tiraje intercostal, subcostal y supraclavicular, quejido respiratorio, oximetría de pulso 92% y crepitantes bilaterales. La radiografía de tórax mostró infiltrado de lóbulo medio y apical izquierdo, imagen compatible con absceso pulmonar. Tuvo diagnóstico de neumonía con absceso pulmonar. Se inició tratamiento con cefuroxima intravenosa. Presentó deterioro respiratorio con derrame pleural bilateral y focos múltiples en radiografía de tórax. Ameritó de intubación orotraqueal, sonda pleural bilateral y cobertura antibiótica con vancomicina-ceftotaxima. La tomografía demostró absceso retrofaríngeo con extensión hacia el mediastino y colecciones septadas. Recibió ivig 1 g/kg/do y requirió de toracotomía con resección de lóbulo pulmonar basal izquierdo (figura 2).

Figura 2.
Toracotomía con resección de lóbulo pulmonar basal izquierdo y segmento derecho



Caso 4

Femenino de siete meses de edad, con antecedente de no haber recibido ninguna vacuna. Comenzó con evacuaciones semilíquidas durante dos días previos, con moco sin sangre. Posteriormente presentó tos productiva, fiebre y polipnea, con oximetría de pulso 93% y crepitantes finos bibasales. La radiografía de tórax mostró infiltrado parahiliar derecho y cisuritis de lóbulo medio derecho. Se estableció el diagnóstico de neumonía probablemente bacteriana. Se le dio tratamiento con claritromicina intravenosa y oxígeno suplementario, con buena respuesta clínica.

Discusión

La inmunización es una herramienta comprobada para erradicar y controlar enfermedades infecciosas transmisibles; y las oportunidades perdidas de vacunación (opv) son aquellas que la oms define como las circunstancias por las cuales un niño menor de cinco años o una mujer en edad fértil, encontrándose aptos y teniendo la necesidad de ser vacunados, no se les administran las vacunas correspondientes al acudir a un establecimiento o servicio de salud.⁷

Una revisión sistemática realizada en 2017 puso en evidencia la escasez en las intervenciones efectivas para reducir las opv, sobre todo en países en vías de desarrollo,⁸ entre las que se destacan: a) no detectar la necesidad de vacunar, b) conocimiento incompleto de los calendarios de vacunación, c) ausencia del historial de vacunación, d) no administrar varias vacunas simultáneamente, e) poca disponibilidad de vacunas en sitios de bajo acceso a atención de la salud, f) falsas contraindicaciones, y g) el temor injustificado acerca de que las vacunas provocan daños a la salud.⁹ Diversos metaanálisis han demostrado que no existe una asociación entre la vacunación y autismo.¹⁰

En Estados Unidos y algunos países de Europa existen brotes de enfermedades previamente controladas, como el sarampión, debido a los movimientos antivacunas. En México se encontraba erradicado el sarampión desde 1995, sin embargo, de finales de 2019 hasta el reporte del 14 de agosto de 2020, existen 196 casos distribuidos en el Estado de México y en la Ciudad de México, así como dos casos en Campeche, con edades de tres meses hasta los 50 años.¹¹

Entre los hallazgos más relevantes durante la hospitalización de los casos que presentamos, dos tienen el antecedente de padres antivacunas, en uno de ellos con antecedente de autismo en un hermano mayor asociado a la vacunación; mientras que los casos 1 y 4 pertenecen a comunidades rurales con bajo acceso de atención a la salud, lo que impidió realizar inmunizaciones a las edades correspondientes. En tres de ellos la presentación inicial fue grave, lo que ameritó intubación y antibióticos de amplio espectro, uso de ivig en dos de los casos y defunción en el caso de tétanos, probablemente por el tiempo de evolución y el daño sistémico.

Conclusión

Las oportunidades perdidas de vacunación implican un abanico de factores: desde la oposición basada en prejuicios sociales y religiosos, hasta la incapacidad de los países en desarrollo para proporcionar una cobertura elevada en las comunidades marginadas, factores que provocan el regreso de enfermedades erradicadas y que pueden originar brotes epidémicos y/o desenlaces fatales.

El médico de primer contacto juega un papel vital en este tema informando a la población de influencia acerca de los beneficios de las vacunas; pues está comprobado que la mejor estrategia es la vacunación obligatoria en todo el país.

Referencias

1. Shereen, M.R. y Cant, J.A., "La importancia de la vacunación y el tratamiento con inmunoglobulina para pacientes con inmunodeficiencias primarias", *Act Ped Mex*, 2015, 36 (2): 55-57.
2. Riedel, S., "Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination", *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2005, 18 (1): 21-25. doi: 10.1080 / 08998280.2005.11928028.
3. "Vaccine Timeline", The Immunization Action Coalition, 2013. Disponible en: <http://www.immunize.org/timeline/>.
4. Santos, J.I., "La vacunación en México en el marco de 'décadas de las vacunas': logros y desafíos", *Gaceta Médica de México*, 2014, 150: 180-188.
5. Kulenkampff, M., Schwartzman, J.S. y Wilson, J., "Neurological complications of pertussis inoculation", *Archives of Disease in Childhood*, 1974, 49 (1): 46-49. doi: 10.1136 / adc.49.1.46.
6. Horton, R., "A statement by the editors of The Lancet", *The Lancet*, 2004, 363 (9411): 820-821. doi:10.1016/s0140-6736(04)15699-7.
7. Hutchins, S.S., Jansen, H.A. y Robertson, S.E., *Missed opportunities for immunization: review of studies from developing and industrialized countries*, Ginebra, World Health Organization, 1992.
8. Jaca, A., Mathebula, L., Iweze, A., Pienaar, E. y Wiysonge, C.S., "A systematic review of strategies for reducing missed opportunities for vaccination", *Vaccine*, 2018, 36 (21): 2921-2927. doi: 10.1016/j. Vaccine.2018.04.028.
9. Sensano, M.U., "Oportunidades perdidas de vacunación", *Rev Pediatr Aten Primaria*, 2005, 7, Supl 4: S46-54.
10. Taylor, L.E., Swerdfeger, A.L. y Eslick, G.D., "Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies". doi: 10.1016/j. Vaccine. 2014.04.085.
11. "Aviso epidemiológico Conave /07/2020/sarampión", 14 de agosto de 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/552469/Tabla_resumen_casos_confirmados_sarampion_2020.08.14.pdf.

Pautas y reflexiones en la limpieza y desinfección del ambiente hospitalario en tiempos de COVID-19

Zamudio Lugo, Irma¹
Cárdenas Navarrete, Rocío²
Martínez Velazco, Graciela²
Urbina Ayala, M.A.³

Hospital environment cleaning and disinfection in times of COVID-19. Guidelines and reflections

Fecha de aceptación: octubre 2020

Resumen

En este tiempo de pandemia, ante una variante de coronavirus llamado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS COV2), nos enfrentamos a una coyuntura de dilemas e hipótesis causadas por la transmisión del microorganismo, en la cual sin una pauta homologada suficiente y ordenada de limpieza y desinfección en el medio ambiente hospitalario, podemos llegar a considerar una superficie apta sin contar con una prueba cuantitativa que la soporte o bien, incluso, desvirtuar el efecto de un desinfectante por su mal uso o aplicación.

OBJETIVO. Determinar la eficacia de cuatro desinfectantes en el medio ambiente hospitalario cuando se aplica con los estándares locales de limpieza y desinfección.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio observacional en cuatro áreas de hospitalización de dos centros de atención médica donde se realiza la limpieza y/o la desinfección con varios métodos de aplicación: pulverización, fricción y electromagnética. Se hace la medición de resultados utilizando la bioluminiscencia.

RESULTADOS. La fricción de las superficies con toallas impregnadas de peróxido de hidrógeno presentaron un decremento de hasta 88% de las unidades relativas de luz (URL), comparada con la pulverización de los otros desinfectantes, en habitaciones con limpieza previa las URL por pulverización se redujeron a más de 50%, sin embargo, fue notorio que en algunos espacios —como llaves de lavabo y despachadores— el simple uso de la nebulización fue suficiente para reducir hasta más de 90% las URL. En las tres salas los equipos de anestesia presentaron la mayor carga de materia orgánica (bacterias, virus, entre otras) y la pulverización redujo a más del 95% las URL.

Palabras clave: *limpieza y desinfección de superficies, unidades relativas de luz, bioseguridad.*

Abstract

In this pandemic times, faced with a variant of coronavirus called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS COV2), we face a conjuncture of dilemmas and hypotheses about the causes of transmission of the microorganism when approved guideline for cleaning and disinfection in the hospital environment are not enough to consider a suitable surface, was in part to the lack of quantitative evidence that allow us to support or detract the effect of a disinfectant due to its misuse or wrong application.

OBJECTIVE. to determine the effectiveness of four disinfectants applied with local cleaning and disinfection standards in the hospital environment.

MATERIAL AND METHODS. observational study carried out in four hospitalization areas of two different health care centers. Cleaning and/or disinfection is carried out with three methods: spraying, friction and electromagnetic. Luminescence-based ATP was used to quantify living cells

RESULTS. friction on surfaces with hydrogen peroxide impregnated towels had a decrease up to 88% in relative light units (RLU) compared to spraying with other disinfectants. In rooms with previous cleaning, with spraying, the RLU had a 50% reduction, however, in sink faucets and dispensers, the simple use of nebulization was enough to reduce RLU more than 90%. Anesthesia equipment in three rooms, had the highest amount of organic material (bacteria, viruses, etc.) and the spraying reduced the RLUS more than 95%.

Keywords: *cleaning, surfaces disinfection, relative units of light, biosecurity.*

¹ Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social.

² Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

³ Hospital Starmédica Centro.

Correspondencia: Dra. Irma Zamudio-Lugo

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Durango 289, piso 3, Colonia Roma Norte. C.P. 06700, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Dirección electrónica: irma.zamudio@imss.gob.mx

Reconocer que vivimos en un entorno invadido por microorganismos que pueden ser patógenos para el ser humano, que además cobran mayor importancia en el ambiente hospitalario, nos da la pauta para entender lo que implica tener abierta una caja de pandora que contiene microorganismos que podríamos no estar preparados para enfrentar ante la coyuntura de una epidemia o pandemia.

Para limitar la transmisión de un microorganismo patógeno se deben implementar barreras físicas y realizar adecuaciones estructurales. Las barreras físicas incluyen protecciones corporales como goggles, mascarilla, careta, bata, guantes, overol, entre otros; y las estructurales, las adecuaciones en las habitaciones individuales, cuartos con presión positiva o negativa, entre otras.¹

Las medidas de saneamiento e higiene pueden incluir la aplicación de una protección química, orgánica o electromagnética por diferentes métodos para reducir o eliminar la carga viral y bacteriana, sobre todo del medio ambiente hospitalario.

Es común que los protocolos de limpieza y desinfección tengan diferentes connotaciones en cuanto a la aplicación de una metodología universal, algunos manuales²⁻⁴ adoptan y/o combinan la experiencia local con las recomendaciones de los organismos expertos en el tema. Por ejemplo, algunos recomiendan limpieza y desinfección, y otros más adicionan la descontaminación. Los manuales no siempre son claros en lo que se refiere a las fórmulas y diluciones de los productos utilizados, no mencionan la vida media útil, ni la protección para el personal.⁴

Recientemente se han promovido procedimientos que implican la pulverización del desinfectante (aspersión, nebulización y vaporización). También se ha incrementado el uso de rayos UV, el cual tiene una alta eficiencia pero también desventajas propias y controlables que están relacionadas con la intensidad, el tiempo de exposición y el alcance en las superficies.⁵

En estos tiempos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha intensificado el interés por mantener el medio ambiente hospitalario con la menor carga posible de contaminantes. En estudios experimentales se ha descrito que el virus SARS COV2 puede vivir en las superficies inanimadas hasta por siete días,⁶ particularmente en metal y vidrio, por lo que es de gran relevancia reconocer cada estructura dentro de la zona del paciente y su entorno.⁷⁻¹⁰ Todo proceso de limpieza y desinfección es factor esencial dentro de los procedimientos para la prevención y control de las infecciones asociadas al cuidado de la salud.

En medios publicitarios se han difundido diversas metodologías para la aplicación de desinfectantes, sin una justificación clara ni evidencia que refleje el efecto en la reducción de la carga microbiológica de las superficies o del ambiente.^{11,12} Todo el entorno, ya sea superficies y objetos de alto contacto —como mesas de exploración, mesas puente, escritorios, manijas, botones de dispositivos médicos— como los de bajo contacto —las partes superiores de vitrinas, lámparas, filtros de aire— pueden tener una cantidad diferente de microorganismos, esto sin contemplar que en algunos sitios en las áreas de hospitalización se llegan a encontrar cajas apiladas, papelería o equipos guardados donde el acceso a la limpieza es difícil y no se realiza con regularidad.

Las recomendaciones actuales sobre limpieza y desinfección, particularmente en el ambiente sanitario, se enfocan en seis prácticas generales que ayudarán a prevenir el riesgo de una transmisión de microorganismos patógenos:¹⁴

- Higiene de manos (HM)
- Preparación para limpiar y desinfectar
- Uso de equipo de protección personal (EPP)
- Limpieza y desinfección
- Lavandería y ropa de cama
- Disponibilidad y almacenamiento de materiales de limpieza

Cuando los líderes de las áreas de limpieza e higiene adoptan una práctica ordenada, esto permite que el proceso a nivel operativo abarque tanto actividades de protección personal por parte de los propios trabajadores de salud (HM y EPP), como el manejo y aplicación adecuado de los productos (preparación para limpiar y desinfectar, limpieza y desinfección, lavandería y ropa de cama y distribución de materiales de limpieza).

La HM y el EPP siempre se deben anteponer a cualquier maniobra o actividad que tenga que realizar el personal operativo de limpieza e higiene, considerando que el EPP será adecuado al tipo y sitio donde realizará la limpieza y desinfección; en cuanto a la aplicación y manejo de los productos, se debe considerar¹³ desde la preparación del carrito de suministros, las diluciones y manejo de los desinfectantes, protocolos de bioseguridad, la manipulación de textiles contaminados y las condiciones en que el trabajador debe guardar el carrito y sus materiales de limpieza antes de retirarse.

El Consejo Asesor Global de Bio-Riesgo (Global Biorisk Advisory Council, GBAC) incluye seis pasos de bioseguridad bajo un protocolo estricto¹⁴ acerca de cómo limpiar y desinfectar superficies con posible SARS-COV-2:

1. Evaluación de los riesgos del sitio del incidente
2. Predesinfección
3. Reducción de la carga
4. Limpieza detallada o exhaustiva
5. Desinfección final
6. Evaluación del sitio al finalizar

La predesinfección y desinfección en materia de bioseguridad debe ser estrictamente supervisada de acuerdo con las recomendaciones del proveedor.

Con estos lineamientos, en varias salas de atención médica de pacientes críticos y semicríticos se realizó una evaluación con tres desinfectantes avalados por la Environmental Protection Agency (EPA) como productos para la emergencia sanitaria por SARS-COV-2, además de un equipo de rayos UV de fabricación local que emite rayos UV a 240 nm.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del IMSS, y en el Hospital Starmédica Centro aplicando cuatro diferentes métodos de desinfección

común, y se efectuaron mediciones de ATP antes y después del procedimiento (cuadro 1).

Los productos utilizados fueron:

- Solución electrolizada de superoxidación con pH neutro a 0.004% de Cl activo, desinfectante de alto nivel y esterilizante en frío de amplio espectro que elimina bacterias, hongos y virus en 30 segundos, el proceso de superoxidación dado por la acción eléctrica (8 voltios) despidiendo ácido hipocloroso
- Solución formulada con pH neutro (6.2 a 7.3) con sustancias activas que contienen oxidantes de cloro activadas de alto poder, como ácido hipocloroso al 75%, ión hipocloroso 15%, dióxido de cloro 8% y ozono 2%
- Luz UV administrada por medio de un equipo fabricado dentro del propio hospital que emite rayos UV a 240 nm
- Para limpieza y desinfección, toallas húmedas con desinfectante a base de peróxido de hidrógeno al 0.5% w/w

Para la limpieza se usó agua y detergente comercial, y en el área de hospitalización se utilizó una solución a base de hipoclorito de sodio al 6% a 1 000 partes por millón (ppm) en atomizador individual.

La aplicación de los productos se hizo de acuerdo con la forma en que cada trabajador de la salud acostumbra a realizar el proceso de limpieza y desinfección. Todos ellos aplicaron las recomendaciones que sus líderes o jefes de área les indicaron.

La efectividad se midió con la cuantificación de unidades relativas de luz (URL), con un hisopo especial que contiene la enzima luciferina suferasa que se activa ante el contacto con materia orgánica, en un cuadrante de entre 5 y 10 cm (25 a 100 cm²) se tomaron muestras en superficies planas, en equipos biomédicos, jaboneras y barandales, así como en las superficies que son de mayor contacto (teclados, manija de las llaves, parte central del barandal y en la manija para despachar papel para secado de manos). Antes y después de la toma de muestras se hizo exactamente en el mismo sitio una vez que el personal de salud se había ausentado. Las salas donde se realizaron las observaciones fueron:

- Sala de Terapia Intensiva COVID:** área de un cubículo individual con puerta para cada paciente, por la parte de afuera hay una mesa de trabajo de enfermería donde se deja la hoja de registros clínicos, esquemas terapéuticos e intervenciones de enfermería. Las mesas se deben asear antes y al finalizar el turno con toallas humedecidas con peróxido de hidrógeno o con compresas humedecidas con jabón de uso hospitalario y posteriormente algún desinfectante. En dos mesas se realizó la pre-desinfección con aspersión y nebulización de un desinfectante, después se friccionó la superficie con jabón simple y se enjuagó con agua, luego se aspersó o nebulizó con los mismos desinfectantes con que se pre-desinfectó. En estas áreas se tomaron muestra antes y después del proceso.

El personal de enfermería desinfectó el teclado de la computadora con alcohol o peróxido de

hidrógeno en toallitas humedecidas. Con el teclado desconectado, aquí se aplicó el desinfectante *b* mediante aspersión a una distancia de entre 50 y 70 cm del mismo, se dejó secar y se midieron las URL.

- Hospitalización no COVID:** habitación individual en la que 24 horas antes se habían desinfectado superficies y equipos electrónicos con hipoclorito de sodio al 6% en una dosis de 1 000 ppm, en ésta se tomaron muestras antes y después de aplicar por aspersión el producto *b* en diferentes superficies.

En quirófanos, posterior a la realización de cirugías, se aplicaron 3 ejercicios de desinfección:

- Quirófano A:** se tomó muestra de superficies para medición de adenosin trifosfato (ATP) por URL, posteriormente se hizo la limpieza con franelas impregnadas con detergente y se enjuagaron con agua todas las superficies y equipos, luego se aplicaron rayos UV en cada superficie por espacio de entre tres a cinco minutos en cada área. Al finalizar el proceso nuevamente se tomó muestra de ATP.
- Quirófanos B y C:** Se tomó muestra para medición de ATP, después todas las superficies y equipos se limpiaron con franelas impregnadas con detergente y se enjuagaron con agua, posteriormente se nebulizó con el desinfectante *b*, se dejó secar y se tomó nueva muestra para medición de ATP.

En los quirófanos el personal de limpieza contaba con mascarilla triple capa, guantes de látex de alta resistencia para uso rudo y pantalón y filipina, así como botas y gorro propios de área blanca, durante la nebulización utilizaron goggles.

Resultados

Los resultados en el área de Terapia Intensiva, donde sólo se aspersaron la mesa 1 y el teclado de enfermería con los desinfectantes *a* y *b*, mostraron que las URL se redujeron en 19 y 13%, respectivamente, mientras que cuando se friccionó la superficie con toalla humedecida con peróxido de hidrógeno la disminución de URL es de 88%. Cuando se aplica pre-desinfección se observa mayor reducción de URL, y cuando se hace la nebulización en lugar de la aspersión el resultado es de 80 vs. 48% de diferencia (cuadro 1).

En la habitación individual no COVID prácticamente la reducción de las URL en todas las superficies medidas se redujo en más del 50%; en el monitor de signos vitales se presentó menor disminución de URL: de 308 a 239.

En el quirófano 4 se observó menos del 50% de reducción de URL en las tres superficies evaluadas (máquina de anestesia, manijas de la mesa de cirugía y lámpara de quirófano), incluso en una de ellas posterior a la nebulización se incrementaron las URL de 195 a 281. En la máquina de anestesia del quirófano 5 el decremento de URL en las manijas de la mesa de cirugía fue de 99%, similar resultado se presentó en las manijas de la mesa en el quirófano 6 (92%). Estos quirófanos no se mencionaron en la toma de muestras, ¿son los A, B y C?

Cuadro 1.
Resultado de cuatro diferentes métodos de desinfección

	Pre-desinfección			Limpieza					Desinfección						Medición atp	Producto aplicado	Diferencia	% de reducción
	Medición atp	Aspersión	Nebulización	Limpieza agua y jabón	Limpieza y desinfección con toallas humedecidas con peróxido de hidrógeno	Cloro al 6% mil ppm	Medición atp	Rayos UV	Aspersión	Nebulización	Medición atp	Cloro al 6% mil ppm	Medición atp	Medición atp				
Terapia Intensiva covid	Mesa de enfermería 1	140							x				114	a	26	18.57		
	Mesa de enfermería 2	241			x								29	d	212	87.97		
	Tecido de enfermería	225							x				196	b	29	12.89		
	Mesa de enfermería 3	175	x		x								91	b	84	48.00		
Hospitalización no covid	Mesa de enfermería 4	114	x		x								23	a	91	79.82		
	Bomba de infusión continua									569			56	b	513	90.16		
	Mesa puente				x					290			41	b	249	85.86		
	Codos metálicos de la mesa puente				x					130			43	b	87	66.92		
Quirofano 4 A	Jabonera				x					1 346			639	b	707	52.53		
	Llave mezcladora de lavado				x					1 004			424	b	580	57.77		
	Buró				x					227			153	b	74	32.60		
	Monitor de signos vitales				x					308			239	b	69	22.40		
Quirofano 5 B	Máquina de anestesia	1 066			x								623	c	443	41.56		
	Plancha o mesa de cirugía (manijas)	195			x								281	c	-86	-44.10		
	Lámpara central de quirófano	163			x								123	c	40	24.54		
	Máquina de anestesia	324			x								341	b	-17	-5.25		
Quirofano 6 C	Plancha o mesa de cirugía (manijas)	11 272			x								117	b	11 155	98.96		
	Lámpara central de quirófano	247			x								56	b	191	77.33		
Quirofano 6 C	Máquina de anestesia	1 053			x								479	b	574	54.51		
	Plancha o mesa de cirugía (manijas)	10 282			x								874	b	9 408	91.50		
	Lámpara central de quirófano	139			x								68	b	71	51.08		

Comentarios y conclusiones

Los estándares de aplicación de cada producto desinfectante están basados en su poder de desinfección, alcance y nivel de seguridad para el usuario, por lo que se deben utilizar de acuerdo con estándares de seguridad^{15,16} debido a que algunos de ellos son tóxicos, por lo que deben ser manipulados con un equipo personal completo: uso de goggles, overol, guantes, mascarilla N95, entre otros,¹⁵ en habitaciones vacías y selladas herméticamente, como en el caso de los peróxidos y cuaternarios de amonio; algunos otros, por su origen orgánico o inorgánico, se pueden aplicar sólo con uso de goggles y mascarilla simple o doble capa por medio de equipos electrónicos de pulverización que generan micropartículas de diferentes dimensiones y que a nivel comercial se conocen como aspersores y nebulizadores o vaporizadores.

