



*Enfermedades Infecciosas  
y Microbiología*

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

<http://www.amimc.org.mx>

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

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



Mesa Directiva 2018-2020

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 Ruiz-Palacios y Santos

Dr. José Ignacio Santos Preciado

Dr. Fortino Solórzano Santos  
Dra. Noris Marlene del Socorro Pavía Ruz

**Revista de Infectología y Microbiología Clínica**

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 Novales  
Tesorero

Dra. Noris Marlene del Socorro  
Pavía Ruz  
Secretaria de Actas

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 40, núm.3, julio-septiembre 2020, 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](http://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, 30 de septiembre de 2020.

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](mailto: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](mailto: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. 40, núm. 3, julio-septiembre 2020

### ÍNDICE

- 73 | ◊ Editorial  
Vacuna de Influenza en la pandemia de COVID 19  
Solórzano Santos, F. Villegas Mota, I.

#### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 75 | ◊ El virus sincicial y otros patógenos respiratorios en menores de 36 meses, en un hospital regional del centro de México  
Quezada, M. Zapata, P.D.  
Aguilar Orozco, G. Macías, A.E.  
González Aguilar, E.E.

- 81 | ◊ Seguridad del tratamiento con oseltamivir en pacientes ambulatorios mexicanos con influenza y enfermedad tipo influenza  
García Robles, M.B. Rosete Reyes, A.  
Pérez de León, M. P. González de la Parra, M.

- 87 | ◊ Cumplimiento del tratamiento de antibióticos en niños ambulatorios, en el sur de la Ciudad de México  
Ramírez Sandoval, M.D.L.P. Reyes Gómez, U.  
Varela Ramírez, M.A.

#### ACTUALIDADES

- 92 | ◊ Vacuna tetravalente de influenza en los programas nacionales de inmunización para los países de América Latina  
Macías Hernández, A.E. Allan Santos Domingues, C.M.  
Solórzano Santos, F. García García, M.D.L.  
Aguilar Velasco, H.M. Londoño Trujillo, D.  
Ávila Agüero, M.L. López López, P.  
Bazzino Rubio, F. Ponce de León Rosales, S.  
Junqueira Bellei, N.C. Cervantes Powell, P.G.  
Bonvehí, PE.<sup>7</sup> Suárez Ognio, L.A.N.  
Brea del Castillo, J. Ruiz-Palacios y Santos, G.M.  
Castro Leguizamón, H.

- 100 | ◊ Gastroenteritis en niños por otros agentes virales diferentes al rotavirus  
Comas García, A. Mercado Uribe, M.C.  
Reyes Gómez, U. Cuevas López, L.L.  
Reyes Hernández, K.L. Guerrero García, M.N.  
Vargas Mosso, M.E. Reyes Berlanga, M.  
Luévanos Velázquez, A. Hernández Magaña, R.

#### CASO CLÍNICO

- 108 | ◊ Entomofitomicosis rinocerebral por *Conidiobolus incongruus* en una paciente inmunocompetente  
Espinosa Sotero, M.D.C. Reyes Gómez, U.  
Almonte Dorantes, A.E. De Lara Huerta, J.  
Juárez Jaramillo, C.A. Quero Hernández, A.

### INDEX

- 73 | ◊ From the editors  
Influenza Vaccine in the COVID 19 Pandemic  
Solórzano Santos, F. Villegas Mota, I.

#### ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 75 | ◊ Respiratory syncytial virus and other respiratory pathogens in children under 36 months, in a regional hospital in Central Mexico  
Quezada, M. Zapata, P.D.  
Aguilar Orozco, G. Macías, A.E.  
González Aguilar, E.E.

- 81 | ◊ Oseltamivir treatment safety in Mexican outpatients with influenza and influenza-like illness  
García Robles, M.B. Rosete Reyes, A.  
Pérez de León, M. P. González de la Parra, M.

- 87 | ◊ Antibiotic treatment compliance in ambulatory children, in the South of Mexico City  
Ramírez Sandoval, M.D.L.P. Reyes Gómez, U.  
Varela Ramírez, M.A.