Los desinfectantes autorizados generalmente se presentan en forma líquida con diferentes viscosidades, de ahí que se debe considerar la mecánica de dichos fluidos¹⁷ para que tengan el efecto desinfectante deseado, para ello se puede utilizar el vaciado directo del producto en las superficies, o bien se adhieren a textiles no tejidos para su uso directo con el cuidado necesario en su diseño en materia de absorción y retención líquida, de tal forma que facilitan su aplicación por fricción y tallado en la superficie. Los que se aplican mediante la pulverización utilizan diferentes aparatos o equipos dependiendo del campo en metros cuadrados que se desea desinfectar o descontaminar, el nivel de pulverización tiene que ver con el o los diámetros de salida (línea de corriente), la fuerza del equipo que lo expulsa y la velocidad del aire ambiental para que se disperse, así como de la viscosidad del producto desinfectante.¹⁷ Entre los más utilizados en el campo de la sanidad hospitalaria se encuentran los atomizadores individuales que utilizan la energía del propio líquido, equipos más grandes son los de chorro simple donde se presiona un resorte para que el líquido salga a través de una serie de orificios llamados deflectores (ángulo y número de orificios), también existen equipos que pulverizan al grado de formar microgotas suspendidas en un gas que van de 0.001 a 100µm²⁰, entre más pequeña la gota, permanece más tiempo suspendida y tiene mayor cobertura de acción en una superficie.

Existen otros métodos en materia de bioseguridad que se pueden emplear para la desinfección por medio de la radiación electromagnética entre los rayos X y la luz visible, la longitud de onda depende del efecto germicida deseado, el espectro UV-C (200-280 nm) se considera el más potente para destruir el ADN, el ARN y las proteínas.^{5,6}

Cada paso en el proceso de limpieza y desinfección de superficies se debe vigilar con una lista de verificación, esto reduce significativamente el riesgo de un accidente laboral (infección nosocomial) e incrementa la calidad en la sanidad hospitalaria. Se ha propuesto¹⁵ el uso de la bioluminiscencia para medir el adenosin trifosfato (ATP) que emite un haz de luz, que al combinarlo con un medio especial muestra la cantidad de unidades relativas de luz (URL) que se encuentran en dichas superficies, entre más sean las URL que se presenten en el medidor, mayor es la cantidad de microorganismos o materia orgánica que hay en las superficies,^{18,19} Esta metodología se ha utilizado ampliamente en la

industria de los alimentos, posteriormente se incluyó en los servicios de salud como un método de control y evaluación por parte de los supervisores de limpieza e higiene.^{15,19}

En cuanto a la interpretación de las URL en las superficies inanimadas de un servicio sanitario, buscamos referencias al respecto y nos dimos cuenta que aún no se ha realizado una validación que estandarice el valor, y mucho se debe a que el uso de la bioluminiscencia no se había considerado para ambientes hospitalarios, sin embargo se reconoce que entre menos URL se observen, menor cantidad de microorganismos y/o materia orgánica se encuentra en la superficie, por lo que el objetivo de reducir la carga se cumple y por ello se debe buscar realizar estudios en mayor número de superficies en sitios específicos de un hospital para determinar una medida "estándar" que resuelva paulatinamente las dudas al respecto.

En algunas mediciones se observó que después de aplicar el desinfectante aumentaron las URL, lo cual quizá se debió a que la enzima luciferina suferosa que contiene el hisopo reaccionó ante residuos del desinfectante previamente utilizado y que aún se encontraba en la superficie sin hacer el efecto completo, otra causa pudo ser que el tipo de limpieza no fue el correcto y dejó cubierta materia orgánica dentro de la capa de detergente, y que al aplicar el desinfectante y nuevamente tomar la muestra se disolvió en el desinfectante junto con el residuo de detergente facilitando su exposición.

Es importante comentar que actualmente la bioluminiscencia se usa en la industria de los alimentos, por lo que la experiencia basada en el mundo real⁶ de este proceso ofrece estándares particularizados por la precisión que se gana ante gran número de mediciones que se hacen,¹⁹ y que en el caso de las superficies que se utilizan en la atención médica se encuentra en proceso de maduración en nuestro país, el Instituto Mexicano del Seguro Social lo tiene integrado en el cuadro básico desde hace más de cinco años.

Lo que nos queda claro es que cualquiera de los desinfectantes líquidos empleados, cuando se aplicaron previa fricción de superficie con detergente se logró una reducción importante de las URL comparado con cuando sólo se aplicó el producto en la superficie; asimismo se observó que cuando se hizo limpieza y desinfección con cloro y luego se nebulizó no se mostró un porcentaje de reducción significativo de URL (hospitalización no COVID). En todos los procesos de limpieza y desinfección se dejó libertad a los líderes y operativos para aplicar la técnica habitual; por falta de presupuesto no se pudo realizar el mismo ejercicio según las recomendaciones descritas en este artículo.

El tema de limpieza y desinfección de superficies de acuerdo con las recomendaciones descritas tiene bases en los criterios internacionales y nacionales de predesinfección o descontaminación, limpieza y posterior desinfección, si bien no hablamos explícitamente de los criterios de Spaulding,^{20,21} finalmente son la base de la limpieza y desinfección de superficies no críticas como mesas, pisos, paredes, equipamiento electrónico, entre otros, tema avalado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Es necesario e imperativo darle el peso y seriedad a la vigilancia y supervisión de los procesos de limpieza y desinfección en cada unidad hospitalaria, la cual debe contribuir en reducir el riesgo de

infección nosocomial no sólo para SARS-COV-2, sino también para otras infecciones,^{14,22} por ello se deben plantear, desde las normatividades institucionales hasta las locales, planes estructurados que respondan ante esta pandemia y sosteniblemente ante el riesgo de un rebrote, o bien la presencia de otros eventos de contingencia sanitaria. El grupo internacional Sello Verde propone cinco mejores prácticas en la limpieza y desinfección²³ que se pueden adaptar a la cotidianeidad de cualquier institución pública o privada.

La primera es crear un plan de limpieza y desinfección con base en el tipo de superficie y nivel de contacto que se tiene con ella. La segunda es no dar por hecho que el personal operativo de limpieza e higiene sabe hacer las cosas, es necesario asegurarse de que el personal de limpieza esté debidamente capacitado. En tercer lugar, en materia de bioseguridad se debe mantener la sostenibilidad y el aire interior saludable vigilando el nivel de irritación y/o toxicidad de los productos que se emplean para desinfectar, para ello es necesario respetar las recomendaciones precisas que indica cada producto. Como cuarta práctica está la

comunicación del plan de limpieza y desinfección, punto de gran valor al interior de la organización pues permite que se aplique cada proceso de forma segura y eficiente, en muchas ocasiones el personal hace el trabajo de acuerdo con la recomendación, pero si el resto del personal no lo sabe, puede contaminar o reducir la eficacia del trabajo realizado, e incluso causar la molestia del operativo porque se desmerece el trabajo. Finalmente, como quinta mejor práctica está la de proporcionar condiciones de trabajo más seguras, las cuales se deben enfocar en dotar del EPP y uniforme o vestuario apropiados, así como la protección a la salud ante cualquier eventualidad que se presente en el trabajador.²³

Agradecimientos:

Agradecemos a la maestra Maribel F. Zepeda Arias, jefe de la División de Enfermería del IMSS, a la licenciada Claudia Hernández Cruz, y a las ingenieras Cristina Barbeyto Barreto y Celia Martínez Melchor por las facilidades otorgadas para la realización de este proyecto.

Referencias

1. "Guía para la prevención de infecciones en entornos de atención médica ambulatoria. Expectativas mínimas para la atención segura", Center for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, versión 2.3, septiembre de 2016.
2. Secretaría Distrital de Salud, Dirección de Salud Pública, "Limpieza y desinfección de equipos y superficies ambientales en instituciones prestadoras de servicios de salud", Bogotá, Colombia, septiembre de 2011.
3. Villareal, A., "Manual de limpieza y desinfección de áreas de laboratorio clínico", Empresa Social del Estado Hospital de San José de la Palma, Colombia, versión V01-2018.
4. "Manual de la Supervisora y el Supervisor de Limpieza e Higiene", Instituto Mexicano del Seguro Social, México, 2018.
5. Lazarova, V., Savoye, P., Janex, M.L., Blatchley, E.R. y Pommepuy, M., "Advanced wastewater disinfection technologies: State of the art and perspectives", *Wat Sci Tech*, 1999, 40: 203-213.
6. Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D.H., Holbrook, M.G., Gamble, A., Williamson, B.N. *et al.*, "Aerosol and surface stability of SARS-COV-2 as compared with SARS-COV-1", *N Engl J Med*, 2020, 382: 1564-1567.
7. Ye, G., Lin, H., Chen, S., Wang, S., Zeng, Z., Wang, W., Zhang, S., Rebmann, T., Li, Y., Pan, Z., Yang, Z., Wang, Y., Wang, F., Qian, Z. y Wang, X., "Environmental contamination of SARS-COV-2 in healthcare premises", *J Infect*, 2020, 81 (2): e1-e5. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.034.
8. Faridi, S., Niazi, S., Sadeghi, K., Naddafi, K., Yavarian, J., Shamsipour, M., Jandaghi, N.Z.S., Sadeghnia, K., Nabizadeh, R., Yunesian, M., Momeniha, F., Mokamel, A., Hassanvand, M.S. y Mokhtari Azad, T., "A field indoor air measurement of SARS-COV-2 in the patient rooms of the largest hospital in Iran", *Sci Total Environ*, 2020, 725: 138401.
9. World Health Organization, "Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19: interim guidance", 15 de mayo de 2020, WHO. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332096>.
10. Hand Higiene Technical Referente, "Manual©", Organización Mundial de la Salud, 2009.
11. Unidad de Cambio Climático y Determinantes Ambientales de la Salud, "El uso de túneles y otras tecnologías para la desinfección de humanos utilizando rociado de productos químicos o luz UV-C", Departamento de Enfermedades Transmisibles y Determinantes Ambientales de la Salud, OPS/CDE/CE/COVID-19/20-0012.
12. "Guía para la recomendación de no uso de sistemas de aspersión de productos desinfectantes sobre personas para la prevención de la transmisión de COVID-19", Ministerio de Salud y Protección Social, Bogotá, Colombia, abril de 2020.
13. "Guidance for Cleaning & Disinfecting in Healthcare Environments Response to Coronavirus Disease (COVID-19) ISSA/IEHA Tip Sheet, 8 de abril de 2020. Disponible en: https://www.issa.com/wp-content/uploads/ISSA_IEHAs-Professional-Tip-Sheet-for-COVID-19.pdf. Consultado: 12 de julio de 2020)
14. Global Bio-Risk Advisory Council® (GBAC), "Recommendations for RISK ASSESSMENT for the cleaning and forensic restoration industry in response to COVID-19", ISSA Tip Sheet, 7 de febrero de 2020. Disponible en: https://www.issa.com/wp-content/uploads/ISSA_GBAC_Tips_Sheet_02072020.pdf. Consultado: 12 de julio de 2020.
15. Norma Oficial Mexicana NOM-116-STPS-2009, "Seguridad-Equipo de protección personal-Respiradores purificadores de aire de presión negativa contra partículas nocivas-Especificaciones y métodos de prueba", *Diario Oficial de la Federación*, martes 22 de diciembre de 2009.
16. Norma Oficial Mexicana NOM-047-SSA1-2011, "Salud ambiental-Índices biológicos de exposición para el personal ocupacionalmente expuesto a sustancias químicas", *Diario Oficial de la Federación*, miércoles 6 de junio de 2012.
17. Arregui de la Cruz, F.J., Cabrera Rochera, E., Cobacho Jordán, R., Gómez Sellés, E. y Soriano Olivares, J.,

- "Dinámica de fluidos", en *Apuntes de mecánica de fluidos*, Valencia, Universitat Politècnica de València, 2017, pp. 75-85.
18. Lefebvre, A.H., "Atomization and sprays. General considerations", Hemisphere Publishing Corporation, 1989, cap. 1, pp. 105-109.
 19. "Límites inferior y superior de las URL para un programa de monitoreo de ATP". Disponible en: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cac he:bqJiDffKNVkJ:https://www.higiene.com/index.php%3Foption%3Dcom_docman%26view%3Ddocument%26alias%3D696-establishing-rlu-pass-fail-limits-healthcare. Consultado: 13 de julio de 2020.
 20. Diane, G., Dumigan, I., Boyce, J.M., Havill, N.L., Golebiewski, M., Balogun, O. y Rizvani, R., "Who is really caring for your environment of care? Developing standardized cleaning procedures and effective monitoring techniques", *Am J Infect Control*, 2010, 38 (5): 387-392. DOI: 10.1016/j.ajic.2009.07.005.
 21. List, N., "Products with emerging viral pathogens and human coronavirus claims for use against SARS-COV-2". Disponible en: www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-disinfectans-use-against-sar-cov-2. Consultado: 20 de mayo de 2020.
 22. "Manual de esterilización para centros de salud", Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., 2008.
 23. "Guidelines for safer COVID-19 cleaning and disinfection. Effective and responsible cleaning and disinfecting practices for occupant health and safety", Green Seal's. Disponible en: <https://greenseal.org/disinfecting-guidelines>. Consultado: 20 de mayo de 2020.

Evaluación con la escala Likert de la aceptación del sabor de tres marcas comerciales de sulfametoxazol/trimetoprim en su presentación líquida

Reyes Hernández, Manuel U.¹ Hernández Magaña, Rafael¹
Lira Rodríguez, Concepción² Hernández Lira, Idalia²
Echeverría Mayrén, Carlos² López Cruz, Gerardo¹
Reyes Hernández, Katy L.¹ Quero Hernández, Armando¹

Evaluation with the Likert scale taste acceptance, of three commercial brands of sulfamethoxazol/trimetoprim in liquid form

Fecha de aceptación: octubre 2020

Resumen

INTRODUCCIÓN. El sulfametoxazol con trimetoprima (s/t) tiene diversas indicaciones en pediatría para infecciones bacterianas agudas y crónicas. El sabor que guarda este fármaco es definitivo para su aceptación, requisito para un cumplimiento exacto de la dosis y, por tanto, del éxito del tratamiento.

OBJETIVO. Conocer la aceptación de tres marcas diferentes de s/t en su presentación líquida, en un grupo de estudiantes universitarios, de diferentes edades, sexo e índice de masa corporal.

POBLACIÓN Y MÉTODO. Estudio observacional, prospectivo, comparativo y cegado en el que se valoró el sabor y la aceptación de s/t de tres marcas comerciales en suspensión (bactrim, ectaprim y bactropim). Se incluyó a aquellas personas que estaban en condiciones de ayuno y que en su historia clínica no mostraran datos de alergia a los fármacos utilizados ni antecedentes de enfermedades ácido-pépticas y hepáticas. En dicha evaluación de aceptación se utilizó la escala Likert. Entre una toma y otra se les pidió que realizaran lavado bucal con agua simple. A todos los participantes se les solicitó consentimiento por escrito.

RESULTADOS. Participaron un total de 45 estudiantes, quienes hicieron cada uno la evaluación de los tres fármacos otorgando un puntaje de preferencia en la escala 1-5. El puntaje promedio de aceptación fue mayor para el fármaco ectaprim (4.08), seguido de bactrim (3.69) y bactropim (2.20). En el análisis de varianza (anova) al menos un grupo mostró diferencia estadísticamente significativa. En el análisis por subconjuntos, el sabor del bactropim fue estadísticamente menos aceptado que los otros fármacos ($p < 0.001$). Aunque el puntaje de aceptación del sabor fue mayor para el ectaprim, no hubo diferencia estadística con la aceptación del bactrim ($p = 0.165$). Ninguna variable (edad, peso, índice de masa corporal) mostró correlación con otorgar mayor o menor puntaje a cada fármaco.

DISCUSIÓN. La marca comercial de ectaprim tuvo la mejor aceptación en 79.44%, seguido de bactrim en 66.67%, y el de peor aceptación en 60% fue el bactropim. Es importante considerar estos resultados para prescribir los de mejor aceptación por su sabor en la presentación líquida.

Palabras clave: *aceptación, escala Likert, sabor, sulfametoxazol/trimetoprima.*

Abstract

INTRODUCTION. Sulfamethoxazole with trimethoprim (s/t) has different indications in acute and chronic bacterial infections in children. Flavor of this drug is definitive for its acceptance, and for exact dose compliance and therefore the success of the treatment.

OBJECTIVE. To know the acceptance of three different brands of s/t in its liquid presentation, in a group of university students.

POPULATION AND METHOD. Observational, prospective, comparative and blinded study. Taste and acceptance of s/t of three commercial brands in suspension were evaluated (bactrim, ectaprim and bactropim). Forty five students were included, they were in fasting conditions and their clinical history did not show allergy data to the drugs used or an acid-peptic and liver diseases history. Likert scale was used for acceptance evaluation, granting a preference score on 1-5 scale. Between every evaluation, mouthwash with water was performed. Written consent was requested from all participants.

RESULTS. A total of 45 students participated. The average acceptance score was higher for the drug ectaprim (4.08), followed by bactrim (3.69) and bactropim (2.20). In the ANOVA test at least one group showed a statistically significant difference. In the analysis by subsets, the taste of the drug bactropim was statistically less accepted than the other drugs ($p < 0.001$). Although the taste acceptance score was higher for ectaprim, there was no statistical difference with the acceptance of the drug bactrim ($p = 0.165$). No variable (age, weight, body mass index) showed a correlation with giving a higher or lower score to each drug.

DISCUSSION. Ectaprim's trademark had the best acceptance in 79.44%, followed by bactrim in 66.67%. The one with the worst acceptance in 60% was bactropim. These results must be considered for the prescription of those with the best acceptance due to their best taste in their liquid presentation.

Keywords: *acceptance, Likert scale, taste, trimethoprim/sulfamethoxazole.*

¹ Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

² Facultad de Medicina, Universidad Regional del Sureste, Oaxaca.

Correspondencia: Dr. Ulises Reyes Gómez

Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael. Anáhuac núm. 460, Col. Tequisquiapan, San Luis Potosí.

Dirección electrónica: reyes_gu@yahoo.com

Teléfono: 95 1547 2165

Introducción

El incumplimiento o falta de adherencia terapéutica constituye un importante problema de salud pública. La falta de adherencia al tratamiento oscila, según la patología, entre 30 y 60% de los pacientes, y en al menos la mitad de los pacientes, los beneficios potenciales del tratamiento prescrito se ven mermados a causa de este incumplimiento.¹

A lo largo del tiempo, los antibióticos se han considerado uno de los descubrimientos más destacados en la historia de la medicina. Entre ellos, las sulfonamidas son fármacos muy efectivos para prevenir y curar infecciones bacterianas en seres humanos. A mediados de 1970 se introdujo la combinación de trimetoprim con sulfametoxazol (s/t),^{2,4} la cual mezcla dos agentes antimicrobianos que actúan sinérgicamente contra una amplia variedad de bacterias.⁵ Inhiben la síntesis de tetrahidrofolato (forma activa del ácido fólico); impiden el crecimiento bacteriano al interferir en la síntesis de ácidos nucleicos, sobre todo de cocos gram positivos y cocos y bacilos gram negativos aeróbicos, en especial sobre enterobacterias. Su eliminación mayoritariamente (entre 60 y 80%) ocurre de forma inalterada por medio de la orina. Para todos los usos, este fármaco está indicado a partir de un año de vida, aunque en ciertas condiciones también se ha empleado en lactantes menores de un año. Su mayor uso se hace en profilaxis de infecciones del tracto urinario.^{6,7} pero también como tratamiento de infecciones del tracto urinario debido a cepas susceptibles de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. y *Staphylococcus coagulans* negativo, incluyendo *S. saprophyticus*.^{8,9} De igual forma, para el tratamiento de las otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* susceptibles; también como una alternativa al tratamiento de la neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*, en combinación con dapsona. Su administración es exclusivamente oral, así como en profilaxis de infección urinaria; sin embargo, s/t se ha relacionado con algunos casos de lesión hepatocelular que pueden ser graves y provocar insuficiencia hepática aguda.⁹ En pediatría su uso por vía oral es el más frecuente. Un aspecto poco estudiado es su sabor, que en no pocas ocasiones es definitivo para la aceptación del fármaco, requisito indispensable para un cumplimiento exacto de la dosis y, por tanto, del éxito del tratamiento.

Objetivo

Conocer la aceptación de tres marcas diferentes de s/t en su presentación líquida, en un grupo de estudiantes universitarios de diferentes edades, sexo e índice de masa corporal.

Población y método

Estudio observacional, prospectivo, comparativo y cegado en el que se valoró el sabor y la aceptación de s/t de tres marcas comerciales (bactrim, ectaprim y bactropim).

Se incluyó un grupo de estudiantes de medicina de la institución (¿del Instituto San Rafael o de la Universidad

Regional del Sureste?). Se les solicitó estar en condiciones de ayuno y que en su historia clínica no mostraran datos de alergia a los fármacos utilizados ni antecedentes de enfermedades ácido-pépticas y hepáticas.

Previo consentimiento por escrito, se les dio a probar 2 ml de cada fármaco, éstos se etiquetaron como *a*, *b* y *c* para evitar que conocieran de qué producto se trataba. Se colocó dicho fármaco en la parte media de la lengua desde su parte posterior hasta la anterior, y otro ml en los bordes de la lengua. En seguida se les indicó que lo paladearan y luego lo clasificaran de acuerdo con la escala Likert,¹⁰ que comprende puntajes del 1 al 5: 1 "muy desagradable", 2 "desagradable", 3 "indiferente", 4 "agradable" y 5 "muy agradable". Entre una toma y otra se les pidió que realizaran lavado bucal con agua simple.