#### REVIEW ARTICLES

- 92 | ◊ Influenza tetravalent vaccines in national immunization programs for Latin-American countries  
Macías Hernández, A.E. Allan Santos Domingues, C.M.  
Solórzano Santos, F. García García, M.D.L.  
Aguilar Velasco, H.M. Londoño Trujillo, D.  
Ávila Agüero, M.L. López López, P.  
Bazzino Rubio, F. Ponce de León Rosales, S.  
Junqueira Bellei, N.C. Cervantes Powell, P.G.  
Bonvehí, PE.<sup>7</sup> Suárez Ognio, L.A.N.  
Brea del Castillo, J. Ruiz-Palacios y Santos, G.M.  
Castro Leguizamón, H.

- 100 | ◊ Gastroenteritis in children by other viral agents in addition to rotavirus  
Comas García, A. Mercado Uribe, M.C.  
Reyes Gómez, U. Cuevas López, L.L.  
Reyes Hernández, K.L. Guerrero García, M.N.  
Vargas Mosso, M.E. Reyes Berlanga, M.  
Luévanos Velázquez, A. Hernández Magaña, R.

#### CLINICAL CASE

- 108 | ◊ Rhino-orbitocerebral zygomycosis caused by *Conidiobolus incongruus* in an immunocompetent patient  
Espinosa Sotero, M.D.C. Reyes Gómez, U.  
Almonte Dorantes, A.E. De Lara Huerta, J.  
Juárez Jaramillo, C.A. Quero Hernández, A.

## Editorial Vacuna de Influenza en la pandemia de COVID 19

Dr. Fortino Solórzano Santos  
Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de  
Salud, México.  
solorzanof056@gmail.com  
Dra. Isabel Villegas Mota  
Instituto Nacional de Perinatología, Secretaría de Salud,  
México.  
isavillegas13@hotmail.com



## From the editors Influenza Vaccine in the COVID 19 Pandemic

Anualmente en la temporada de otoño se inicia la vacunación contra Influenza en nuestro país, en éste año 2020 las condiciones de salud son diferentes, ya que estamos enfrentando una fase muy activa de la infección por virus SARS Cov2. Hasta el 15 de septiembre se han confirmado 676 487 personas infectadas y han fallecido 71 678 personas por COVID 19.<sup>1</sup> En la temporada de influenza estacional 2019-2020, hasta la semana 20 (cierre de la temporada), se confirmaron 6,344 casos positivos, con predominio en las mujeres en un 54%, hubo 369 defunciones; se estimaron 228,559 casos de influenza a nivel nacional acumulados, con una letalidad acumulada con casos estimados de 0.234 y una letalidad de acuerdo a casos confirmados del 5%. Las entidades con mayor número de casos confirmados fueron: Ciudad de México, San Luis Potosí, Coahuila, Estado de México y Jalisco que en conjunto sumaron el 38.7% del total de casos confirmados. El subtipo viral que predominó fue influenza A(H1N1)pdm09 con un 47%, seguido de influenza B en el 30% de los casos, influenza A(H3N2) en un 19% e influenza A No Sub tipificable con un 4%. En las diferentes temporadas de influenza más del 90% de los pacientes que fallecen no están vacunados.<sup>2</sup> En el actual período interestacional (semana 21 a 39) se han notificado cuatro casos positivos a Influenza correspondiendo 2 al tipo A (H3N2) y 2 a Influenza A (50%), se han registrado dos defunciones por influenza, uno por cada subtipo, todos los fallecidos no habían recibido vacuna y hubo retraso en la solicitud de atención médica.

Para el sector salud, ésta temporada de Influenza que se inicia, a pesar de que tuviera un comportamiento moderado, en presencia de SARS-CoV-2 circulante necesariamente va a amplificar los casos de enfermedades respiratorias agudas, comprometiendo aún más la demanda al personal y los recursos de atención médica, mayor saturación de hospitales (tanto de segundo como tercer nivel de atención), servicios de emergencia, incremento en la atención a pacientes ambulatorios y más pacientes por consultorio médico. El incremento en pacientes hospitalizados pondrá en riesgo el sistema al incrementarse la transmisión intrahospitalaria de ambos virus entre pacientes y hacia el personal de salud.