La escala Likert ha sido ampliamente validada en diversas aplicaciones en la ciencia, con cinco opciones de respuesta en términos de acuerdo y desacuerdo. Se ha utilizado y validado psicométricamente en pacientes con distintos tipos de enfermedades crónicas, entre las que se encuentran esclerosis múltiple, eventos vasculares cerebrales, lupus, hepatitis c y VIH, además de población general¹¹ y muy recientemente en un trabajo mexicano sobre fatiga en residentes de medicina.¹²

El índice de masa corporal (IMC) se calculó de acuerdo con los lineamientos internacionales, dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros (IMC = peso [kg]/estatura [m²]). El sobrepeso se define como un IMC de más de 25. Se consideró obeso al participante cuyo IMC fue superior a 30, para ello se utilizó una báscula de la marca (¿cuál?).¹³

Resultados

Participaron un total de 45 estudiantes, cada uno hizo la evaluación de los tres fármacos otorgando un puntaje de preferencia en la escala 1 a 5. Se obtuvieron 135 evaluaciones. Las características demográficas de los participantes se muestran en la cuadro 1. El puntaje promedio de aceptación fue mayor para el fármaco ectaprim (4.08), seguido de bactrim (3.69), y el que obtuvo menor puntaje fue bactropim (2.20).

Cuadro 1.
Características demográficas de los participantes

Edad (años)	18.6 ± 1.0
Sexo femenino (%)	62
Peso (kg)	60.7 ± 10.5
Talla (cm)	163 ± 8.5
Índice de masa corporal (kg/m ²)	22.7 ± 3.1

En el análisis de varianza (ANOVA) al menos un grupo mostró diferencia estadísticamente significativa (cuadro 2). En el análisis por subconjuntos el sabor del bactropim fue estadísticamente menor aceptado que los otros fármacos ($p > 0.001$). Aunque el puntaje de aceptación del sabor fue mayor para el ectaprim, no hubo diferencia estadística con la aceptación del fármaco bactrim ($p = 0.165$) (cuadro 3).

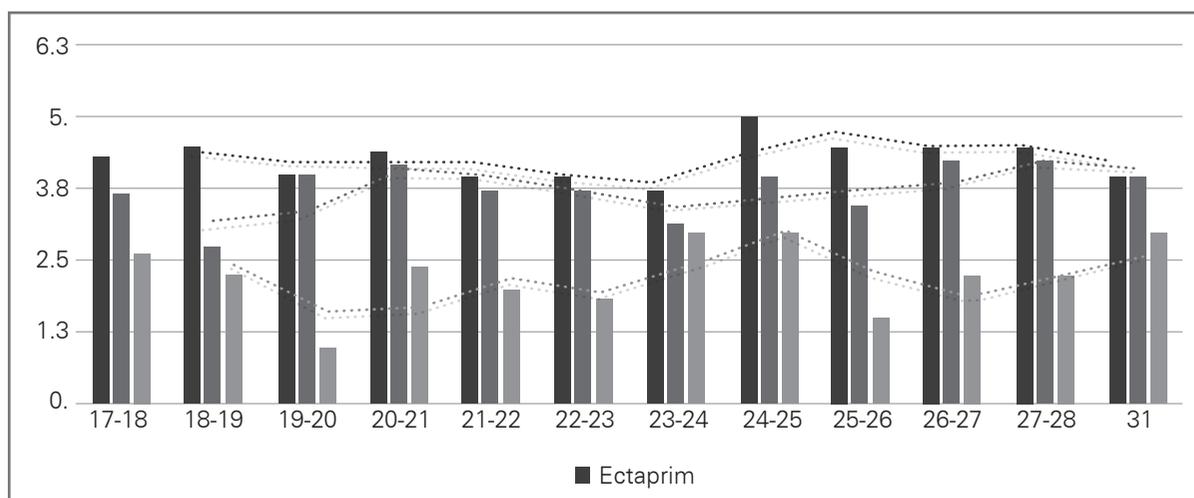
Cuadro 2.
ANOVA - 1 factor

Puntaje	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	89.170	2	44.585	41.303	<0.001
Dentro de grupos	142.489	132	1.079		
Total	231.659	134			

Cuadro 3.
Análisis de subconjuntos homogéneos

		Subconjunto para alfa = 0.05	
Antibiótico	N	1	2
Bactroprim	45	2.2000	
Bactrim	45		3.6889
Ectaprim	45		4.0889
Sig.		1.000	0.165

Gráfica 1.
Promedios de aceptación de medicamentos según IMC



Ninguna variable (edad, peso, índice de masa corporal) mostró correlación con otorgar mayor o menor puntaje a cada fármaco (gráfica 1).

Discusión

El sabor es un poderoso determinante de la conducta de consumo del ser humano. Aunque en el lenguaje cotidiano los términos sabor y gusto a menudo se utilizan de manera indistinta, el sabor se refiere a la sensación integrada que surge de la información combinada del gusto, la quimiosensación, y el olfato.¹⁴

El sentido del gusto comienza a aparecer de forma relativamente temprana durante el desarrollo. Utilizando una variedad de técnicas, algunos estudios conductuales sugieren que para el último trimestre del desarrollo prenatal,

las papilas gustativas son capaces de detectar y comunicar información hacia estructuras del sistema nervioso central responsables de la organización y control de las conductas afectivas.¹⁵ Cada vez hay más evidencia que sugiere que, desde antes del nacimiento y durante todo el desarrollo, las oportunidades repetidas y variadas para aprender sobre los sabores de los alimentos saludables aumentan la aceptación posterior y consumo de dichos alimentos.¹⁶ En el caso de los niños siempre es importante conocer el sabor que tienen los fármacos, esto es importante para su mejor aceptación y, por ende, para un cumplimiento terapéutico adecuado. La marca comercial de ectaprim tuvo la mejor aceptación con 79.44%, seguido de bactrim con 66.67% y el de menor aceptación con 60% fue el bactroprim.

En otro contexto, el incumplimiento relacionado con los medicamentos contempla cinco formas,¹⁷ las más habituales son: 1) no retirar de la farmacia la prescripción,

2) tomar una dosis incorrecta, 3) tomar el medicamento en pautas erróneas, 4) olvidar una o más dosis, y 5) abandonar demasiado pronto el tratamiento. El mal sabor queda incluido en el punto 5 debido a los efectos negativos que provoca el fármaco: se deja de tomar de forma intencional.

Es bien conocido que el no cumplimiento del tratamiento prescrito tiene implicaciones en la calidad de vida, en la morbimortalidad de los pacientes y en el costo económico de su tratamiento, por tanto, es un tema de gran trascendencia.^{18,19}

El sabor amargo es una sensación común que se debe a la activación de receptores gustativos que responden a un estímulo químico. La habilidad de los humanos para detectar este sabor está determinada por un lugar en el cromosoma 5 y posiblemente en el 7. Los receptores del sabor amargo son los llamados $\tau 2R$ ubicados en la células receptoras del gusto (τRC) tanto de la lengua como del paladar, estos receptores son capaces de responder ante diversos compuestos amargos. Las papilas gustativas son estructuras en forma de cebolla que contienen alrededor de 50 a 100 células gustativas. Los químicos provenientes de los medicamentos ingeridos son disueltos por la saliva y entran por los poros gustativos. Aquí éstas interactúan con las proteínas receptoras del gusto o con los poros conocidos como canales iónicos.²⁰

En cuanto a los fármacos con sabor desagradable o amargo, muchos contienen ingredientes activos que son los causantes de su sabor. En nuestro análisis el bactropin (nc) fue el más amargo. Una vez que se ingieren y se absorben, el ingrediente activo se transfiere de la sangre a la saliva en cantidades suficientes para provocar este sabor desagradable. Otros se acumulan en las papilas gustativas en cantidades suficientes para provocar su sabor amargo, originado disgeusia al interrumpir la función normal de ellas.^{21,22} Otros más pueden provocar un sensación metálica desagradable al activar receptores químicos específicos situados en la boca, la lengua o los nervios que transmiten señales gustativas al cerebro.²³ Un ejemplo de estas alteraciones son, sobre todo, amoxicilina, ampicilina, azitromicina, ciprofloxacino, claritromicina, metronidazol, ofloxacino tetraciclinas y s/t, que es el caso que nos ocupa.²⁴

Específicamente hablando de sulfas, sólo encontramos dos trabajos clínicos relacionados con el sabor que

guardan éstas, y en donde se sitúan como antimicrobianos de sabor agradable a la amoxicilina, cefalexina, cefixima; a los de sabor inconsistente (es decir, puede o no ser aceptado en su palatabilidad) a la amoxicilina/ácido clavulánico, azitromicina, ciprofloxacino, eritromicina y sulfametoxazol con trimetoprim (s/t); y como sabor desagradable a cefuroxime, cefpodoxima y dicloxacilinas;²⁵ y sólo un estudio llevado a cabo en México, en el Instituto Nacional de Pediatría con médicos pediatras, por Gutiérrez y colaboradores, quienes compararon s/t *versus* ampicilina, donde las de mejor aceptación fueron las ampicilinas evaluadas.²⁶ No encontramos ningún reporte que relacione el s/t en sus diferentes marcas, por ello consideramos importante el presente estudio.

Existen estrategias que podrían ayudar a que los niños acepten los fármacos amargos. Aun cuando la mayoría de los medicamentos en estado líquido suelen tener sabores agradables, algunos pueden ser desagradables al gusto de los niños pequeños. Ciertos medicamentos se pueden mezclar con chocolate, yogurt de sabor o gelatina, pero siempre controlando que la dosis sea la correcta y que en la cuchara no se haya quedado ningún residuo del fármaco, para facilitar que se tomen la dosis entera. Para administrar jarabes u otros líquidos, lo mejor es utilizar una jeringuilla (en lugar de una cuchara) a fin de asegurarse de que se toma exactamente la cantidad indicada. Las jeringas orales tienen algunas ventajas para administrar medicamentos líquidos: son precisas y fáciles de usar, aunque puede haber problemas con las jeringas orales. La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos ha recibido informes de casos de niños pequeños que se han ahogado con las tapas de las jeringas. Para estar seguro, retire la tapa antes de usar una jeringa oral y tírela si no la necesita para uso futuro. En caso de sí llegar a necesitarla, manténgala lejos del alcance de los bebés y niños pequeños.^{27,28} (falta esta ficha bibliográfica)

Se recomienda considerar estos resultados para prescribir los fármacos de mayor aceptación por su mejor sabor. Aun cuando por ética este estudio se realizó en adolescentes y adultos, se puede traspolar a niños que ya le toman sabor a los fármacos líquidos.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Cazorla, S.M. y Rodríguez, D.D., "Grado de adherencia terapéutica a los fármacos del metabolismo óseo-mineral: ¿toman nuestros pacientes la medicación prescrita?", *Enf Nefrol*, 2013, 16 (1): 41-47.
2. Belloso, H.W., "Historia de los antibióticos", *Rev Hosp Ital B Aires*, 2029, 29 (2): 48-111.
3. Arias, P.J., "Comparación entre ciprofloxacina y antibióticos de otros grupos farmacológicos para el tratamiento de infecciones del tracto urinario", *Universidad de Costa Rica*, revista electrónica, 2017; 32.
4. Espín, I.M., Aguilera, A.D., García, P.A. y Baquero, A.F., "Neumonía adquirida en la comunidad resistente a metilicina *Staphylococcus aureus* en lactantes", *Enf Infec y Microb Clín*, 2019, 37 (8): 551-552.
5. Byron, M.D., Hooper, C.D. y Mitty, J., "Trimethoprim-sulfamethoxazole: an overview *Up ToDate* 2020, 1 (09). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/trimethoprim-sulfamethoxazole-an-overview>.
6. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría, *Pediatría*, 2015. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/trimetoprim>. Consultado el 17/11/2019.
7. Williams, G. y Craig, J.C., "Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019, 4: CD001534. doi: 10.1002/14651858.CD001534.pub4.
8. Onakpoya, I.J., Hayward, G. y Heneghan, C.J., "Antibiotics for preventing lower respiratory tract infections in

- high-risk children aged 12 years and under", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 9, Art. No.: CD011530. DOI: 10.1002/14651858.CD011530.pub2.
9. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, "Sulfamethoxazole-trimethoprim", 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547937>.
 10. Ramírez, R.O., "Obstáculos para la elaboración de escalas tipo Likert: una reflexión personal", *Medicina Familiar*, 2007, 9 (2): 75-84.
 11. Lerdal, A.A., Kottorp, C., Gay, B.E. Aouizerat, C.J., Portillo, K.A. y Lee, A. "7-item version of the fatigue severity scale has better psychometric properties among HIV-infected adults: an application of a Rasch model", *Qual Life Res*, 2011, 20: 1447-1465.
 12. Duarte, R.E., Velasco, B.E., Sánchez, S.J. y Reyes, L.L., "Validación psicométrica de la escala de gravedad de fatiga en médicos residentes", *Educ Med*, 2019, 20 (1): 28-36. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>.
 13. Delwiche, J.F., "The impact of perceptual interactions on perceived flavor", *Food Qual Pref*, 2004, 15: 137-146.
 14. Forestall, C.A. y Mennella, J.A., "The ontogeny of taste perception and preference throughout childhood", en Doty, R.L. (ed.), *Handbook of olfaction and gustation*, 3ª ed., Nueva York, John Wiley and Sons, 2015, pp. 795-830.
 15. Beauchamp, G.K. y Mennella, J.A., "Early flavor learning and its impact on later feeding behavior", *J Pediatr Gastr Nutr*, 2009, 48: s25-s30.
 16. García, J.E., "Incumplimiento como causa de problema relacionado con medicamentos en el seguimiento farmacéutico", tesis doctoral, Granada, 2013.
 17. "Adherencia terapéutica con carbonato de lantano", *Sociedad Española de Nefrología*, 2013, 4 (2): 1-54.
 18. Tentori, F., Blayney, M.J., Albert, J.M., Gillespie, B.W., Kerr, P.G., Bommer, J. *et al.*, "Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)", *Am J Kidney Dis*, 2008, 52 (3): 519-530.
 19. Villegas, R.X., Ruíz, E.H. y Bárcenas, P.E., "Tecnologías de enmascaramiento del sabor amargo de los alimentos" *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos*, 2010, 4 (1): 27-33.
 20. Schiffman, S.S., "Influence of medications on taste and smell", *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 4 (1): 84-91.
 21. Wang, T., Glendinning, J., Grushka, M. *et al.*, "Drug-induced taste disorders in clinical practice and preclinical safety evaluation", *Toxicol Sci*, 2017, 156 (2): 315-324.
 22. Doty, R.L., Shah, M. y Bromley, S.M., "Drug-induced taste disorders", *Drug Saf*, 2008, 31 (3): 199-215.
 23. Reyes, H.K., Reyes, G.U., Reyes, H.H., Guerrero, B.M., Gutiérrez, P.D., Santos, S.N. *et al.*, "Evaluación de la aceptación de azúcares y macrólidos en presentación reconstituida y en presentación líquida", *Enf Infec Microb*, 2019, 39 (2): 56-59.
 24. Chávez, B.S. y Stull, T.L., "Antibacterial agents in pediatrics", *Infect Dis Clin Nort Am*, 2009, 23: 865-888.
 25. Gutiérrez, O.B., Saltigeral, S.P., Reyes, B.M., Granja, B.V. y Alcalá, P.M., "Comparación del olor, cuerpo, sabor y sensación posterior a la ingesta que producen cinco ampicilinas y dos trimetropin sulfametoxazol en presentación líquida con sabor distinto", *Rev Mex Puer Ped*, 2002, 10 (55): 7-24.
 26. Lowry, J.A., Jones, B.L., Sandritter, T.L. y Kearns, G.L., "Principles of drug therapy", en Kliegman, R.M., Stanton, B.F., St. Geme, J.W. y Schor, N.F. (eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20ª ed., Filadelfia, Elsevier, 2016, cap. 60.
 27. Ryu, G.S. y Lee, Y.J., "Analysis of liquid medication dose errors made by patients and caregivers using alternative measuring devices", *J Manag Care Pharm*, 2012, 18 (6): 439-445. PMID: 22839684, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22839684.

Palacios Saucedo, Gerardo del Carmen¹
 Herrera Rivera, Celia Geovana¹
 Sánchez Sánchez, Luz María²
 Estrada Díaz, Ulisses Shamed³

Enfermedad por SARS-COV-2 en el paciente pediátrico

SARS-COV-2 disease in the pediatric patient

Fecha de aceptación: octubre 2020

Resumen

La enfermedad por SARS-COV-2 (COVID-19) es un padecimiento de reciente aparición que ha afectado catastróficamente a gran parte de la población mundial. Los casos en niños representan un pequeño porcentaje del global. En general, en los niños el curso de la enfermedad es leve, a diferencia de los adultos, salvo en aquellos niños que presentan alguna comorbilidad; se han reportado casos de forma grave del síndrome inflamatorio multisistémico. El diagnóstico se realiza con base en las manifestaciones clínicas, las características radiológicas y la detección del agente mediante reacción en cadena de la polimerasa de muestra con hisopado faríngeo y nasofaríngeo. El manejo es sintomático y de soporte. Las medidas preventivas que se han implementado, si bien han sido útiles para frenar la transmisión, también tienen repercusiones en la salud psicoemocional de los niños.

Palabras clave: COVID-19, SARS-COV-2, síndrome inflamatorio multisistémico, niños.

Abstract

COVID-19 is a recent-onset disease that has catastrophically affected a large part of the world population. Cases in children represent a small percentage of the global one. The course of the disease in them is generally mild unlike in adults, except for those children who present some comorbidity; although cases of severe form of multisystemic inflammatory syndrome have been reported. Diagnosis is made on the basis of clinical manifestations, radiological features and detection of the agent by polymerase chain reaction of a pharyngeal and nasopharyngeal swab sample. Management is symptomatic and supportive. Although the preventive measures that have been implemented have been useful to curb transmission, they also have repercussions on the psycho-emotional health of children.

Keywords: covid-19, sars-cov-2, multisystemic inflammatory syndrome, children

Introducción y panorama actual

La enfermedad por SARS-COV-2 es un padecimiento de reciente aparición, identificado por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Es causado por el nuevo coronavirus SARS-COV-2. El número de casos ha crecido exponencialmente afectando a gran parte de la población mundial, de manera que en marzo de 2020 la Organización Mundial de Salud (OMS) la declaró como pandemia.¹ A pesar de que los casos reportados en niños representan un pequeño número de la población infectada (1% del total de casos), es importante conocer cómo se comporta la enfermedad en ellos

para implementar estrategias de diagnóstico, tratamiento y prevención adecuadas.²

Al 7 de diciembre de 2020, a nivel mundial se habían reportado 66 422 058 casos confirmados y 1 532 418 defunciones, siendo afectados 219 países. En México se habían informado 1 182 249 casos y 110 074 muertes, con una mediana de edad de 43 años. Los casos confirmados de los cero a los 19 años son 52 490, es decir, el 4.4% del total de casos confirmados; la mayoría de éstos han sido manejados de forma ambulatoria.^{3,4}

¹ División de Investigación en Salud

² Departamento de Pediatría

³ Departamento de Radiología e Imagen

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades núm. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, N.L.

Correspondencia: Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo

Hospital de Especialidades núm. 25, IMSS. Fidel Velázquez y Lincoln s/n, Colonia Nueva Morelos. C. P. 66059, Monterrey, Nuevo León, México

Dirección electrónica: gerardo.palacios@imss.gob.mx y pal-sauc@ gmail.com

Teléfono: 81 8254 6829

Transmisión

Aunque los niños tienen la misma probabilidad de infectarse que los adultos, entre ambos existen diferencias en el curso de la enfermedad.⁵ La transmisión ocurre principalmente en el hogar o en la comunidad a través de secreciones respiratorias de personas infectadas por SARS-COV-2,⁶ esto se ha demostrado ya que los niños con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva generalmente tienen el antecedente de convivencia con estos pacientes, de manera que el patrón de transmisión más frecuente es el intrafamiliar.⁷

Acerca de la transmisión perinatal aún no hay datos certeros, durante el primer o segundo trimestre la infección podría causar aborto espontáneo, parto pretérmino, defectos al nacimiento u otros datos de infección congénita. En la infección gestacional tardía se debe considerar la posibilidad de que el recién nacido presente la infección activa, lo cual representaría un riesgo para los trabajadores de la salud encargados de su atención.⁸ Aunque los recién nacidos pueden infectarse también durante el paso por el canal del parto o mediante la lactancia, la evidencia muestra que los virus respiratorios que causan MERS y SARS no se transmiten verticalmente, ni en el canal de parto ni a través de la lactancia. A pesar de que lo anterior pueda ocurrir, no se debe interrumpir la lactancia materna, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) recomienda continuar con ésta manteniendo las precauciones necesarias para prevenir la transmisión al recién nacido o lactante.⁹

Se ha considerado la posible transmisión fecal-oral debido a que se han encontrado casos de pacientes pediátricos con PCR en hisopado nasofaríngeo negativo e hisopado rectal positivo, sin embargo, no hay evidencia suficiente para confirmar esta posibilidad.⁹⁻¹¹ Se ha demostrado que el SARS-COV-2 permanece mayor tiempo en el tracto gastrointestinal que en el respiratorio; no obstante, esto no apoya la teoría de la transmisión fecal-oral ya que se desconoce si el virus se replica en el epitelio gastrointestinal o si la eliminación del virus por vía enteral es suficiente para infectar a alguien más.¹² Análisis recientes han revelado que los receptores de enzima convertidora de angiotensina (ECA) se expresan también en el esófago superior y en enterocitos de íleon y colon.¹¹

A pesar de que no se ha demostrado que los niños representen un factor muy importante en la cadena de transmisión del SARS-COV-2,¹³⁻¹⁴ la importancia de las acciones preventivas que involucran a los niños radica en que gran parte de los infantes que presentan la infección son asintomáticos.^{9,15}

Aspectos clínicos y diferencia con los adultos

El periodo de incubación en niños generalmente es de dos días, con un rango de dos a 10 días.¹⁶ La mayoría de los pacientes pediátricos se presentan asintomáticos, y en quienes tienen sintomatología las manifestaciones clínicas son las mismas que en los adultos, pero comúnmente leves a moderadas. Los síntomas más frecuentes en niños son fiebre, tos y dificultad respiratoria leve, aunque en general

se acompaña de síntomas gastrointestinales.^{6,7,17} Otras manifestaciones que pueden acompañar el cuadro clínico son: malestar general, fatiga, cefalea, rinorrea, odinofagia, congestión nasal, náuseas, vómito, diarrea e hiporexia.^{5,9,12} Son pocos los casos reportados que han requerido apoyo ventilatorio.⁶ En niños prematuros, con enfermedades congénitas o con alguna condición que los inmunocompromete, la enfermedad generalmente tiene un curso más grave.^{1,18}

Las comorbilidades asociadas con enfermedad severa que se han reportado con mayor frecuencia son: asma, diabetes, obesidad, hipertensión y prematuridad.¹⁹ Otras comorbilidades que se han informado incluyen parálisis cerebral, trasplante de riñón, síndrome nefrótico, vasculitis asociada a C-ANCA, síndrome urémico hemolítico atípico, enfermedad renal crónica, otras patologías cardiovasculares y pulmonares, así como pacientes tratados con fármacos inmunosupresores y agentes quimioterapéuticos (glucocorticoides, tacrolimus, rituximab, azatioprina, entre otros).²⁰⁻²³

Hay distintas teorías que intentan explicar la diferencia en la gravedad del cuadro clínico entre adultos y niños, algunas de ellas son:

- La frecuencia de infecciones virales presentadas, en los niños pueden conferir cierto grado de inmunidad contra los virus respiratorios.
- La diferencia en el epitelio respiratorio y la poca existencia de receptores de enzima convertidora de angiotensina (ECA), a los cuales se une el SARS-COV-2.
- La diferencia en la intensidad de la respuesta inmune entre niños y adultos.^{16,29,30}

Diagnóstico

El diagnóstico se debe basar en las manifestaciones clínicas, la detección del agente y las imágenes radiológicas.^{10,16} Es necesario realizar la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para ARN de SARS-COV-2 por hisopado faríngeo y nasofaríngeo.¹⁶

En el periodo perinatal pueden realizarse pruebas para detectar el ADN del virus en líquido amniótico, sangre fetal o sangre del cordón umbilical y mediante el estudio histopatológico de tejidos fetoplacentarios.⁸

Existen evidencias de la presencia de coinfección de SARS-COV-2 con virus influenza A y B, micoplasmas, virus sincitial respiratorio, citomegalovirus, virus Ebstein-Barr, entre otros.^{7,10} Así, se ha considerado necesaria la realización de pruebas para detectar infección por virus influenza con la finalidad de descartar coinfección, para lo cual debe tenerse en cuenta la estación de presentación.

Las alteraciones en los parámetros de laboratorio son menos frecuentes en los niños.²⁹ En la biometría hemática suelen existir linfocitosis y neutropenia, además de trombocitosis o trombocitopenia.^{5,18,26} Venturini y colaboradores describieron dos casos en los que la infección por SARS-COV-2 se asoció a neutropenia severa; sin embargo, al comparar el resto de informes sobre alteraciones bioquímicas en niños infectados esto no es común.³¹ También se debe evaluar la función hepática, en la que es posible encontrar elevación de transaminasas y de dehidrogenasa láctica (DHL), lo cual es más habitual en adultos. El daño sistémico severo en

adultos podría explicarse por la acumulación de neutrófilos durante la infección viral, que se asocia con el envejecimiento y puede generar mayor lesión tisular.²⁶ Se ha demostrado que la procalcitonina se eleva en pacientes pediátricos con COVID-19, aun sin que exista coinfección o sobreinfección bacteriana.^{10,26,29}

Entre los estudios de imagen que han brindado información útil para el diagnóstico y manejo de pacientes con COVID-19 están el ultrasonido torácico, la radiografía de tórax y la tomografía computarizada (TC).⁹ Los hallazgos más comunes en la radiografía de tórax son opacidades parenquimatosas intersticiales tenues múltiples, de ubicación periférica y subpleural y de predominio basal. En casos severos se han reportado opacidades bilaterales en velo, así como consolidaciones irregulares periféricas bilaterales asociadas a engrosamiento peribronquial e intersticial difuso.^{2,5,32} En la ecografía torácica se ha encontrado un patrón de líneas hiperecóticas verticales en "cola de cometa" (líneas B confluentes), que representan el engrosamiento de los septos interlobulares por edema o fibrosis en el tejido pulmonar a nivel del espacio alvéolo-intersticial, además de consolidaciones subpleurales y, en algunos casos, derrame pleural.³²

La tomografía computarizada es el método más sensible para la identificación de lesiones incipientes compatibles con COVID-19. Es necesaria la evaluación temprana de la TC, ya que al encontrar lesiones sugestivas que orienten a esta patología, puede brindar información precoz para realizar un diagnóstico y manejo temprano, así como iniciar las medidas de aislamiento de manera oportuna, incluso si se cuenta con una prueba de PCR negativa inicial. Los datos tomográficos son similares a los que se presentan en los adultos: múltiples opacidades focales o "en parche", con patrón en vidrio esmerilado (figura 1), de localización periférica con predominio subpleural, de distribución uni o bilateral y en casos moderados a severos asociados a consolidaciones con signo de halo circundante y bronquiectasias (figura 2).^{10,16,32} Sin embargo, si el niño presenta una enfermedad leve, es posible que el uso rutinario de TC no esté justificado debido a la elevada exposición a radiación ionizante.³³ Cuando existe coinfección o sobreinfección se detectan lesiones complejas que se asocian con un cuadro clínico más grave, por ello es importante conocer las evidencias tomográficas producidas por otros agentes virales causantes de neumonía (cuadro 2).¹

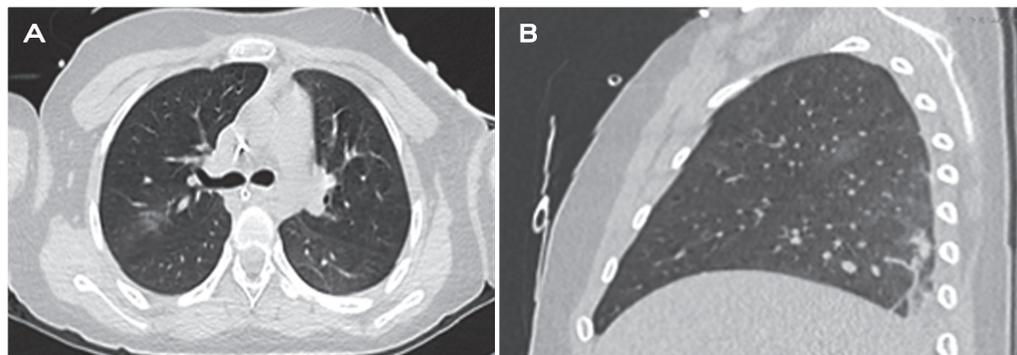
Figura 1.

Tomografía computarizada de alta resolución de paciente masculino de cinco años con COVID-19 en la que se identifican múltiples zonas de infiltrado alvéolo intersticial con patrón en vidrio despolido, de localización periférica y subpleurales. A) Zonas de infiltrado alvéolo intersticial con patrón en vidrio despolido en la región parahiliar derecha con tendencia a la consolidación. B) Derrame pleural bilateral escaso (flechas). C) Zonas de infiltrado alvéolo intersticial con patrón en vidrio despolido de localización periférica con predominio hacia el lóbulo superior derecho



Figura 2.

Tomografía computada de alta resolución de paciente masculino de 13 años con covid-19. A) Infiltrado alvéolo intersticial con patrón en vidrio despolido de localización parahiliar derecha. B) Infiltrado alvéolo intersticial con patrón en vidrio despolido en el segmento posterior del lóbulo superior derecho. Se observan atelectasias laminares hacia los segmentos posteriores



Cuadro 1.
Criterios de la OMS para el diagnóstico de síndrome inflamatorio multisistémico temporal asociado a la infección por SARS-COV-2²²

Niños y adolescentes de 0-19 años con fiebre menor de tres días y dos de cualquiera de los siguientes síntomas:
1. Erupción cutánea, conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies)
2. Hipotensión o choque
3. Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluyendo alteraciones ecocardiográficas o elevación de troponina/NT-pro BNP)
4. Evidencia de coagulopatía (elevación de TP, TPT, dímero D)
5. Manifestaciones gastrointestinales agudas (dolor abdominal, diarrea o vómito)
6. Elevación de marcadores de inflamación como vsg, proteína c reactiva o procalcitonina
7. Ausencia de evidencia de que la causa de inflamación sea por otra patología como sepsis bacteriana, síndrome de choque tóxico por estafilococo o estreptococo
8. Evidencia de infección por SARS-COV-2 o de contacto con personas que hayan presentado COVID-19

NT-PRO BNP: fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral; TP: tiempo de protombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; vsg: velocidad de sedimentación globular

Cuadro 2.
Hallazgos tomográficos en neumonía por agentes virales distintos a SARS-COV-2¹

Agente causal	Características en tomografía computarizada
Adenovirus	Lesiones de alta densidad con más consolidaciones y menos lesiones subpleurales
VSR y parainfluenza	Lesiones de predominio central con engrosamiento de la pared bronquial
Influenza	Infiltrados con patrón reticular

VSR: virus sincitial respiratorio

Manejo

En pocos niños es necesaria la hospitalización.²³ La mayoría de los niños que requieren manejo hospitalario son menores de un año.³⁴ Los motivos más frecuentes de hospitalización han sido la presencia de neumonía, fiebre persistente, eventos que comprometen la vida y sepsis; además de aquellos niños paucisintomáticos cuyos padres tienen COVID-19 severa.¹⁹ El manejo es sintomático y de soporte. Este último incluye mantener permeable la vía aérea y vigilar la función respiratoria, oxigenoterapia en caso necesario, nebulizaciones, soporte ventilatorio invasivo o no invasivo, manejo con inotrópicos o vasopresores, tratamiento de la deshidratación y del desequilibrio hidroelectrolítico, entre otros.¹⁶ En caso de fiebre elevada se recomienda el uso de antipiréticos.¹⁶ No se aconseja el uso de antivirales, tampoco la antibioticoterapia empírica en los casos que no son severos y que no presentan datos de sobreinfección bacteriana.^{7,16} Las guías actuales de la OMS descartan que el uso de remdesivir como tratamiento para COVID-19 disminuya la mortalidad y mejore el curso clínico en comparación con el manejo habitual, sin embargo, confirma que el uso de corticoesteroides en casos graves y críticos sí genera un beneficio a los pacientes.^{35,36}

El uso de plasma de pacientes convalecientes se ha recomendado como tratamiento en enfermedades como ébola, MERS, SARS-COV e influenza, con una recuperación efectiva después de la transfusión. A pesar de esto, los estudios realizados en pacientes con COVID-19 tratados con plasma convaleciente hiperinmune no han demostrado beneficios, por lo que sigue catalogado como tratamiento experimental.^{37,38}

Afectación psicoemocional

Las medidas preventivas como el aislamiento y el cierre de las escuelas pueden tener efectos negativos en la salud física y mental de los niños. Algunas causas de estos efectos incluyen: pasar mayor tiempo frente a una pantalla, alteraciones del patrón del sueño, adopción de dietas no saludables que generan incremento de peso y disminución de la actividad física.¹⁶ Se cree que el cierre de las escuelas tendrá un efecto negativo importante en la educación de los niños, tanto porque las clases no son presenciales como porque gran parte de la población no tiene acceso a una computadora en casa o a internet para seguir las clases en línea.³⁹

Pronóstico

En general es bueno para los niños que no presentan alguna comorbilidad,⁸ la mayoría se recuperan en una a dos semanas después del inicio de los síntomas. Un porcentaje pequeño requiere admisión en una unidad de cuidados intensivos, y un desenlace fatal es poco probable.²⁷

Los títulos y la duración de anticuerpos no muestran diferencia con los de los adultos, por lo que en ambos existe la probabilidad de reinfección ya que la inmunidad es temporal y variable en cada paciente.²⁶

Prevención

Las estrategias preventivas que se han establecido incluyen el aislamiento social y la limitación de actividades de juego en espacios concurridos, así como el cierre de las escuelas.⁴⁰ Los Centers for Disease Control (CDC) recomiendan que todas las personas de dos años o más usen cubrebocas en entornos públicos y cuando estén cerca de personas que no viven en su hogar, especialmente cuando es difícil mantener otras medidas de distanciamiento social.⁴⁰ Es posible que los niños más pequeños (en edad preescolar o primaria) no puedan usar el cubrebocas correctamente, en especial durante un periodo prolongado. El uso de cubrebocas puede priorizarse en momentos en los que es difícil mantener una distancia de 1.8 metros de los demás. Garantizar el tamaño y el ajuste adecuado del cubrebocas y proporcionar a los niños recordatorios frecuentes y educación sobre la importancia y el uso adecuado de éstos puede ayudar a abordar estos problemas.⁴⁰

Una de las consideraciones especiales e importantes es que, con las medidas de aislamiento y las modificaciones en los servicios de salud (sólo atender urgencias), se ha descuidado el control del niño sano y la rutina de vacunación, la misma COVID-19 es un recordatorio de la importancia de la vacunación, por lo que no debe descuidarse esta práctica.⁴¹

Actualmente existen 48 prototipos de vacunas en evaluación, 11 de ellas se encuentran en fase clínica 3 ya

que han demostrado seguridad adecuada e inmunogenicidad. La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 tiene un perfil de seguridad aceptable y una elevada eficacia, por lo que se iniciará su aplicación. Cabe mencionar que no se han comenzado estudios en pacientes pediátricos.⁴²

Conclusiones

La baja incidencia de casos de COVID-19 en niños puede deberse al éxito de las medidas de confinamiento y al cierre de escuelas y de espacios públicos,¹² además de los posibles factores protectores relacionados con su sistema inmune y su función pulmonar que han sido propuestos.

En todos los artículos revisados encontramos que la enfermedad es más frecuente en el sexo masculino, sin embargo no hay diferencias en la presentación ni en la gravedad del cuadro clínico con respecto al sexo de los niños.³⁰

El buen pronóstico de la patología se asocia con la ausencia de síntomas o con el curso leve de éstos. Aun así, enseñar a los niños las medidas preventivas para que las lleven a cabo reduce el riesgo de transmisión. Todavía existe un inmenso campo por investigar sobre esta patología, lo cual incluye conocer de forma certera los mecanismos de transmisión no relacionados con las secreciones respiratorias, encontrar un tratamiento específico efectivo y contar con una vacuna que asegure una inmunidad duradera.

Referencias

- Rasmussen, S. y Thompson, A., "Coronavirus disease 2019 and children: what pediatric health care clinicians need to know", *JAMA Pediatr*, 2020, 74: 743-744. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1224.
- Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y., Qu, J. *et al.*, "SARS-CoV-2 infection in children", *N Engl J Med*, 2020, 382: 1663-1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.
- Secretaría de Salud, Gobierno de México, "Información internacional y nacional sobre nuevo coronavirus (COVID-19)", 2020. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informacion-internacional-y-nacional-sobre-nuevo-coronavirus-2019-ncov>. Consultado: 8 de diciembre de 2020.
- Dirección General de Epidemiología, Gobierno de México, "COVID-19 México", 2020. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/datos/#COMNac>. Consultado: 8 de diciembre de 2020.
- Zimmermann, P. y Curtis, N., "Coronavirus infections in children including COVID-19 an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children", *Pediatric Infect Dis J*, 2020, 39: 355-368. DOI:10.1097/INF.0000000000002660.
- Brady, R., Children and coronavirus disease 19 (COVID-19)", *AAP Grand Rounds*, 2020, 44: 5. DOI: <https://doi.org/10.1542/gr.44-1-5>.
- Cai, J., Xu, J., Lin, D., Yang, Z., Xu, L., Qu, Z. *et al.*, "A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features", *Clin Infect Dis*, 2020, 20: 1-5. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>.
- Prakesh, S., Yenge, D., Ganesh, A., Shaun, K. y Ari, B., "Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates", *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99: 565-568. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.13870>.
- Castagnoli, R., Votto, M., Licari, A., Brambilla, I., Bruno, R., Perlini, S. *et al.*, "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. A systematic review", *JAMA Pediatr*, 2020, E1-E8. DOI: <http://jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2020.1467>.
- Xia, W., Shao, J., Guo, Y., Peng, X., Li, Z. y Hu, D., "Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults", *Pediatr Pulmonol*, 2020, 55: 1169-1174. DOI:10.1002/ppul.24718.
- Liguoro, I., Pilotto, Ch., Bonanni, M., Ferrari, M., Pusiol, A., Nocerino, A. *et al.*, SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review", *Eur J Pediatr*, 2020, 179: 1029-1046.
- Wu, Q., Xing, Y., Shi, L., Li, W., Gao, Y., Pan, S. *et al.*, "Coinfection and other clinical characteristics of COVID-19 in children", *Pediatrics*, 2020, 146 (1): 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0961>.
- Heald, T., Muller, W., Zheng, X., Rippe, J., Patel, A. y Kocielek, L., "Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19)", *JAMA Pediatr*, 2020, E1-E2. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.3651.
- Lee, B. y Raszka, W., "COVID-19 transmission and children:

- the child is not to blame", *Pediatrics*, 2020, 146: 1-3. DOI: 10.1542/peds.2020-004879.
15. Somekh, E., Gleyzer, A., Heller, E., Lopian, M., Kashani-Ligumsky, L., Czeiger, S. *et al.*, "The role of children in the dynamics of intra family coronavirus 2019 spread in densely populated area", *Pediatr Infect Dis J*, 2020, 39: e202-e204.
 16. Ludvigsson, J., "Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adult", *Acta Paediatr*, 2020, 109: 1088-1095.
 17. Parri, N., Lenge, M. y Buonsenso, D., "Children with COVID-19 in pediatric emergency departments in Italy", *N Engl J Med*, 2020, 383: 187-190.
 18. Foong, K., Bandi, S., Bird, P. y Tang, J., "COVID-19 in neonates and infants: progression and recovery", *Pediatrics Infect Dis J*, 2020, 39: e140-e142.
 19. Posfay-Barbey, K., Wagner, N., Gauthey, M., Moussaoui, D., Loevy, N., Diana, A. *et al.*, "COVID-19 in children and the dynamics of infection in families", *Pediatrics*, 2020, 146: 1-3.
 20. Marlais, M., Wlodkowski, T., Vivarelli, M., Pape, L., Tönshoff, B., Schaefer, F. *et al.*, "The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication", *The Lancet*, 2020, 4: e17-e18.
 21. National Institutes of Health, "COVID-19 Treatment Guidelines Panel", Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Consultado: 4 de agosto de 2020.
 22. Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kafrou, M., Jones, C., Shah, P. *et al.*, "Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2", *JAMA*, 2020, 324: 259-269. DOI: 10.1001/jama.2020.10369.
 23. Harman, K., Verma, A., Cook, J., Radia, T., Zuckerman, M., Deep, A. *et al.*, "Ethnicity and COVID-19 in children with comorbidities", *The Lancet*, 2020, 4: e24-e25.
 24. Nerti, R., Sanikop, A., Sharma, M. y Ghagane, S., "COVID-19 pandemic: a challenge to a child with cancer", *Pediatr Blood Cancer*, 2020: e28512.
 25. Vásquez, L., Sampor, C., Villanueva, G., Maradiegue, E., García-Lombardi, M., Gómez-García, W. *et al.*, "Early impact of the COVID-19 pandemic on paediatric cancer care in Latin America", *The Lancet*, 2020, 21: 753-755.
 26. Wu, H., Zhu, H., Yuan, Ch., Yao, C., Luo, W., Shen, X. *et al.*, "Clinical and immune features of hospitalized pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China", *JAMA*, 2020, 3: 1-10. DOI: 10.1001/jama-networkopen.2020.10895.
 27. Götzinger, F., Santiago-García, B., Noguera-Julián, A., Lanasa, M., Lancella, L., Calo-Carducci, F. *et al.*, "COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study", *The Lancet*, 2020: 1-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30177-2).
 28. Riphagen, S., Gómez, X., González-Martínez, C., Wilkinson, N. y Teocharis, P., "Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic", *The Lancet*, 2020, 395: 1607-1608.
 29. Yonker, L., Shen, K. y Kinane, T., "Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection", *Pediatric Pulmonol*, 2020, 55: 1085-1086.
 30. Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z. *et al.*, "Epidemiology of COVID-19 among children in China", *Pediatrics*, 2020, 145: 1-10.
 31. Venturini, E., Palmas, G., Montagnani, C., Chiappini, E., Citera, F., Astorino, B. *et al.*, "Severe neutropenia in infants with severe acute respiratory syndrome caused by the novel coronavirus 2019 infection", *J Pediatr*, 2020, 222: 259-261.
 32. Prado, F., Oviedo, V., Valdebenito, C., Espinoza, A. y Renedo, S., "Interpretación de patrones radiológicos sugerentes de COVID-19 en pediatría", *Neumol Pediatr*, 2020, 15: 330-338.
 33. Kelvin, A. y Halperin, S., "COVID-19 in children: the link in the transmission chain", *The Lancet*, 2020, 20: 633-634.
 34. Bialek, S., Gierke, R., Hughes, M., McNamara, L., Plishvili, T. y Skoff, T., "Coronavirus disease 2019 in children: United States, February 12-April 2, 2020", *MMWR*, 2020, 69: 422-426.
 35. Organización Mundial de la Salud, "Therapeutics and COVID-19: living guideline". Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>. Consultado: 8 de diciembre de 2020.
 36. Organización Mundial de la Salud, "Therapeutics and COVID-19: living guideline. Corticosteroids for COVID-19". Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>. Consultado: 8 de diciembre de 2020.
 37. Piechotta, V., Chai, K.L., Valk, S.J., Doree, C., Monsef, I., Wood, E.M. *et al.*, "Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review", *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, núm. 7, art. núm. CD013600. DOI: 10.1002/14651858.CD013600.pub2. Consultado: 9 de diciembre de 2020.
 38. Montaña-Luna, V., Pacheco-Rosas, D., Vázquez-Rosales, J., Labra-Zamora, M., Pacheco-Fuentes, Y., Sámano-Aviña, M. *et al.*, "Manejo clínico de casos pediátricos de COVID-19", *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2020: 1-13.
 39. Sharfstein, J. y Morphew, C., "The urgency and challenge of opening K-12 schools in the fall of 2020", *JAMA*, 2020, 324: 133-134.
 40. Centers for Disease Control and Prevention, "Prevent getting sick. Cloth-face-cover-guidance", Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html>. Consultado: 10 de agosto de 2020.
 41. Santoli, J., Lindley, M., DeSilva, M., Kharbanda, O., Daley, M., Galloway, L. *et al.*, "Effects of the COVID-19 pandemic on routine pediatric vaccine ordering and administration: United States, 2020", *MMWR*, 2020, 69: 591-593.
 42. Voysey, M., Costa, S., Madhi, S., Weckx, L., Folegatti, P., Aley, P. *et al.*, "Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK", *The Lancet*, 2020, 1-13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).

González González, Yaime J.¹
García de la Rosa, Iria¹
García Ferrera, Waldo Orlando²

Diagnóstico serológico de la infección por el virus c de la hepatitis (parte I)

Hepatitis c virus infection, serological diagnosis (part I)

Fecha de aceptación: octubre 2020

Resumen

Las pruebas serológicas se han convertido en herramientas fundamentales en el diagnóstico y manejo de la infección por el virus de la hepatitis c (VHC). Estas pruebas incluyen la detección de anticuerpos contra el VHC en suero, la detección y cuantificación del ARN-VHC, así como la determinación del genotipo del VHC en suero. Estas pruebas son fundamentales en el diagnóstico y manejo terapéutico de la hepatitis c. En este artículo hacemos una revisión exhaustiva del tema.

Palabras clave: *virus de la hepatitis c, pruebas serológicas, virológicas, ARN del VHC.*

Abstract

Serological examinations have become essential tools in the diagnosis and management of infection with the hepatitis c virus (HCV). These tests include detection of antibodies to HCV in serum, detection and quantification of HCV-RNA, as well as determination of the genotype of HCV in serum. These tests are essential in the diagnosis and therapeutic management of hepatitis c. In this article we make an exhaustive review of the subject.

Keywords: *hepatitis c virus, serological, virological tests, HCV RNA.*

Introducción

Durante las últimas décadas, el desarrollo progresivo de nuevas herramientas para el diagnóstico viral ha hecho posible que las diferentes entidades se puedan descubrir y estudiar no sólo en los laboratorios especializados, sino también en laboratorios de rutina. Las pruebas diagnósticas simples, rápidas y económicas para la detección de antígenos han reemplazado las técnicas tradicionales, largas y muy costosas, lo cual ha permitido mayor agilidad en la definición del diagnóstico.¹

Como podemos apreciar, en la fase de infección aguda se elevan abruptamente la viremia y las alanino aminotransferasas (ALT), mientras que los anticuerpos demoran varias semanas en aparecer, en promedio de siete a ocho semanas después del comienzo de la infección,^{2,4} primero se eleva la IGM, la cual sólo está presente en la fase aguda, lo que sirve como marcador específico de esta etapa. Al final aparece la IGG, en promedio a las 11 semanas en pacientes inmunocompetentes, pero en enfermos hemodializados o profundamente inmunodeprimidos, como los trasplantados, puede demorar aún más con bajos títulos e incluso no dar reactivos.

La respuesta anti-VHC persiste indefinidamente en pacientes que desarrollan infecciones crónicas, aunque es posible que estos anticuerpos no se lleguen a detectar con los ensayos actuales en pacientes con hemodiálisis o en casos de profunda inmunodepresión. Una seroconversión aparente puede ocurrir en esos pacientes inmunodeprimidos, en quienes la naturaleza crónica de la infección se confirma mediante la persistencia del ARN del VHC.⁵

En la fase de infección crónica la viremia no es tan elevada, produce oscilaciones que pueden llegar a alcanzar valores tan bajos del ARN viral que no sean detectables. Es importante tener en cuenta este comportamiento al estudiar individuos en la etapa de cronicidad.

En esta fase los títulos de anticuerpos IGM son muy bajos o no detectables, y sirven como marcador pro-

¹ Laboratorio de Biología Molecular, Centro Nacional de Inmunoensayo, La Habana, Cuba

² Departamento de Gastroenterología, Sección de Hepatología, Hospital Universitario Calixto García, La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. Waldo Orlando García Ferrera
Calle 17 núm. 907, entre B y C C.P. 10400, Vedado, La Habana, Cuba.

Dirección electrónica: garciaferrera63@gmail.com

nóstico de la respuesta antiviral. Por el contrario, los títulos de anticuerpos ige son muy elevados a lo largo de toda la enfermedad, llegando a detectarse aun después de cinco años de recuperado el paciente.

De acuerdo con este análisis podemos realizar el diagnóstico virológico y el seguimiento de la infección por el virus de la hepatitis c (VHC) utilizando dos tipos de ensayos de laboratorio: las pruebas indirectas y las directas.⁶

Las pruebas indirectas son ensayos serológicos que detectan anticuerpos específicos sintetizados por el huésped frente a antígenos constitutivos del VHC o ante proteínas producidas en su proceso de replicación. Su positividad indica que el paciente estuvo o está infectado con el virus, pero de ninguna manera confirma una infección activa por VHC.

Las directas son ensayos que pueden detectar, cuantificar y caracterizar los componentes de la partícula viral del VHC, como el ARN viral y el antígeno del núcleo (antígeno core) y, por tanto, su positividad es expresión de la presencia del virus y de infección activa.⁵ Estas pruebas juegan un papel muy importante en el diagnóstico de la infección, en la toma de decisiones terapéuticas y además ofrecen valor predictivo de la respuesta virológica a la terapia.

Este trabajo brinda un compendio sobre las diferentes pruebas de mayor aplicabilidad en el diagnóstico de la hepatitis por virus c.

Cuadro 1.
Métodos diagnósticos del VHC

A. Métodos de detección de anticuerpos:
1. Pesquisajes: EIA, ELISA de detección de anticuerpos 2. Confirmatorios: RIBA (opcional) 3. Detección de anticuerpos de tipo IGM
B. Métodos de detección de antígenos:
1. Antígeno core VHC-EIA
C. Métodos moleculares de determinación del ARN:
1. Cualitativo o de detección del ARN viral 2. Cuantificación de la carga viral
D. Métodos de determinación del genotipo:
1. Genotipaje molecular 2. Serotipaje

Métodos de detección de anticuerpos contra el virus c de la hepatitis

Hasta ahora ha sido imposible el cultivo del virus de la hepatitis c y, por ende, la obtención de antígenos naturales. No obstante, el conocimiento de las secuencias nucleotídica y aminoácídica del VHC han hecho posible obtener proteínas recombinantes y péptidos sintéticos, los cuales han permitido el desarrollo de los ensayos de detección de anticuerpos, que son los recomendados para realizar el pesquisaje primario.⁷ Además, se recomienda que éste se haga sólo a los grupos de riesgo, pues el estudio de la población en general tiene un bajo costo-eficacia.⁸

Existe un gran número de pruebas disponibles para la detección de anticuerpos contra el VHC: las pruebas serológicas de primera línea (EIA o ELISA) y las pruebas complementarias o confirmatorias de anticuerpos (RIBA).

Las técnicas inmunoenzimáticas son ampliamente usadas para detectar y, en ocasiones, para cuantificar antígenos virales o anticuerpos en los fluidos corporales.⁵

Las más utilizadas son los ensayos inmunoenzimáticos (EIA) y los enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA), el cual es un tipo específico de EIA. Éstos son ensayos de bajo costo, rápidos y fáciles de realizar, actualmente están parcial o totalmente automatizados y permiten estudiar un gran número de muestras.

En los EIA y los ELISA los anticuerpos del suero o plasma o los antígenos virales son capturados en pozos de microplacas por los antígenos correspondientes o los anticuerpos específicos (en general monoclonales), respectivamente, los cuales están unidos a la fase sólida. El complejo antígeno-anticuerpo se revela por una reacción enzimática colorimétrica o fluorimétrica, la cual se lee en un espectrofotómetro o fluorímetro. La relación entre la densidad óptica o la fluorescencia de la muestra y los controles del ensayo permite obtener el resultado final.⁹

Método ELISA para determinación de anticuerpos: UMELISA® HCV 3ª Generación

A través de las distintas generaciones de estos ensayos se ha ido incrementando la especificidad y, sobre todo, la sensibilidad de los mismos, desde entre 75 y 85% en la primera generación, hasta casi 100% en la cuarta.

Genoma y generaciones de pruebas de anticuerpos

Los primeros ensayos estaban plagados de falsos positivos y tenían periodos muy largos de "ventana serológica" (tiempo que media entre la infección por VHC y la seroconversión), lo que hacía que no se detectaran muchas personas infectadas, además tuvieron baja representación antigénica (muy pocas proteínas virales) y a las pruebas se le escapaban seropositivos.

Cuadro 2.
Periodos de ventana según las diferentes pruebas

Anti-VHC 1ª generación	150 días
Anti-VHC 2ª generación	81.9 días
Anti-VHC 3ª generación	63.8 días
Antígeno core VHC (EIA)	14 días
ARN del VHC por PCR	12.6 días

El periodo de ventana serológica varía de un paciente a otro,⁵ la respuesta anti-VHC es detectable alrededor del comienzo de los síntomas clínicos en entre 50 a 70% de los pacientes y más adelante en el resto de los enfermos.¹⁰

Actualmente la detección de anticuerpos anti-VHC se realiza mediante ensayos inmunoenzimáticos de segunda o tercera generación.

El primer ensayo comercial desarrollado, conocido como prueba de primera generación, empleó una técnica de EIA que detectaba la presencia de anticuerpos contra la proteína c100-3 del VHC (anti-VHC). El antígeno c100-3 es una proteína no estructural, codificada por parte de la región NS4 del genoma viral. Esta prueba consistía en un EIA de captura de anticuerpo, en cuya fase sólida estaba unido el polipéptido c100-3, obtenido en levaduras como una proteína de fusión con la enzima superóxido dismutasa (SOD). Estas pruebas de primera generación (EIA-1) presentaban problemas de especificidad y sensibilidad, ya que sólo detectaban anticuerpos entre 75 y 85% de los pacientes infectados por el VHC.⁸

Debido a esto, se desarrollaron ensayos de segunda generación que incluían, además del péptido c100-3, otros dos péptidos: c22-3 (que corresponde a la nucleocápside viral) y el c33-c (que forma parte de la región NS3). Con este ensayo se mejoró ligeramente la especificidad de la prueba y se logró aumentar de manera notable la sensibilidad (93% de los pacientes infectados con el VHC). Además, con la inclusión de un péptido de la nucleocápside viral se pudo acortar el periodo de ventana para la detección de la seroconversión a anti-VHC tras la infección, ya que pasó de 16 semanas con EIA-1 a 10 semanas con EIA-2.¹¹

En la cuadro 3 se muestran las diferencias entre generaciones de EIA en cuanto a sensibilidad y valor predictivo positivo en poblaciones de bajo y alto riesgo.

Cuadro 3.
Comparación entre generaciones de EIA

Ensayo	Sensibilidad (%)	Valor predictivo positivo en población de bajo riesgo/prevalencia de infección (%)	Valor predictivo positivo en población de alto riesgo/prevalencia de infección (%)
EIA 1	70-80	30-50	70-85
EIA 2	92-95	50-61	88-90
EIA 3	97	75	90-95
EIA 4	98.8-100	-	-

Posteriormente se desarrollaron las pruebas de tercera generación, en las que se utilizaron antígenos de las regiones core y NS3 reconfigurados y un antígeno recombinante adicional derivado de la región NS5.¹¹ Con las pruebas de tercera generación se ha conseguido aumentar la sensibilidad de la técnica EIA hasta en 97% y la especificidad es mayor de 99%.¹² Además se ha reducido el "periodo de ventana", pues se logró detectar el anti-VHC de siete a nueve semanas después de la infección.

Las pruebas de cuarta generación no están tan disponibles en el mercado porque todavía están surgiendo, y tienen como característica esencial que detectan anticuerpos dirigidos contra antígenos muy específicos de los diferentes genotipos del virus, sobre todo 1, 2 y 3.¹³⁻¹⁵

Pruebas confirmatorias de detección de los anticuerpos

Como consecuencia de los problemas de especificidad que presentaban los EIA de primera y segunda generación (resultados falsos positivos), se desarrollaron métodos confirmatorios conocidos como recombinant immunoblot assay (RIBA)¹⁶⁻¹⁸ o line immunoblot assay (LIA),¹⁹ dependiendo del fabricante de la prueba. Estas pruebas sólo detectan anticuerpos específicos a proteínas separadas o unidades del antígeno viral recubierto sobre tiras de nitrocelulosa en lugar de microplacas. En ellas se incorpora una proteína fusionada con los antígenos víricos (SOD en el caso del RIBA y estreptavidina en el caso del LIA). La reacción positiva se caracteriza por la aparición de bandas coloreadas en posiciones específicas en la tira. La interpretación puede ser visual o automática.

Se han desarrollado RIBA y LIA de primera, segunda y tercera generación. El RIBA de tercera generación incluye antígenos recombinantes de las regiones NS3 y NS5, y péptidos sintéticos derivados de las regiones core y NS4. El LIA de tercera generación incluye un antígeno recombinante de la región NS3 del VHC y péptidos sintéticos de las regiones core, E2, NS4 y NS5.

En estas pruebas confirmatorias un resultado se considera negativo cuando no aparece reactividad para ninguno de los antígenos víricos, indeterminado cuando solamente hay reacción frente a uno de los antígenos víricos o cuando hay reactividad para más de uno de estos antígenos, pero también para SOD o estreptavidina. Se considera que la prueba es positiva cuando hay reactividad para dos o más antígenos víricos sin que la haya para SOD o estreptavidina.

En resumen, las pruebas confirmatorias no son más sensibles que las pruebas de EIA, pero sí más específicas, por lo que se utilizan para distinguir falsos positivos de la prueba de EIA en personas que nunca estuvieron infectadas con el VHC.

Anticuerpos contra el VHC del tipo IGM

Tanto los sistemas diagnósticos como los comprobatorios para detectar anti-VHC presentan la limitación de que la aparición de anticuerpos de tipo IGG contra el VHC puede tardarse hasta un año después de la infección.^{2,4} Además, los títulos de anti-VHC de tipo IGG no se correlacionan con el curso de la enfermedad, de ahí su escasa importancia como marcador pronóstico. En cambio, el anti-VHC de tipo IGM aparece antes que el anticuerpo de tipo IGG y tiene utilidad en la diferenciación de hepatitis aguda y crónica.^{19,20}

Se ha detectado respuesta de tipo IGM contra los antígenos core, NS3 y NS4, que habitualmente coincide en el tiempo con la respuesta de tipo IGG. La respuesta más intensa de IGM está dirigida contra el antígeno del core, y en algunos casos es el primer marcador que aparece tras la infección por el virus.²¹

Debido a esto se han desarrollado métodos para detectar anti-VHC de tipo IGM frente al core de VHC. Es conocido que los títulos de anticuerpos anti-VHC de tipo IGM, durante la fase aguda de la infección, se correlacionan con la evolución a la cronicidad. La determinación de este marcador durante la fase crónica de la enfermedad puede servir como factor predictivo de respuesta al tratamiento antiviral. Aquellos pacientes con respuesta bioquímica completa al tratamiento con interferón, al inicio de la terapia presen-

tan niveles de anti-VHC IgM superiores a los no respondedores, y su desaparición durante el tratamiento se correlaciona con una respuesta viral sostenida.

No obstante, algunos autores plantean que, aunque la duración de la respuesta de IgM habitualmente es breve, con frecuencia se sigue detectando en la fase crónica de la enfermedad, por lo que no se ha demostrado que la determinación de IgM anti-VHC en el diagnóstico de la infección aporte datos claros y concluyentes sobre la biología o estado de la infección viral.^{21,22}

Antígeno core del virus c de la hepatitis

La cápside icosaédrica del VHC está formada por la polimerización de la proteína core (21 kDa). Se ha demostrado que los niveles del antígeno del núcleo se correlacionan con los niveles de ARN viral.²³ Durante la seroconversión el antígeno core es detectado de uno a dos días después que el ARN-VHC con los métodos disponibles.^{24,25} De ahí que la cinética del core fluya en paralelo con la cinética del ARN-VHC. Se ha estimado que un picogramo de antígeno core total por mililitro es equivalente a aproximadamente 8 000 UI de ARN-VHC.²³ Esto permite que el título de antígeno core se use como un marcador de la replicación del VHC.^{5,26}

En el caso de la infección crónica por VHC, el número de partículas víricas en suero es muy bajo, esto hace que sea más difícil la detección de antígenos víricos mediante las técnicas convencionales.

La determinación y cuantificación del antígeno core total se puede realizar mediante un EIA (Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, Nueva Jersey, Estados Unidos). La versión actual del ensayo no detecta antígeno del núcleo cuando los niveles de ARN-VHC se encuentran por debajo de 20 000 UI/mL, lo cual limita su uso en el escenario clínico.²³

Otro método que permite detectar el antígeno del core del VHC en suero consiste en un EIA cuya fase sólida se encuentra recubierta con un anticuerpo monoclonal dirigido contra 35 aminoácidos de la proteína de la nucleocápside. Esta técnica tiene poca aplicación práctica debido a que necesita gran cantidad de suero del paciente (30 mL).

Los antígenos virales también se pueden detectar en biopsias hepáticas mediante técnicas de inmunohistoquímica. Con este fin se han utilizado anticuerpos mono y policlonales contra distintas proteínas del VHC. La determinación de los antígenos del VHC en las células hepáticas es un método de indudable valor diagnóstico, sin embargo, el hecho de que la técnica no esté estandarizada y que no exista un anticuerpo disponible comercialmente que proporcione resultados fiables, hace que no se pueda aplicar de forma rutinaria y sólo se ha reservado para trabajos de investigación.

Métodos moleculares para la determinación del ARN del VHC

Las técnicas de biología molecular son útiles para detectar y cuantificar el genoma viral en fluidos corporales mediante diferentes métodos.⁵

La secuencia genómica viral se puede analizar por genotipaje y, más frecuentemente, por medio de la secuenciación directa o por hibridación reversa.

Un aspecto muy importante que determina la calidad del diagnóstico molecular es la obtención y conservación de las muestras.

Características de la muestra para diagnóstico molecular

Mientras en los ELISA el suero o plasma puede conservarse algunos días a 4 °C y se detectan los anti-VHC si están presentes, para la detección o cuantificación del ARN viral es necesario tomar una serie de precauciones, pues el ARN es muy lábil y en condiciones inadecuadas se puede degradar y obtener un falso negativo debido a la mala conservación de la muestra.

Para estos ensayos se utilizan más comúnmente las muestras de suero o plasma humano, obtenido este último con los anticoagulantes ACD o EDTA en baja concentración (el EDTA es un agente quelante del magnesio, cofactor de la enzima Taq polimerasa y, por tanto, si está en alta concentración disminuye la eficiencia de polimerización de la enzima).

Las muestras tratadas con heparina no son útiles para esta prueba porque este anticoagulante inhibe la PCR.²⁷

La sangre con o sin anticoagulante, si va a ser transportada, se debe enviar al laboratorio a una temperatura de entre 2 y 25 °C y centrifugarse en las primeras cuatro horas luego de su recolección, durante 20 minutos de 800 a 1 600 g, para separar el suero o plasma de las células. El suero o plasma se transportará a una temperatura de 2 a 8 °C o congelado, y podrá ser conservado: de 2 a 8 °C un día como máximo, a -20 °C durante un mes y a -70 °C por un tiempo más prolongado.²⁸

Se recomienda no hacer congelaciones y descongelaciones repetidas de los sueros o plasmas porque se podrían producir falsos negativos de la prueba, sobre todo para muestras con baja viremia.

Entre las técnicas de diagnóstico molecular existen diferentes clasificaciones:²⁹

- Técnicas cualitativas (detección o no del ácido nucleico) y cuantitativas (determinación de la carga viral)
- Técnicas de no amplificación (hibridación clásica) o amplificación (PCR, NASBA)
- Técnicas de amplificación: de "la diana" (PCR, NAS-BA, TMA) o de la señal (ADN ramificado/Branched-DNA)

En las técnicas cualitativas o cuantitativas se utilizan indistintamente métodos de amplificación de "la diana" o de la señal, así como métodos donde no se amplifica porque la concentración del ácido nucleico en el fluido que se está estudiando es elevada y con una simple hibridación es suficiente para detectarlo o cuantificarlo.

El ARN del VHC está presente en cantidades muy bajas en el suero y los tejidos como para poder ser detectado por los métodos de hibridación clásica, como los que se utilizan para la detección del ADN del virus B de la hepatitis. Por ello es necesaria una etapa previa de amplificación.

Las técnicas de amplificación pueden ser de dos tipos dependiendo de la entidad que se amplifique: puede ser "la diana" (segmento de ADN o ARN a detectar) o la señal final:

Técnicas de amplificación de la diana

Su principio se basa en la síntesis, durante una reacción enzimática cíclica, de un gran número de copias del ácido nucleico (amplicones) que pueden detectarse por las técnicas habituales y/o se puede cuantificar la cantidad de genoma viral de la muestra

Se han desarrollado varias técnicas de amplificación del genoma viral:

- La reacción en cadena de la polimerasa (PCR)³⁰ permite sintetizar copias del ADN vírico por medio de enzimas termoestables, como el ADN polimerasa Taq (*Thermus aquaticus*) mediante ciclos repetidos de desnaturalización del ADN, unión de dos cebadores específicos a la secuencia de interés y polimerización de la cadena de ADN. Se produce así un aumento exponencial en la cantidad de producto (amplicon). Una vez amplificadas las copias del ADN, se pueden detectar fácilmente mediante cualquier otro ensayo tradicional

Se han desarrollado técnicas basadas en la PCR:

- RT-PCR: proceso de amplificación de ARN (ribosomal, mensajero, genómico viral) que lleva un paso inicial de transcripción reversa para obtener un ADN copia que sirva de molde para la amplificación
- PCR anidada o nested PCR: los productos de una primera ronda de amplificación son nuevamente amplificados con un segundo juego de cebadores, lo cual eleva la especificidad del método (utiliza cuatro cebadores específicos) y reduce las amplificaciones secundarias aumentando también la sensibilidad del ensayo
- PCR múltiple: se puede amplificar con dos o más juegos de cebadores para detectar diferentes ADN dianas a la vez
- PCR inversa: amplifica fragmentos desconocidos de ADN que están flanqueados por secuencias conocidas³¹

En el caso del ARN del VHC hay estuches comerciales que utilizan dos de las técnicas descritas anteriormente para su detección, debido a su baja concentración en el suero o plasma.

Primero se realiza una RT-PCR (transcripción reversa) inicial con el objetivo de sintetizar un ADN copia (ADNC) o complementario al ARN viral para usarlo como molde en la reacción de PCR. Dependiendo de la buena sensibilidad de los cebadores utilizados, puede ser suficiente con este paso de amplificación, y en otros es necesario hacer una PCR anidada.

Luego se procede a realizar una PCR anidada con el objetivo de aumentar la sensibilidad o detectabilidad del ensayo.

Un esquema general del ensayo de detección del ARN del VHC es el que se aplica en el ensayo UMELOSA® HCV cualitativo.³¹⁻³⁴

Esquema general del ensayo: UMELOSA® HCV cualitativo

Desde el desarrollo en 1983 de la PCR por Kary Mullis³⁰ (lo cual le valió el Premio Nobel de Química, 1993), la técnica se venía realizando según protocolos puestos a punto por cada laboratorio. Se efectuaron estudios que demostraron que existían diferencias notables en cuanto a la sensibilidad,

especificidad y reproducibilidad del ensayo, pues todo el proceso se realizaba manualmente en tres baños térmicos a diferentes temperaturas y después de cada paso de desnaturalización era necesario añadir la enzima, pues no era estable a más de 40 °C, esto era un proceso muy largo, laborioso y con alto riesgo de contaminación muestra a muestra. El descubrimiento en el Parque Nacional de Yellowstone (Estados Unidos) del *Thermus aquaticus*³⁵ y la obtención de su ADN polimerasa resistente a altas temperaturas, y el desarrollo por la Perkin Elmer de un equipo denominado thermocycler, o secuenciador térmico, han permitido realizar esta técnica con más confiabilidad.

Ventajas de la PCR:

- Alta sensibilidad y especificidad, independiente de la respuesta inmune y del desarrollo de la enfermedad.
- Versatilidad: debido a su alta especificidad, cada segmento de ADN o ARN genómico es blanco potencial para un ensayo diagnóstico por PCR
- Detecta el ADN proviral latente
- Los resultados se obtienen con rapidez
- Requiere de poca muestra de suero o plasma, la cual se inactiva al comenzar el proceso
- Es aplicable a una amplia variedad de muestras clínicas, forenses, etc
- Permite detectar en diferentes tejidos la replicación extrahepática
- Detecta el genoma viral en las muestras durante el periodo de ventana (de 8 a 12 semanas) y en los hemoderivados
- Permite determinar la carga viral
- Permite realizar la caracterización molecular de los virus (genotipaje)
- Es útil para el seguimiento de los esquemas terapéuticos y estudios de resistencia a antivirales
- Permite el diagnóstico en personas inmunodeprimidas, con deficiencia renal crónica o trasplante de órgano
- Se emplea en los procedimientos de clonaje y expresión de proteínas virales
- No sólo se utiliza para la detección del blanco en suero o plasma, también se aplica para estudiar la presencia del genoma viral en el tejido hepático y en células mononucleares de sangre periférica

Limitaciones de la PCR

Falsos negativos:

- Recolección inapropiada de la muestra
- Muy baja carga viral, inferior al límite de detección de la técnica
- Secuencia del patógeno alterada
- Presencia de inhibidores que reduzcan la eficiencia de la reacción

Falsos positivos:

- Por contaminación cruzada entre muestras y por arrastre de amplicones
- Similitud entre genes celulares y secuencias retrovirales
- Amplificación basada en la secuencia de los ácidos nucleicos (nucleic acid sequence-based amplification,

nas-ba).³⁶ Esta técnica permite obtener copias del arn viral en forma de arn de simple cadena complementaria al arn genómico mediante una reacción enzimática cíclica con tres enzimas diferentes

Ventajas:

- Estabiliza e inactiva el arn viral para su transportación
- Utiliza todo tipo de muestras y volúmenes: plasma, suero, sangre seca y sangre total, leche, semen, saliva, linfocitos y tejidos
- Notable control de la contaminación
- Amplificación isotérmica
- Amplificación selectiva de arn en presencia de adn
- Elevada robustez por el uso de tres calibradores
- Cuantificación reproducible

Limitaciones:

- Mucha manipulación en la detección
- Necesidad de un equipo específico de electroquimioluminiscencia (ECL)
- Costo elevado

La amplificación mediada por transcripción (transcription-mediated amplification, TMA)³⁷ consiste en una reacción isotérmica y usa dos enzimas: la reverso transcriptasa y la arn polimerasa T7. El amplicon también consiste en una cadena simple de arn.

La ventaja de las técnicas de amplificación de la diana, como las descritas, es su gran sensibilidad. Los inconvenientes son una cierta falta de reproducibilidad en los casos de bajos niveles de viremia y la posibilidad de aparición de falsos positivos. En general éstos se deben a la contaminación con productos amplificados en reacciones precedentes.

DetECCIÓN POR HIBRIDACIÓN REVERSA

La detección de los amplicones obtenidos por PCR y TMA se realiza mediante un ensayo de hibridación en condiciones de astringencia fuertes con sondas de oligonucleótidos fijados a una fase sólida. Las sondas son diseñadas por complementariedad con las diferentes secuencias amplificadas. La unión amplicon-híbrido se revela en una reacción

enzimática, seguida por la detección de color o de señal luminiscente o fluorescente. La hibridación a una sonda en particular significa que el fragmento analizado tiene una secuencia complementaria.³⁸

TÉCNICAS DE AMPLIFICACIÓN DE LA SEÑAL

Los métodos clásicos de hibridación permiten acoplar, gracias a una sonda nucleotídica, una molécula señal (molécula radioactiva o enzima) a cada molécula de genoma viral. Sin embargo, la baja tasa de replicación del vhc da lugar a una baja concentración de partículas virales circulantes, haciendo que la señal emitida sea indetectable por las técnicas convencionales de hibridación molecular. Los métodos de amplificación de la señal se basan en la fijación de un gran número de moléculas señal a cada molécula de arn, permitiendo así la detección de estos híbridos.

El único método comercial disponible hoy en día, basado en esta técnica, es el adn ramificado (branched dna).³⁹ El genoma viral primero hibrida con sondas unidas a la fase sólida y con otras sondas que lo unen a una molécula de adn ramificado, la cual a su vez se une a cientos de sondas de adn conjugados con enzima. La detección se basa en la emisión luminiscente del sustrato hidrolizado por la enzima. La cuantificación se basa en la curva estándar generada simultáneamente usando estándares conocidos.

En un inicio esta técnica no presentaba muy buena sensibilidad y sólo se utilizaba para cuantificar, actualmente ya ha alcanzado valores de sensibilidad muy buenos tanto para la detección como para la cuantificación.⁴⁰

La limitación de esta técnica es que requiere de un luminómetro, pero las ventajas son su especificidad, su buena reproducibilidad, no requiere de equipos especiales para la amplificación y es un método muy rápido y sencillo.

Conflicto de intereses

Los autores de este manuscrito no tienen conflictos de intereses por revelar.

Fuentes de financiamiento

No hubo financiamiento de institución o empresa para este fin.

Referencias

1. Crespo, M.P. "El diagnóstico viral por el laboratorio", *Colombia Medica*, 2000, 31 (3).
2. Hino, K., Sainokami, S., Shimoda, K., Niwa, H. y Lino, S., "Clinical course of acute hepatitis c and changes in hcv markers", *Dig Dis Sci*, 1994, 39: 19-27.
3. Farci, P., Alter, H.J., Wong, D., Miller, R.H., Shih, J.W., Jett, B. y Purcell, R.H., "A long-term study of hepatitis c virus replication in non-A, non-B hepatitis", *N Engl J Med*, 1991, 325: 98-104.
4. Puoti, M., Zonaro, A., Ravaggi, A., Marin, M.G., Castelnovo, F. y Cariani, E., "Hepatitis c virus RNA and antibody response in the clinical course of acute hepatitis c virus infection", *Hepatology*, 1992, 16: 887-881.
5. Pawlotsky, J.M., "Use and interpretation of virological tests for hepatitis c", *Hepatology*, 2002, 36 (5): s65-s73.
6. Bukh, J., Miller, R.H. y Purcell, R.H., "Genetic heterogeneity of hepatitis c virus: quasiespecies and genotypes", *Semin Liver Dis*, 1995, 1 (15): 41-63.
7. Padrón, G.J., Arus, E., Morales, J., Muzio, V., Penton, E., Mas, P., Sariol, C.A. et al., *Bases moleculares para el estudio de las hepatitis virales*, La Habana, Elfos Scientiae, 1998, pp. 161-184.
8. Carey, W., "Tests and screening strategies for the diagnosis for hepatitis c", *Cleveland Clin J Medicine*, 2003, 70 (4): 7-13.
9. UMELISA® HCV 3ª Generación para la detección de anticuerpos al vhc en suero, plasma y sangre seca sobre papel de filtro, "Instructivo del ensayo", CIE, 2000.
10. National Institutes of Health (NIH), "Consensus and state of the science statements", *Statement on Management*

- of Hepatitis c, 2002, 19 (3).
11. Hoofnagle, J.H., "Course and outcome of hepatitis c", *Hepatology*, 2002, 36: 21-29.
 12. Colin, C., Lanoir, D., Touzet, S., Meyaud-Kraemer, L., Bailly, F. y Trepo, C., "Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis c virus antibody detection assays: an analysis of the literature", *J Viral Hepat*, 2001, 8: 87-95.
 13. ImmunoComb® II HCV kit: a rapid test for the qualitative detection of IgG antibodies to hepatitis c virus (HCV) in human serum or plasma, Code: 60455002, Organics.
 14. Bassit, L., Van Heuverswyn, H., De Bosschere, K., Nishiyama, A.S. *et al.*, Comparative study of two anti-HCV screening tests in a large genotyped population of Brazilian dialysis patients", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2002, 21: 404-406.
 15. } Maertens, G., Vorsters, A., Royens, B., Dekeyser, F. y Zrein, M., "A fourth generation assay for the screening of HCV antibodies", Hepatitis Program, Innogenetics NV, presentada en la European Association for the Study of the Liver, 34th Annual Meeting, Nápoles, Italia, 8-12 de abril de 1999.
 16. Skidmore, S., "Recombinant immunoblot assay for hepatitis c antibody", *The Lancet*, 1990, 335 (8701): 1346.
 17. Van der Poel, C.L., Cuypers, H.T.M., Reesink, H.W. *et al.*, "Confirmation of hepatitis c virus infection by new four-antigen recombinant immunoblot assay", *The Lancet*, 1991, 337 (8737): 317-319.
 18. Alter, H.J., Tegtmeier, G.E., Jett, B.W. *et al.*, "The use of a re-combinant immunoblot assay in the interpretation of anti-hepatitis c virus reactivity among prospectively followed patients, implicated donors, and random donors", *Transfusion*, 1991, 31 (8): 771-776.
 19. LIA TEK HCV III, Organon Teknika, B.V., Holanda.
 20. Ortiz-Ibarra, F.J., Figueroa-Damián, R., Lara-Sánchez, J., Arredondo-García, J.L. y Ahued-Ahued, J.R., "Prevalencia de marcadores serológicos de los virus de la hepatitis A, B, C y D en embarazadas", *Salud Pública Mex*, 1996, 38: 317-322.
 21. Picazo, J.J. y Fuertes, A., "Diagnóstico serológico de la hepatitis c", *Protocolos de Diagnóstico Serológico Clínico*, 5, DSC.
 22. Dutra Souto, F.J., Fernandes Fontes, J. y Coimbra Gaspar, A.M., "Prevalence of Hepatitis B and C virus markers among malaria-exposed gold miners in Brazilian Amazon", *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2001, 96.
 23. Pawlotsky, J.M., Prescott, L., Simmonds, P., Pellet, C., Laurent-Puig, P., Labonne, C., Darthuy, F. *et al.*, "Serological determination of hepatitis c virus genotype: comparison with a standardized genotyping assay", *J Clin Microbiol*, 1997, 35: 1734-1739.
 24. Courouze, A.M., Le Marrec, N., Bouchardeau, F., Razer, A., Maniez, M., Laperche, S. y Simon, N., "Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period", *Transfusion*, 2000, 40: 1198-1202.
 25. Lee, S.R., Peterson, J., Niven, P., Bahl, C., Page, E., DeLeys, R., Giordano-Schmidr, D. *et al.*, "Efficacy of a hepatitis c virus core antigen enzyme-linked immunosorbent assay for the identification of 'window-phase' blood donations", *Vox Sang*, 2001, 80: 19-23.
 26. Bouvier, A.M., Patel, K., Dahari, H., Beaucourt, S., Larderie, P., Blatt, L., Hezode, C. *et al.*, "Clinical utility of total hepatitis c virus (HCV) core antigen quantification, a new indirect marker of HCV replication", *Hepatology*, 2002, 36: 211-218.
 27. Miyachi, H. *et al.*, "Monitoring of inhibitors of enzymatic amplification in polymerase chain reaction and evaluation of efficacy of RNA extraction for the detection of hepatitis c virus using the internal control", *Clin Chem Lab Med*, 1998, 36 (8): 571-575.
 28. Busch, M.P., Wilber, J.C., Johnson, P., Tobler, L. y Evans, C.S., "Impact of specimen handling and storage on detection of hepatitis c virus RNA", *Transfusion*, 1992, 32: 420-425.
 29. Tang, Y.W., Procop, G.W. y Persing, D.H., "Molecular diagnosis of infectious diseases", *Clin Chemistry*, 1997, 43 (11): 2021-2038.
 30. González, Y.J., González, I., Vina, A., Armas, A., García, I. y Solís, R.L., "Desarrollo de un sistema de diagnóstico molecular para la detección cualitativa del ARN del virus de la hepatitis c", *Biotecnología Aplicada*, 2003, 20 (2): 122-125.
 31. González, I., Vina, A., Armas, A., García, I. y González, Y.J., "Design of an antisense RT-PCR primer efficient for all hepatitis c virus genotypes. Comparison of its performance vs. a commercial primer", *Analytical Biochemistry*, 2003, 315 (2): 281-284.
 32. González, I., González, Y.J., Armas, A., Vina, A. *et al.*, "Validation of a nested PCR assay UMELOSA® HCV Cualitativo for detection of hepatitis c virus", *Biologicals*, 2003, 31 (1): 55-61.
 33. González, I., González, Y.J., Vina, A., Armas, A. y Solís, R.L., "The usefulness of UMELOSA hepatitis c virus qualitative kit as supplemental test for confirmation of hepatitis c virus infection", *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2004, 37: 25-27.
 34. Mullis, K.B. y Faloona, F.A., "Specific synthesis of DNA *in vitro* via a polymerase-catalyzed chain reaction", *Methods Enzymol*, 1987, 155: 335-350.
 35. Saiki, R.K., Gelfand, D.H., Stoffel, S. *et al.*, "Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase", *Science*, 1988, 239: 487-491.
 36. Compton, J., "Nucleic acid sequence-based amplification", *Nature*, 1991, 350: 91-92.
 37. Guatelli, J.C., Whitefield, K.M., Chappelle, H.L., Di Michelle, L.J. *et al.*, "Isothermal *in vitro* amplification of nucleic acids by multi-enzyme reaction modeled after retroviral replication", *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 1874-1878.
 38. Lok, A.S.F. y Gunaratnan, N.T., "Diagnosis of hepatitis c", *Hepatology*, 1997.
 39. Collins, M.L., Zayati, C., Detmer, J., Daly Kolberg, J., Chang, C., Irvine, I., Tucker, J. y Urdea, M.S., "Preparation and characterization of RNA standards for use in quantitative branched DNA hybridization assays", *Anal Biochem*, 1995, 226: 120-129.
 40. Collins, M.L., Irvine, I., Tyner, D., Fine, E., Zayati, C., Chang, C., Horn, T., Ahle, D., Detmer, J., Shen, L.P., Kolberg, J., Bushnell, S., Urdea, M.S. y Ho, D.D., "A branched DNA signal amplification assay for quantification of nucleic acid targets below 100 molecules/ml", *Nucleic Acids Res*, 1997, 25: 2979-2984.

Cabrales Escobar, Iván Eduardo¹
 Juárez Cruz, Abigail²

Bacteriemia asociada a catéter por *Kluyvera cryocrescens*: reporte de caso y revisión

Kluyvera cryocrescens catheter-associated bacteremia: case report and review

Fecha de aceptación: diciembre 2020

Resumen

ANTECEDENTES. *Kluyvera cryocrescens* es un bacilo gram negativo, oxidasa negativo, nitrito positivo, fermentador de glucosa. Aunque anteriormente se le consideraba un saprofito benigno, existen reportes de infecciones ocasionadas por este microorganismo. Se reporta el primer caso en México de bacteriemia ocasionada por *K. cryocrescens* en una paciente portadora de ileostomía con antecedente de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial, con infección primaria en el catéter vascular.

Se hizo revisión de la literatura a través de una investigación en Pubmed de los casos descritos hasta la fecha.

RESULTADOS. Sólo se han reportado 13 casos, principalmente bacteriemia, la relación por sexo fue similar, siete mujeres y seis hombres, con un rango de edad desde las tres semanas de vida hasta los 85 años (media de 36 años). La gran mayoría presentó alguna comorbilidad y la tasa de mortalidad calculada en estos casos fue de 23%.

CONCLUSIONES. *K. cryocrescens* es un patógeno que potencialmente puede causar infecciones severas, con predilección por individuos inmunodeprimidos y con múltiples comorbilidades.

Palabras clave: *Kluyvera cryocrescens*, bacteriemia, inmunosuprimido.

Abstract

BACKGROUND. *Kluyvera cryocrescens* is a gram negative, oxidase negative, nitrite positive, glucose fermentor. Although it was previously considered a benign saprophyte, there are reports of infections caused by this microorganism. The first case in Mexico of bacteremia caused by *K. cryocrescens* is reported in a patient with an ileostomy and history of type 2 diabetes and arterial hypertension, with primary infection in the vascular catheter.

A review of the literature was carried out through an investigation in Pubmed of the cases described to date.

RESULTS. Only 13 cases have been reported, mainly bacteremia, the relationship by sex was similar with the affection of seven women and six men, with an age range from three weeks of life to 85 years (mean of 36 years). Most patients presented some comorbidity and the mortality rate calculated in these cases was 23%.

CONCLUSIONS. *K. cryocrescens* is a pathogen that can potentially cause severe infections, with a predilection for immunosuppressed individuals and with multiple comorbidities.

Keywords: *Kluyvera cryocrescens*, bacteremia, immunosuppressed.

Introducción

Kluyvera cryocrescens es un miembro de la familia Enterobacteriaceae que se caracteriza porque es un bacilo gram negativo, móvil, que fermenta la glucosa produciendo gas y ácido, oxidasa negativo y nitrito positivo. Se ha reportado el aislamiento de *Kluyvera* spp. a partir de especímenes humanos como esputo, orina, heces, garganta y sangre,

así como del propio ambiente, algunos ejemplos de ellos son muestras de aguas residuales, aceite, comida, agua, leche y lavabos de hospitales.¹ Hasta ahora se han descrito cuatro especies diferentes de *Kluyvera*: *K. ascorbata*, *K. cryocrescens*, *K. georgiana* y *K. cochleae*. Las primeras tres especies han sido recuperadas de especímenes humanos,

¹ Departamento de Medicina Interna

² Departamento de Infectología, Hospital General de Zona 2-A, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México
 Correspondencia: Dr. Iván Eduardo Cabrales Escobar

Calle Añil núm. 144, Col. Granjas México. C.P. 08400, Alcaldía Izta-calco, Ciudad de México.

Dirección electrónica: Ivan_cabrales92@hotmail.com
 Teléfono: 55 7909 5631

mientras que *K. cochleae* sólo se ha aislado en caracoles y babosas.²

A pesar de que existen algunos reportes que sugieren que las especies del género *Kluyvera* pueden causar infecciones severas, el significado clínico del aislamiento de *K. cryocrescens* se mantiene incierto. En este artículo reportamos un caso de bacteriemia asociada a catéter ocasionada por *K. cryocrescens*, así como una revisión de la literatura que analiza la historia, microbiología, presentación y relevancia clínica de tal patógeno.

Reporte de caso

Presentamos el caso de una paciente de 71 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, fue admitida en un hospital en la Ciudad de México debido a deterioro neurológico agudo y lesión renal aguda condicionados por ileostomía de alto gasto. Durante su estancia recibió manejo por descontrol hidroelectrolítico y metabólico, se inició protocolo para cirugía de restitución del tránsito intestinal. Sin embargo, se documentó neumonía nosocomial por lo que requirió intubación endotraqueal, se comenzó tratamiento con imipenem y vancomicina. Posteriormente la paciente desarrolló fiebre, se buscó el foco infeccioso y se obtuvo muestra para cultivo de aspirado traqueal y hemocultivos a través de vía periférica y de catéter venoso central. A las 24 horas se tuvieron hemocultivos positivos tanto a nivel central como periférico que después, a las 72 horas, por medio de sistema Vitek se identificó como *Kluyvera cryocrescens*; se retiró el catéter venoso central subclavio y se envió para cultivar punta de catéter, se obtuvo desarrollo del mismo microorganismo; la paciente cumplió 10 días de tratamiento con imipenem, con remisión del síndrome febril.

Discusión

En el año 1936 Kluyver y Van Niel postularon la existencia de microorganismos flagelados polarmente en el género *Pseudomonas* con una fermentación de tipo ácido-mixta parecida a la de *Escherichia*. En 1956, Asai y colaboradores identificaron un grupo de bacilos gram negativos que producían grandes cantidades de ácido alfa-cetoglutarico durante la fermentación de glucosa. Asai llamó a estos microorganismos *Kluyvera* debido a la similitud con los organismos descritos previamente por Kluyver y Van Niel, pero más tarde propuso que tal nombre fuera transferido al género *Escherichia* debido a la presencia de flagelos peritricos en lugar de polares. De esta forma, el género *Kluyvera* fue abolido y no apareció en las *Approved Lists of Bacterial Names* publicadas en 1976.³⁻⁵ Posteriormente, en 1979, Braunstein y colaboradores aislaron el mismo tipo de microorganismos a partir de una muestra de esputo de un niño de seis años de edad con tuberculosis pulmonar, el cual se consideró como contaminante. Éste también se aisló del drenaje de una mujer con pancreatitis aguda. El Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) identificó estos microorganismos como "Grupo entérico 8".⁶ Basados en

amplias investigaciones, en 1981 Farmer y colaboradores colocaron a *Kluyvera* como un nuevo género en la familia Enterobacteriaceae.¹

Los gérmenes pertenecientes a este género son bacilos gram negativos, móviles, que fermentan arabinosa, manitol, maltosa, melibiosa, raffinosa, rhamnosa, glucosa y sacarosa; con reacciones positivas para catalasa, ornitina descarboxilasa, indol, citrato, malonato y esculina. Tiene reacciones negativas para inositol, adonitol, urea, arginina, Voges-Proskauer y triptofano desaminasa. Actualmente el género *Kluyvera* posee cuatro especies: *K. cryocrescens*, *K. ascorbata*, *K. georgiana* y *K. cochleae*,² de las cuales las primeras tres se han podido aislar de especímenes humanos. Además, el equipo de Pavan⁷ también ha propuesto que *Enterobacter intermedius* es fenotípica y genotípicamente un miembro del género *Kluyvera*.

Kluyvera cryocrescens se ha aislado principalmente en el ambiente y, de forma excepcional, a partir de una variedad de especímenes humanos como esputo, orina, heces, garganta, sangre, entre otros, en un principio se consideró un saprofito benigno que coloniza predominantemente el tracto respiratorio, gastrointestinal y/o urinario. Sin embargo, algunos reportes sugieren que este microorganismo puede ocasionar un amplio espectro de infecciones que abarca desde tejidos blandos hasta enfermedad diseminada fatal e incluso representar un patógeno oportunista. Actualmente el significado clínico del mismo permanece incierto.

En la literatura existen diversos informes de infecciones por *Kluyvera cryocrescens* que ocurrieron tanto en huéspedes inmunodeprimidos como en inmunocompetentes. En 1987 Wong y colaboradores⁸ reportaron el crecimiento de *K. cryocrescens* a partir de muestras sanguíneas tomadas a través de un catéter Broviac y sugirieron que se trataba de un caso de bacteriemia asociada a angioacceso, dada la repuesta clínica al tratamiento establecido y a que no fue posible detectar otro foco infeccioso. En este caso no se investigó la probabilidad de contaminación ambiental y posteriormente también hubo crecimiento positivo para *C. albicans*. Un año después, el equipo de Thaller⁹ describió el aislamiento del mismo microorganismo a partir de una muestra de pus recolectada de la vesícula biliar de una mujer de 76 años de edad con historia de cólico durante más de 15 años, en quien se diagnosticó colecistitis enfisematosa y fue sometida a tratamiento quirúrgico.

En 1996 Sezer y colaboradores¹⁰ reportaron el primer caso de peritonitis asociada a diálisis peritoneal ocasionada por *K. cryocrescens* en una mujer de 57 años con enfermedad renal crónica terminal, el cual culminó de forma fatal luego de complicarse a causa de la formación de un absceso intraabdominal. En el año 2002, Lin y colaboradores¹¹ describieron el único caso de brote nosocomial reportado hasta este entonces. Reportaron cuatro casos de bacteriemia nosocomial por *K. cryocrescens* en una unidad de cuidados coronarios. Los cuatro pacientes tuvieron dos sets de hemocultivos positivos para dicha bacteria. El dato común entre ellos es que padecían enfermedad arterial coronaria como patología de base y portaban un acceso venoso periférico heparinizado. La investigación resultó incierta para determinar el origen de la infección, ya que el microorganismo no pudo ser aislado de muestras ambientales o de las manos del equipo médico.

Otros autores han descrito diversos casos de afección sistémica o localizada con varios reportes de bacteriemia asociada o no a angioacceso tanto en adultos como en niños, como sepsis neonatal, infección a nivel de tracto

urinario bajo, tejidos blandos, además de un caso de absceso hepático en paciente inmunodeprimido.¹²⁻¹⁷ En el cuadro 1 se resumen las características principales de los casos previamente comentados.

Cuadro 1.
Casos de infección por *Kluyvera cryocrescens* reportados en humanos

Autor	Edad/sexo	Factor de riesgo	Diagnóstico	Aislamiento	Desenlace
Wong y cols. (1987) ⁸	17 meses/masculino	Tetralogía de Fallot	Bacteriemia/infección de angioacceso	Hemocultivo	Finado
Thaller y cols. (1988) ⁹	76 años/femenino	Se desconoce	Colecistitis aguda enfisematosa	Secreción de vesícula biliar	Curado
Sezer y cols. (1966) ¹⁰	57 años/femenino	Enfermedad renal crónica terminal	Peritonitis asociada a diálisis peritoneal	Líquido peritoneal	Finado
West y cols. (1998) ¹²	31 años/masculino	Diabetes tipo 1	Celulitis/tenosinovitis	Tejido de debridación de falange	Curado
Ortega y cols. (1999) ¹³	10 años/femenino	Ninguno	Infección de vías urinarias	Urocultivo	Curado
Lin y cols. (2002) ¹¹	65 años/femenino	Cardiopatía isquémica/reumática	Bacteriemia	Hemocultivo	Curado
	71 años/femenino	Cardiopatía isquémica			
	85 años/femenino	Cardiopatía isquémica/diabetes tipo 2			
	35 años/masculino	Cardiopatía isquémica			
Cheruvattath y cols. (2007) ¹⁴	18 años/femenino	Receptor de trasplante hepático/déficit de α 1-antitripsina	Absceso hepático	Aspirado de absceso	Curado
Toprak y cols. (2008) ¹⁵	2 años/masculino	Tumor neuroectodérmico primitivo	Bacteriemia/infección de angioacceso	Hemocultivo central y periférico	Curado
Altun y cols. (2010) ¹⁶	3 semanas/masculino	Prematuridad	Sepsis neonatal	Hemocultivo	Curado
Yoshino y cols. (2016) ¹⁷	81 años/masculino	Enfermedad pulmonar intersticial	Bacteriemia	Hemocultivo	Finado

* Elaboración propia con base en Yoshino y colaboradores.¹⁷

Las características clínicas y la evolución natural de las infecciones ocasionadas por *K. cryocrescens* permanecen poco claras debido a que hasta el día de hoy son pocos los casos publicados en la literatura. Sin embargo, de estos reportes se pueden obtener varias características clínicas

comunes entre los individuos afectados y similares a las que presentaba nuestra paciente. La relación por sexo fue similar con afección de siete mujeres y seis hombres, con un rango de edad desde las tres semanas de vida hasta los 85 años y una media de 36 años. La gran mayoría presentó

alguna comorbilidad significativa, entre las que destacan diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica y enfermedad pulmonar intersticial, así como padecer malformaciones cardíacas congénitas, tumores congénitos o prematuridad, entre los pacientes pediátricos. De forma correspondiente, nuestra paciente padecía diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y era portadora de ileostomía como principales factores comórbidos. Cabe destacar que la mayoría de los casos mencionados se trataron sobre cuadros de bacteriemia (61%), de los cuales el 100% portaba algún angioacceso, tal y como sucedió con la paciente que presentamos. Por último, la tasa de mortalidad calculada en estos casos fue de 23%.

En este trabajo reportamos un caso de bacteriemia por *K. cryocrescens* en el que se evidenció el origen de la infección a partir de un angioacceso, ya que se documentó crecimiento positivo de dicho microorganismo en hemocultivos central y periférico, así como el cultivo de punta de catéter. Éste es el primer caso de infección ocasionada

por *K. cryocrescens* reportado en México. De acuerdo con las características descritas en nuestra paciente y en los casos reportados previamente, concluimos que se trata de un microorganismo que tiene predilección por individuos inmunodeprimidos y con múltiples comorbilidades (aunque también se han reportado casos en sujetos sanos), para lo cual ser portador de algún angioacceso puede ser un factor de riesgo importante. Por lo tanto, a pesar de que las primeras descripciones lo consideraban un saprofito benigno, este reporte refuerza la evidencia de que hoy en día se debe reconocer como un microorganismo que potencialmente puede atentar contra la vida y no se debe subestimar. Cuando se aísla en una muestra clínica, los médicos deben estar conscientes de su potencial patógeno y ofrecer una terapia antimicrobiana apropiada.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Farmer, J.J. 3rd, Fanning, G.R., Huntley-Carter, G.P. *et al.*, "Kluyvera, a new (redefined) genus in the family Enterobacteriaceae: identification of *Kluyvera ascorbata* sp. nov. and *Kluyvera cryocrescens* sp. nov. in clinical specimens", *J Clin Microbiol*, 1981, 13 (5): 919-933.
- Müller, H.E., Brenner, D.J., Fanning, G.R., Grimont, P.A. y Kämpfer, P., "Emended description of *Buttiauxella agrestis* with recognition of six new species of *Buttiauxella* and two new species of *Kluyvera*: *Buttiauxella ferraguti* sp. nov., *Buttiauxella gaviniae* sp. nov., *Buttiauxella brennerae* sp. nov., *Buttiauxella izardii* sp. nov., *Buttiauxella noackiae* sp. nov., *Buttiauxella warmboldiae* sp. nov., *Kluyvera cochleae* sp. nov., and *Kluyvera georgiana* sp. nov.", *Int J Syst Bacteriol*, 1996, 46 (1): 50-63.
- Kluyver, A.J. y Van Niel, C.B., "Prospects for a natural system of classification of bacteria", *Zentralbl Bacteriol*, 1936, 94: 343-369.
- Asai, T., Okumura, S. y Tsunoda, T., "On a new genus *Kluyvera*", *Proceedings of the Japanese Academy*, 1956, 32: 488-493.
- Asai, T., Hzuka, H. y Komagata, K., "The flagellation of genus *Kluyvera*", *Journal of General and Applied Microbiology*, 1962, 8: 187-191.
- Braunstein, H., Tomasulo, M., Scott, S. y Chadwick, M.P., "A biotype of Enterobacteriaceae intermediate between *Citrobacter* and *Enterobacter*", *Am J Clin Pathol*, 1980, 73 (1): 114-116.
- Pavan, M.E., Franco, R.J., Rodríguez, J.M. *et al.*, "Phylogenetic relationships of the genus *Kluyvera*: transfer of *Enterobacter intermedius* Izard *et al.* 1980 to the genus *Kluyvera* as *Kluyvera intermedia* comb. nov. and reclassification of *Kluyvera cochleae* as a later synonym of *K. intermedia*", *Int J Syst Evol Microbiol*, 2005, 55 (Pt 1): 437-442.
- Wong, V.K., "Broviac catheter infection with *Kluyvera cryocrescens*: a case report", *J Clin Microbiol*, 1987, 25 (6): 1115-1116.
- Thaller, R., Berlutti, F. y Thaller, M.C., "A *Kluyvera cryocrescens* strain from a gall-bladder infection", *Eur J Epidemiol*, 1988, 4 (1): 124-126.
- Sezer, M.T., Gültekin, M., Günseren, F., Erkiliç, M. y Ersoy, F., "A case of *Kluyvera cryocrescens* peritonitis in a CAPD patient", *Perit Dial Int*, 1996, 16 (3): 326-327.
- Lin, J.C., Chen, C.H., Siu, L.K. y Chang, F.Y., "Nosocomial outbreak of *Kluyvera cryocrescens* bacteremia", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2002, 23 (2): 62-64.
- West, B.C., Vijayan, H. y Shekar, R., "Kluyvera cryocrescens finger infection: case report and review of eighteen *Kluyvera* infections in human beings", *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1998, 32 (3): 237-241.
- Ortega Calvo, M., Delgado Zamora, R., Fernández Arance, P., Elgorriaga Guillén, L.J., Del Valle Vázquez, L. y Gutiérrez Caracuel, J., "Kluyvera cryocrescens: urocultivo positivo en una niña con proteinuria ligera persistente", *Actas Urol Esp*, 1999, 23 (6): 528-531.
- Cheruvattath, R., Balan, V., Stewart, R., Heilman, R.L., Mulligan, D.C. y Kusne, S., "Kluyvera co-infection in two solid organ transplant recipients: an emerging pathogen or a colonizer bystander?", *Transpl Infect Dis*, 2007, 9 (1): 83-86.
- Toprak, D., Soysal, A., Turel, O. *et al.*, "Hickman catheter-related bacteremia with *Kluyvera cryocrescens*: a case report", *Jpn J Infect Dis*, 2008, 61 (3): 229-230.
- Altun Koroglu, O., Yalaz, M., Ozalkaya, E., Polat, D.C., Akisu, M. y Kultursay, N., "Kluyvera cryocrescens sepsis in a preterm infant", *Jpn J Infect Dis*, 2010, 63 (3): 195-196.
- Yoshino, Y., Nakazawa, S., Otani, S., Sekizuka, E. y Ota, Y., "Nosocomial bacteremia due to *Kluyvera cryocrescens*: case report and literature review", *IDCases*, 2016, 4: 24-26.

Castilla Agudelo, Gustavo A.¹
Vélez Arango, Isabella¹
Roncancio Villamil, Gustavo E.²
García Rincón, Cristian I.²

Thorrens Ríos, José G.³
Cataño Correa, Juan C.⁴
Rodríguez Vega, Federico⁵
Posada Vélez, Verónica⁵

Infección diseminada por *Kocuria* spp.: reporte de caso y revisión de la literatura

Disseminated *Kocuria* spp. infection: case report and literature review

Fecha de aceptación: octubre 2020

Resumen

Presentamos el caso de un hombre de 42 años con antecedente de infección por VIH, quien estaba en tratamiento para criptococosis e infección por *Mycobacterium avium* complex diseminadas, no obstante, cursó con deterioro de su estado general asociado a disnea. Se identificó una nueva infección respiratoria complicada compatible con empiema secundario a absceso pulmonar, durante toda la secuencia diagnóstica se encontraron tres diferentes especies de *Kocuria* spp. Se decidió realizar drenaje quirúrgico del empiema, además de iniciar cubrimiento antibiótico con ampicilina sulbactam. Posteriormente presentó episodio convulsivo, se evidenció absceso cerebral por el mismo microorganismo, se indicó tratamiento con moxifloxacino, además de manejo óptimo para su enfermedad de base e infecciones oportunistas, pero el paciente falleció. Se discuten las características de este microorganismo, los factores de riesgo que podrían precipitar una infección por dicha bacteria y sus diferentes presentaciones clínicas, las dificultades en la identificación en el laboratorio y las alternativas terapéuticas.

Palabras clave: VIH, *Kocuria*, empiema, neumonía, inmunosupresión.

Abstract

We report a case of a 42 years old man, with history of HIV infection, under disseminated cryptococcosis and *Mycobacterium avium* complex infection treatment. He developed general deterioration of his condition associated with dyspnea. A new complicated respiratory infection compatible with empyema secondary to lung abscess was identified, and three different species of *Kocuria* spp. were isolated. Surgical empyema drainage was carried out and start antibiotic coverage with ampicillin sulbactam. Subsequently, he presented a convulsive episode due to a cerebral abscess by the same microorganism, treatment with moxifloxacin was indicated, in addition to optimal management for his underlying disease and opportunistic infections, but despite that the patient died. Characteristics of this microorganism, the risk factors, its different clinical presentations, difficulties in laboratory identification and therapeutic alternatives are discussed.

Keywords: HIV, *Kocuria*, empyema, pneumonia, immunosuppression.

Introducción

Las bacterias del género *Kocuria* fueron nombradas en honor a Miroslav Kocur, un microbiólogo eslovaco. El género contiene 18 especies, de las cuales sólo cinco son patógenos oportunistas: *K. kristinae*, *K. rhizophila*, *K. rosea*, *K. varians* y *K. marina*.¹ En la mayoría de los reportes de casos de infecciones por *Kocuria*, el más común ha sido *K. kristinae*. *Kocuria* spp. están ampliamente distribuidas en la naturaleza, y con frecuencia también se encuentran como comen-

sales en la piel, las mucosas y la orofaringe de humanos y otros mamíferos.^{2,3} Son patógenos poco comunes con un número limitado de casos reportados en la literatura; la infección se asocia principalmente con pacientes inmunocomprometidos y con enfermedades crónicas, causando peritonitis, bacteriemias asociadas a catéter, colecistitis, infección del tracto urinario e incluso endocarditis.⁴

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

² Servicio de Enfermedades Infecciosas, Clínica Cardio VD, Medellín, Colombia

³ Servicio de Medicina Interna, Clínica Cardio VD, Medellín, Colombia

⁴ Servicio de Enfermedades Infecciosas, Clínica CES, Medellín,

Colombia

⁵ Servicio de Medicina Interna, Clínica CES, Medellín, Colombia

Correspondencia: Dr. Gustavo Adolfo Castilla Agudelo Carrera 39a núm. 18b sur 20. Medellín, Antioquia, Colombia.

Dirección electrónica: castillaagudelog@gmail.com

Teléfono: (+57) 30 0286 0240

Hasta ahora se ha informado que los organismos son susceptibles a muchos antibióticos de uso común, que incluyen: penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, clindamicina, doxiciclina, amikacina, vancomicina y fluoroquinolonas,³ sin embargo, algunas publicaciones reportan resistencia, en especial a la ampicilina y la eritromicina.^{3,5}

A continuación presentamos el caso de un paciente inmunosuprimido quien cursó con una infección diseminada en la que se obtuvo aislamiento de *Kocuria* spp.

Reporte de caso

Hombre de 42 años, con cuadro de cuatro meses de evolución de síntomas constitucionales, tos con expectoración, fiebre subjetiva, astenia y adinamia. Se hizo diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), recuento de linfocitos T CD4 de 84 células/mm³ y carga viral 14 177 copias/mL. Por lesión parenquimatosa pulmonar (neumonía postobstructiva del lóbulo medio y del segmento apical del lóbulo inferior, bronquiectasias sobreinfectadas y absceso en el segmento posteroinferior del pulmón derecho) (figura 1) se realizó fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA), donde se documentó infección por *Cryptococcus neoformans*, además se identificaron mues-

tras positivas para bacilos ácido-alcohol resistentes, por lo que se sospechó infección por *Mycobacterium tuberculosis*, para lo cual se indicó manejo con HRZE (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol), pirodoxina, fluconazol y trimetoprim sulfametoxazol (como profilaxis), además de terapia antirretroviral (efavirenz, emtricitabina y tenofovir). El cultivo para piógenos presentó crecimiento de *Kocuria rosea*, el cual se consideró colonizador. De la biopsia transbronquial y del lavado broncoalveolar, el área de Patología reportó inflamación aguda y crónica, y fueron negativos para malignidad.

El paciente fue dado de alta, sin embargo, consultó otra vez por tos, expectoración y disnea que aumentaron progresivamente. Se realizó tomografía computarizada (TC) de tórax (figura 2) y se observó aumento del tamaño de la lesión pulmonar, compatible con empiema secundario a absceso pulmonar drenado a cavidad pleural. Se decidió realizar un nuevo estudio broncoscópico y toracocentesis. Se obtuvo crecimiento tanto en el cultivo de líquido pleural como en el LBA de *Kocuria kristinae*, además, en el cultivo de biopsia endobronquial se identificó *Kocuria rhizophila*. Durante la hospitalización se inició tratamiento con ampicilina sulbactam, el paciente tuvo mejoría inicial y se decidió continuar manejo ambulatorio con cefuroxime.

Figura 1.
Radiografía postero-anterior y lateral de tórax que muestra consolidación heterogénea en el tercio inferior del hemitórax derecho

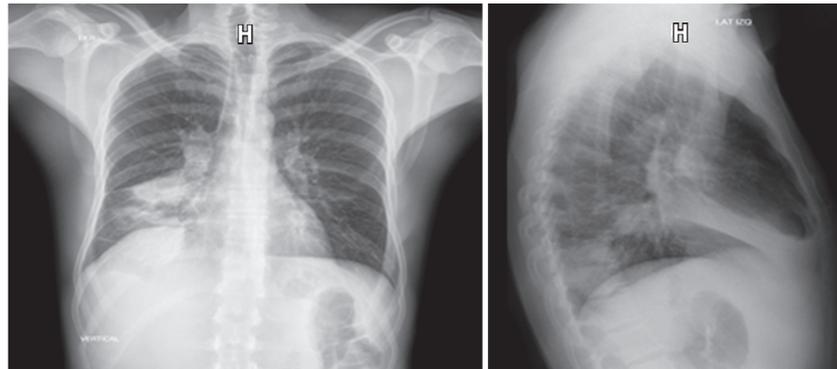
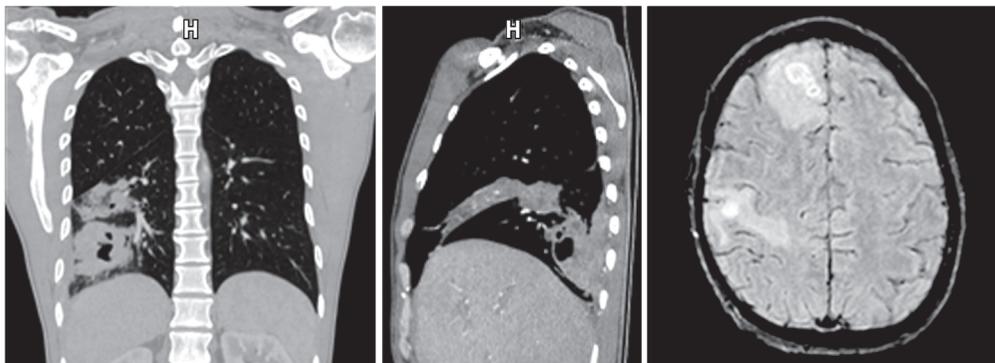


Figura 2.
Tomografía simple de tórax que muestra compromiso atelectásico del segmento lateral del lóbulo medio con neumonía postobstructiva, asimismo, del segmento apical del lóbulo inferior y absceso en el segmento posteroinferior con engrosamiento pleural asociado



Seis semanas después el paciente consultó por tercera vez, comentó deterioro del estado general, disnea, astenia y fiebre subjetiva. Se realizó TC de tórax de control donde se identificó persistencia de la consolidación en el lóbulo inferior derecho asociado a derrame pleural del mismo lado en escasa cantidad, con algunas áreas de engrosamiento pleural sin claros signos de empiema. Ante dicho hallazgo, se decidió nuevamente hacer un LBA con toma de muestras para estudios microbiológicos, en las cuales se logró documentar un cultivo positivo para *Mycobacterium avium* complex (MAC). Dado que las muestras tomadas durante las hospitalizaciones previas siempre informaban una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativa para *M. tuberculosis*, se decidió suspender el manejo con HRZE y se inició tratamiento con azitromicina, etambutol y moxifloxacino, además se cambió efavirenz por raltegravir para evitar interacciones farmacológicas.

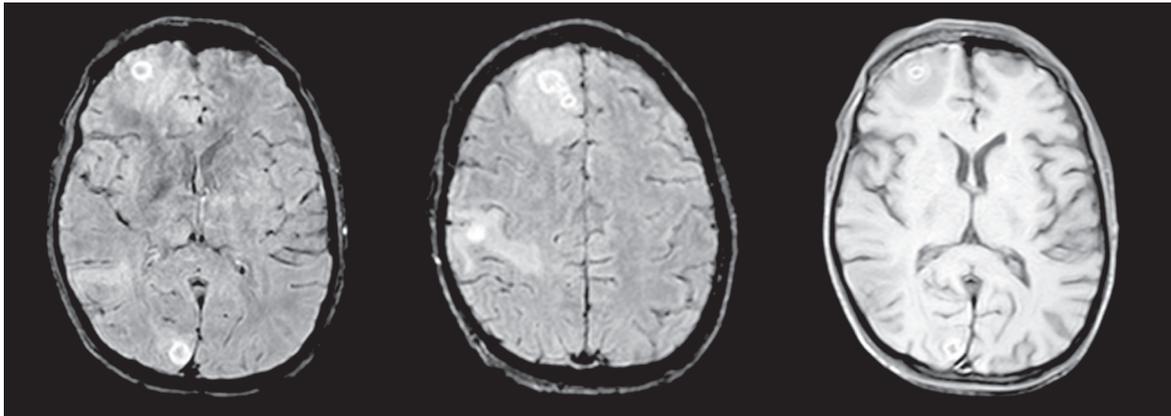
Durante la hospitalización el paciente tuvo un episodio de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, por lo que se realizó TC de cráneo con contraste, se observaron múltiples lesiones nodulares hipodensas con realce en anillo hasta de 10 mm, con edema vasogénico, hallazgos

confirmados en resonancia magnética cerebral con lesiones intraparenquimatosas supratentoriales, y restricción a la difusión central, de predominio periférico subcortical, principalmente en el lóbulo frontal derecho (figura 3). Se comenzó tratamiento empírico para encefalitis por *Toxoplasma gondii*; ante la ausencia de mejoría imagenológica se realizó biopsia abierta, sin evidencia de infección por parásitos, hongos o micobacterias, sólo necrosis abscedada. En el cultivo para aerobios se obtuvo crecimiento de *Kocuria rhizophila*. De forma concomitante se hizo resección de adenopatía inguinal única, y en el estudio microbiológico se obtuvo crecimiento de *Kocuria kristinae*. Debido al cubrimiento con moxifloxacino iniciado para MAC, se consideró un espectro adecuado para la infección por diferentes especies de *Kocuria* spp., con lo que hubo mejoría de los abscesos pleurales y cerebrales y se dio de alta.

Aun con el manejo óptimo de su enfermedad de base y de las infecciones oportunistas, el paciente reingresó luego de un mes con falla ventilatoria, solicitó no avanzar con medidas diagnósticas o terapéuticas y falleció pocos días después.

Figura 3.

Resonancia magnética cerebral contrastada. Se observan múltiples lesiones intraparenquimatosas supratentoriales, con realce en anillo y restricción a la difusión central, de predominio periférico subcortical, principalmente en el frontal derecho, además realce leptomeníngeo, que sugiere abscesos piógenos por embolia séptica



Discusión

Kocuria spp. pertenece a la familia Micrococcaceae, orden Actinomycetales, clase Actinobacteria. Anteriormente se clasificaron como miembros del género *Micrococcus*, pero con base en el análisis filogenético y quimiotaxonómico, el género *Micrococcus* fue reclasificado por Stackebrandt y colaboradores en los géneros *Kocuria*, *Micrococcus*, *Kytococcus*, *Nesterenkonia* y *Dermacoccus*.⁶ Esta bacteria es un coco gram positivo, facultativo, anaerobio, no móvil, catalasa positiva, coagulasa negativa, reducción de nitrito negativa e hidrólisis de esculina positiva que se presenta en tétradas y produce colonias pálidas no hemolíticas en el agar sangre.^{1,6}

La prevalencia subestimada de este organismo se debe a su identificación errónea como estafilococos coa-

gulasa negativa y a la ausencia de guías para su evaluación clínica, ya que puede ser una fuente común de contaminación en muestras clínicas.⁷ Los datos son escasos con respecto a la fiabilidad de la identificación de especies de *Kocuria* por sistemas automatizados, incluidos los sistemas Vitek 2, Phoenix o API-STAPH/ATB. Los reportes recientes en la literatura utilizaron sistemas de automatización sólo para la confirmación final de la identificación.^{2,8}

Llama la atención el hecho de que se obtuvo crecimiento de diversas especies de *Kocuria* (*K. kristinae*, *K. rosea* y *K. rhizophila*) en diferentes muestras clínicas tomadas durante el proceso diagnóstico (LBA, biopsia transbronquial, biopsia de ganglio inguinal y absceso cerebral). Luego de una extensiva búsqueda en la literatura no se encontraron

otros artículos que reporten una infección por más de dos especies de *Kocuria* de forma concomitante.

Aunque está claro que la tipificación basada en el genoma —por ejemplo, el uso de un ensayo genotípico como el rARN 16S— sería necesaria para confirmar la identificación del género y especie de *Kocuria* con mayor precisión (y más en escenarios clínicos inusuales),^{9,10} las pruebas fenotípicas pueden proporcionar una identificación preliminar. El género *Kocuria* es difícil de caracterizar por metodologías fenotípicas, ya que las bases de datos disponibles comercialmente no incluyen todas las especies clasificadas. Además, se sabe que tanto *Staphylococcus* como *Micrococcus* muestran una variabilidad fenotípica, por ello, podríamos incurrir en un error al momento de realizar la identificación.^{7,11,12} En general, la diferenciación frente a *Staphylococcus* y *Micrococcus* son la sensibilidad de *Kocuria* a bacitracina y lisozima (mientras que los estafilococos son resistentes a ambos) y la resistencia de *Kocuria* a nitrofurantoína, furazolidona y lisostafina.^{10,13,14}

Becker y colaboradores reportaron que a través del uso de la tarjeta Vitek 2 ID-GPC se identificaron ambiguamente varios aislamientos correspondientes con *Kocuria rhizophila*, donde erróneamente se documentaba *Kocuria varians* o *Kocuria rosea* o como *Dermaococcus nishinomiyaensis* o *Micrococcus luteus*, con probabilidades de 50.53 a 98.23%.¹³ De la misma forma, en la literatura^{7,11} se ha informado la identificación errónea de *Staphylococcus coagulasa* negativo (*S. epidermidis*/*S. haemolyticus*) como especies de *Kocuria* (*K. varians*/*K. rosea*) utilizando el sistema Vitek 2, sin embargo, Boudewijns y colaboradores documentaron que a través del uso de la tarjeta Vitek 2 GP es posible una identificación confiable de *Kocuria kristinae*,¹⁴ ya que la identificación errónea se produjo sólo con la versión anterior de este sistema basado en fenotipo, mientras que las versiones mejoradas en forma de Vitek 2 no eran propensas a errores.¹⁵ Por ello, podemos afirmar que la prevalencia de enfermedades humanas causadas por especies de *Kocuria* actualmente está subestimada. A lo largo de los años, las especies de *Kocuria* pueden haber causado una serie de presuntas patologías estafilocócicas; o al contrario, es posible que una variedad de presuntas infecciones por *Kocuria* spp. en realidad fueran causadas por *Staphylococcus coagulasa* negativo.^{8,12}

En diferentes artículos y reportes de casos, el género *Kocuria* spp. se ha vinculado con infecciones como bacteriemias asociadas a catéter venoso central,^{1,16-20} peritonitis asociadas a catéter para diálisis peritoneal,^{16,18,21-24} colecistitis aguda,⁹ mediastinitis necrosantes,²⁵ infecciones urinarias,³ abscesos cerebrales,^{26, 27} fascitis necrosantes,²⁸ artritis séptica,²⁹⁻³¹ endocarditis,^{4,32-36} abscesos abdominales³⁷ y empiema pleural.² La infección se puede presentar tanto en adultos como en población pediátrica.^{31,38-42} Como comorbilidades se han identificado: enfermedades crónicas (diabetes mellitus,^{27,35} enteropatía congénita,⁴¹ síndrome del intestino corto³² y enfermedad renal crónica²⁴), inmunocomprometidos,^{17,37,43-46} portadores de catéteres venosos centrales o dispositivos para diálisis peritoneal y malignidades^{32,44,47,48} y es muy rara su aparición en pacientes inmunocompetentes.^{4,42}

Lai y colaboradores analizaron las características clínicas de cinco pacientes con hemocultivos positivos para *Kocuria kristinae*; uno de estos casos se consideró

como una probable contaminación de la muestra clínica, otro tuvo diagnóstico de endocarditis infecciosa y los tres restantes presentaron bacteriemias asociadas a catéter venoso central como puerta de entrada de la infección.³² De la misma forma, en el reporte de caso y revisión de la literatura efectuada por el equipo de Dunn, informan que realizaron una revisión en inglés y francés sobre infecciones por *Kocuria* spp. reportadas en Medline desde el momento de su descripción como género en 1995 a 2010, donde se identificaron 15 casos que, en general, cumplían con las características descritas antes.¹⁶ En estas dos publicaciones la especie identificada más frecuentemente fue *Kocuria kristinae*.^{16,32}

Con respecto a las infecciones por *Kocuria* spp. en pacientes con VIH tenemos el reporte de Biswajeet y colaboradores, quienes documentaron una bacteriemia por *K. rosea* en un paciente VIH positivo con un conteo de linfocitos CD4 de 62 células/mm³.⁴⁵ Además, el equipo de Corti informó sobre un paciente con diagnóstico de SIDA (con un conteo de linfocitos CD4 menor de 50 células/mm³) en la ciudad de Buenos Aires, Argentina, quien cursó con bacteriemia por *K. rosea* y, de forma similar a nuestro caso, presentó una infección pulmonar polimicrobiana con *Histoplasma capsulatum* y *Pneumocystis jiroveci*, sin embargo, durante la hospitalización tuvo deterioro del estado general con posterior aislamiento microbiológico del germen ya mencionado en hemocultivos, según los autores, probablemente por colonización de un catéter venoso central.⁴⁶

Debido a la ausencia de guías basadas en la evidencia para el manejo de las infecciones por *Kocuria* spp., los casos se manejan de acuerdo con la experiencia previa o casos similares en la literatura. Estos informes sugirieron la eliminación del catéter causal (en caso de tenerlo) y el uso de un antibiótico, ya sea solo o en combinación.¹ Un informe de Szczerba propuso amoxicilina/clavulanato junto con fármacos como ceftriaxona, cefuroxima, doxiciclina y amikacina como terapia de primera línea en este tipo de infecciones.⁵ Por otro lado, Živković y colaboradores indicaron que todos los aislamientos incluidos en su revisión fueron sensibles a linezolid, rifampicina, teicoplanina, tigeciclina, cefotaxima, ampicilina/sulbactam, minociclina y meropenem, además de que la tigeciclina y el meropenem podrían usarse como antibióticos de segunda línea para el tratamiento de infecciones por *Kocuria kristinae* o en combinación con vancomicina o algún otro antibiótico.¹⁵ Sin embargo, algunas publicaciones documentan aislamientos de *Kocuria* spp., donde este germen tiene resistencia a múltiples antibióticos y la única alternativa de tratamiento fue vancomicina.^{17,34,49} Por fortuna, lo descrito previamente ocurre en la minoría de las ocasiones. En este caso en particular los aislamientos de *Kocuria* spp. fueron multisensibles, por ello se indicó tratamiento antibiótico con ampicilina/sulbactam y posteriormente moxifloxacino.

La infección por *Kocuria* spp. se debe considerar especialmente en pacientes con factores de riesgo y con aislamientos repetidos. Existe la posibilidad de identificación errónea de dichos microorganismos, en este caso en particular, debido a que no se disponía de un sistema de identificación genómica. Consideramos, al igual que otros autores, que los equipos automatizados Vitek-2 son una herramienta confiable, y la identificación preliminar proporcionada por

las pruebas fenotípicas no se debe ignorar, además, era menos probable que fuese una simple identificación inexacta, ya que el mismo género de microorganismo fue aislado en cinco muestras clínicas diferentes. La introducción de nuevas técnicas de diagnóstico en el laboratorio de microbiología conducirá a una mejor identificación de patógenos raros y subestimados.

Responsabilidad ética

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que

han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado del paciente referido en el artículo.

Financiación

El trabajo no fue soportado por alguna beca o por fondos de la industria farmacéutica. Se hizo con recursos propios.

Conflicto de interés

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses con respecto al reporte del presente caso.

Referencias

- Hassan, R.M., Bassiouny, D.M. y Matar, Y., "Bacteremia caused by *Kocuria kristinae* from Egypt: are there more? A case report and review of the literature", *Case Rep Infect Dis*, 2016, 2016: 6318064. Epub: 31 de octubre de 2016.
- Kim, K.Y., Cho, J.H., Yu, C.M., Lee, K.J., Lee, J.M., Koh, S. *et al.*, A case of community-acquired bacteremic empyema caused by *Kocuria kristinae*, *Infect Chemother*, 2018, 50 (2): 144-148.
- Tewari, R., Dudeja, M., Das, A.K. y Nandy, S., "*Kocuria kristinae* in catheter associated urinary tract infection: a case report", *J Clin Diagn Res*, 2013, 7 (8): 1692-1693.
- Bastidas, A.R., Vélez, C.A., Gutiérrez, C.V. y Bahamón, N.J., "Endocarditis bacteriana por *Kocuria kristinae* en paciente inmunocompetente. Reporte de un caso", *Rev Colomb Cardiol*, 2013, 20: 316-315.
- Szczerba, I., "Susceptibility to antibiotics of bacteria from genera *Micrococcus*, *Kocuria*, *Nesterenkonia*, *Kytococcus* and *Dermacoccus*", *Med Dosw Mikrobiol*, 2003, 55: 75-80.
- Stackebrandt, E., Koch, C., Gvozdiak, O. y Schumann, P., "Taxonomic dissection of the genus *Micrococcus*: *Kocuria* gen. nov., *Nesterenkonia* gen. nov., *Kytococcus* gen. nov., *Dermacoccus* gen. nov., and *Micrococcus* Cohn 1872 gen. emend", *Int J Syst Bacteriol*, 1995, 45 (4): 682-692. Errata en: *Int J Syst Bacteriol*, 1996, 46 (1): 366.
- Ben-Ami, R., Navon-Venezia, S., Schwartz, D., Schlezinger, Y., Mekuzas, Y y Carmeli, Y., "Erroneous reporting of coagulase-negative *Staphylococci* as *Kocuria* spp. by the Vitek 2 system", *J Clin Microbiol*, 2005, 43 (3): 1448-1450.
- Purty, S., Saranathan, R., Prashanth, K., Narayanan, K., Asir, J., Sheela Devi, C. *et al.*, "The expanding spectrum of human infections caused by *Kocuria* species: a case report and literature review", *Emerg Microbes Infect*, 2013, 2 (10): e71.
- Ma, E.S., Wong, C.L., Lai, K.T., Chan, E.C., Yam, W.C. y Chan, A.C., "*Kocuria kristinae* infection associated with acute cholecystitis", *BMC Infect Dis*, 2005, 5: 60.
- Kandi, V., Palange, P., Vaish, R., Bhatti, A.B., Kale, V., Kandi, M.R. *et al.*, "Emerging bacterial infection: identification and clinical significance of *Kocuria* species", *Cureus*, 2016, 8 (8): e731.
- Ben-Ami, R., Navon-Venezia, S., Schwartz, D. y Carmeli, Y., "Infection of a ventriculoatrial shunt with phenotypically variable *Staphylococcus epidermidis* masquerading as polymicrobial bacteremia due to various coagulase-negative *Staphylococci* and *Kocuria varians*", *J Clin Microbiol*, 2003, 41 (6): 2444-2447.
- Savini, V., Catavittello, C., Masciarelli, G., Astolfi, D., Balbinot, A., Bianco, A. *et al.*, "Drug sensitivity and clinical impact of members of the genus *Kocuria*", *J Med Microbiol*, 2010, 59 (Pt 12): 1395-1402.
- Becker, K., Rutsch, F., Uekötter, A., Kipp, F., König, J., Marquardt, T. *et al.*, "*Kocuria rhizophila* adds to the emerging spectrum of micrococcal species involved in human infections", *J Clin Microbiol*, 2008, 46 (10): 3537-3539.
- Boudewijns, M., Vandeven, J., Verhaegen, J., Ben-Ami, R. y Carmeli, Y., "Vitek 2 automated identification system and *Kocuria kristinae*", *J Clin Microbiol*, 2005, 43 (11): 5832.
- Živković Zarić, R.S., Pejčić, A.V., Janković, S.M., Kostić, M.J., Milosavljević, M.N., Milosavljević, M.J. *et al.*, "Antimicrobial treatment of *Kocuria kristinae* invasive infections: systematic review", *J Chemother*, 2019: 1-11.
- Dunn, R., Bares, S. y David, M.Z., "Central venous catheter-related bacteremia caused by *Kocuria kristinae*: case report and review of the literature", *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2011, 10: 31.
- Salas-Segura, D., "Reporte de un caso de infección por *Kocuria rosea*", *Acta Méd Costarric*, 2007, 49 (3): 170.
- Chávez Valencia, V., Orizaga de la Cruz, C., Aguilar Bixano, O., Huerta Ruíz, M.K. y Sánchez Estrada, E.E., "Infections due to *Kocuria kristinae*: case reports of two patients and review of the literature", *Gac Med Mex*, 2014, 150 Suppl 2: 183-185.
- Kimura, M., Kawai, E., Yaoita, H., Ichinoi, N., Sakamoto, O. y Kure, S., "Central venous catheter-related bloodstream infection with *Kocuria kristinae* in a patient with propionic acidemia", *Case Rep Infect Dis*, 2017, 2017: 1254175.
- Moissenet, D., Becker, K., Mérens, A., Ferroni, A., Dubern, B. y Vu-Thien, H., "Persistent bloodstream infection with *Kocuria rhizophila* related to a damaged central catheter", *J Clin Microbiol*, 2012, 50 (4): 1495-1498.
- Cheung, C.Y., Cheng, N.H., Chau, K.F. y Li, C.S., "An unusual organism for CAPD-related peritonitis: *Kocuria kristinae*", *Perit Dial Int*, 2011, 31 (1): 107-108.
- Carlini, A., Mattei, R., Lucarotti, I., Bartelloni, A. y Rosati, A., "*Kocuria kristinae*: an unusual cause of acute peritoneal dialysis-related infection", *Perit Dial Int*, 2011, 31 (1): 105-107.

23. Dotis, J., Printza, N., Stabouli, S. y Papachristou, F., "Kocuria species peritonitis: although rare, we have to care", *Perit Dial Int*, 2015, 35 (1): 26-30.
24. Lee, J.Y., Kim, S.H., Jeong, H.S., Oh, S.H., Kim, H.R., Kim, Y.H. et al., "Two cases of peritonitis caused by *Kocuria marina* in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis", *J Clin Microbiol*, 2009, 47 (10): 3376-3378.
25. Lee, M.K., Choi, S.H. y Ryu, D.W., "Descending necrotizing mediastinitis caused by *Kocuria rosea*: a case report", *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 475.
26. Muñoz-Montoya, J.E., Maldonado-Morán, M.A., Barragán-Ardila, J.A., Cavanzo-Henao, P.G., Muñoz Rodríguez, E.E. y Centanaro-Meza, G.A., "Brain abscess by *Kocuria rosea*: case report and literature review", *Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management*, 2017, 7: 59-61.
27. Tsai, C.Y., Su, S.H., Cheng, Y.H., Chou, Y.L., Tsai, T.H. y Lieu, A.S., "*Kocuria varians* infection associated with brain abscess: a case report", *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 102.
28. Joshi, M.G., Cardinal, P.R. y Henry, S.M., "Necrotizing fasciitis caused by *Kocuria rosea* in an immunocompromised patient", *J Surg Case Rep*, 2018, 11: rjy294.
29. González-Arenas, E., Castro-Soto-Reyes, L.M., Sánchez-Camacho, V. y Yalaupari-Mejía, J.P., "Osteoarthritis séptica por *Kocuria kristinae*. Reporte de un caso", *Revista Mexicana de Pediatría*, 2017, 84 (1): 21-24.
30. Folic, M., Jankovic, S., Ruzic-Zececic, D., Pajevic, V., Rosis, N. y Nikolic, P., "Synovitis and periarticular bursitis of the coxofemoral joint caused by *Kocuria kristinae*: a case report", *Acta Facultatis Medicae Naissensis*, 2010, 27 (1): 51-54.
31. Mutlu, M., Aslan, Y., Gokdogan, D., Surer, L. y Aktas, F., "Septic arthritis caused by *Kocuria kristinae* in a newborn", *Hong Kong J Paediatr*, 2013, 18 (4): 223-225.
32. Lai, C.C., Wang, J.Y., Lin, S.H., Tan, C.K., Wang, C.Y., Liao, C.H. et al., "Catheter-related bacteraemia and infective endocarditis caused by *Kocuria* species", *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17 (2): 190-192.
33. Robles-Marhuenda, A., Romero-Gómez, M.P., García-Rodríguez, J. y Arnalich-Fernández, F., "Native valve endocarditis caused by *Kocuria kristinae*", *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2016, 34 (7): 464-465.
34. Aleksic, D., Miletic-Drakulic, S., Boskovic-Matic, T., Simovic, S. y Toncev, G., "Unusual case of stroke related to *Kocuria kristinae* endocarditis treated with surgical procedure", *Hippokratia*, 2016, 20 (3): 231-234.
35. Citro, R., Protta, C., Greco, L., Mirra, M., Masullo, A., Silverio, A. et al., "*Kocuria kristinae* endocarditis related to diabetic foot infection", *J Med Microbiol*, 2013, 62 (Pt 6): 932-934.
36. Gunaseelan, P., Suresh, G., Raghavan, V. y Varadarajan, S., "Native valve endocarditis caused by *Kocuria rosea* complicated by peripheral mycotic aneurysm in an elderly host", *J Postgrad Med*, 2017, 63 (2): 135-137.
37. Kolikonda, M.K., Jayakumar, P., Sriramula, S. y Lippmann, S., "*Kocuria kristinae* infection during adalimumab treatment", *Postgrad Med*, 2017, 129 (2): 296-298.
38. Chen, H.M., Chi, H., Chiu, N.C. y Huang, F.Y., "*Kocuria kristinae*: a true pathogen in pediatric patients", *J Microbiol Immunol Infect*, 2015, 48 (1): 80-84.
39. Sivaraman, U., Subramanian, P., Ramakrishnan, K. y Seetha, K.S., "Umbilical sepsis caused by multidrug resistant strain of *Kocuria kristinae* in a newborn: a case report", *J Clin Diagn Res*, 2016, 10 (4): DD01-2.
40. Bhavsar, S.M., Hamula, C.L. y Dingle, T.C., "Report of two paediatric cases of central line infections caused by species of the genus *Kocuria*", *JMM Case Rep*, 2016, 3 (3): e005040.
41. Aydin, M., Ganschow, R. y Jankofsky, M., "*Kocuria kristinae*-caused sepsis in an infant with congenital tufting enteropathy", *Turk J Pediatr*, 2017, 59 (1): 93-96.
42. Moreira, J.S., Riccetto, A.G., Silva, M.T. y Vilela, M.M., "Endocarditis by *Kocuria rosea* in an immunocompetent child", *Braz J Infect Dis*, 2015, 19 (1): 82-84.
43. Altuntas, F., Yildiz, O., Eser, B., Gundogan, K., Sumerkan, B. y Cetin, M., "Catheter-related bacteremia due to *Kocuria rosea* in a patient undergoing peripheral blood stem cell transplantation", *BMC Infect Dis*, 2004, 4 (1): 62.
44. Basaglia, G., Carretto, E., Barbarini, D., Moras, L., Scalone, S., Marone, P. et al., "Catheter-related bacteremia due to *Kocuria kristinae* in a patient with ovarian cancer", *J Clin Microbiol*, 2002, 40 (1): 311-313.
45. Biswajeet, S., Sanjeeb, S., Sudipta, N., Khurajam, R.D., Sulochana, D. y Damrolein, S., "Bacteremia due to *Kocuria rosea* in a HIV positive patient with low CD4 count: a case report", *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 2014, 9 (6): 1-3.
46. Corti, M., Villafañe, M.F., Soto, I., Palmieri, O. y Callejo, R., "Bacteriemia por *Kocuria rosea* en un paciente con SIDA", *Rev Chil Infectol*, 2012, 29 (3).
47. Martinaud, C., Gisserot, O., Gaillard, T., Brisou, P. y De Jaureguiberry, J.P., "Bacteremia caused by *Kocuria kristinae* in a patient with acute leukaemia", *Med Mal Infect*, 2008, 38 (6): 334-335.
48. Ahmed, N.H., Biswal, I., Roy, P. y Grover, R.K., "*Kocuria kristinae*, an unusual pathogen causing opportunistic infections in patients with malignancy", *Indian J Med Microbiol*, 2014, 32 (4): 456-458.
49. Lakshmi Kantha, M., Devki, V. y Yogesh, C., "Is *Kocuria kristinae* an upcoming pathogen?" *Int J Curr Microbiol App Sci*, 2015, 4 (4): 885-889.