Por lo anterior se requieren estrategias que busquen prevenir y reducir la frecuencia de casos de enfermedades respiratorias agudas que impacten en una menor morbilidad y mortalidad, lo que impactará en poder optimizar los recursos de atención de salud, que en muchas áreas pueden ser insuficientes. En este esfuerzo, la aplicación poblacional de la vacuna contra la influenza puede considerarse una intervención de alto impacto y que en pocos días estará accesible en nuestro país.

Existen nuevos conocimientos alentadores para fomentar con entusiasmo la vacunación contra Influenza. Un estudio realizado en Cleveland en el que incluyeron 11 672 pacientes, encontraron que la vacunación contra la influenza se asoció con un menor riesgo de infección por COVID-19 y la tasa de vacunación contra la influenza fue del 93.9% entre 5940 casos no COVID-19 frente al 6.1% entre 384 casos positivos de COVID-19.<sup>3</sup> En otro estudio poblacional realizado en los Estados Unidos de Norteamérica que analizó varios condados, se encontró que los vacunados contra influenza tuvieron menor riesgo de mortalidad por COVID 19, el aumento del 10% en la cobertura de vacunación contra la influenza se asoció con una reducción del 28% en la tasa de muerte por COVID-19 en los ancianos.<sup>4</sup> En Brasil de 92,664 casos de Covid-19 confirmados clínica y molecularmente se encontró que los pacientes que recibieron una vacuna reciente contra la influenza experimentaron en promedio un 8% menos de probabilidades de necesitar tratamiento en cuidados intensivos, 18% menos de probabilidades de requerir asistencia ventilatoria invasiva y 17% menos de probabilidades de muerte.<sup>5</sup> Parece aconsejable la promoción a gran escala de las vacunas contra la influenza, especialmente en poblaciones con alto riesgo de infección grave por SARS-CoV-2. Se desconoce en forma concreta el mecanismo por el que se logra este impacto, aunque se sugiere que es por un mecanismo estimulador inmunológico inespecífico.

Aun cuando la vacuna de Influenza no es una vacuna específica contra SARS Cov2, el lograr una cobertura amplia de la población ayudará a evitar coinfecciones, disminuir complicaciones por Influenza que puedan causar agravamiento cuando exista infección simultánea con SARS Cov2 y disminuir la sobredemanda del sistema de atención médica causado por la circulación adicional de otra enfermedad respiratoria viral potencialmente mortal. Todo el sistema de salud y los grupos médicos a nivel hospitalario o en consultorios deben fomentar la vacunación contra la influenza en esta etapa de la pandemia por SARS Cov2, iniciar lo más tempranamente posible la vacunación, utilizar el tipo de vacuna disponible ya sea trivalente o tetravalente y hacer campañas para lograr una cobertura nacional lo más rápido posible.

## Referencias

1. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. <https://coronavirus.gob.mx/datos/> (Acceso 15 de septiembre 2020).
2. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Informe Semanal de la Temporada de Influenza Estacional 2019-2020 (Semana 40 a la 20)/Semana 20- 020 [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/552219/INFLUENZA\\_SE20\\_2020.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/552219/INFLUENZA_SE20_2020.pdf) (Acceso 25 de agosto 2020)
3. L. Jehi, X. Ji, A. Milinovich, S. Erzurum, B. Rubin, S. Gordon, *et al.* Individualizing risk prediction for positive COVID-19 testing: results from 11,672 patients *Chest* (2020), 10.1016/j.chest.2020.05.580.
4. Zanettini C, Omar M, Dinalankara W, et al. Influenza Vaccination and COVID19 Mortality in the USA. Preprint. medRxiv. 2020;2020.06.24.20129817. Published 2020 Jun 26. doi:10.1101/2020.06.24.20129817.
5. Fink G, Orlova-Fink N, Schindler T, Grisi S, Ferrer AP, Daubenberger C, et al. Inactivated trivalent influenza vaccine is associated with lower mortality among Covid-19 patients in Brazil. Preprint. medRxiv. doi:10.1101/2020.06.29.20142505.

Quezada, Marianne\* Zapata, Paola D.\*\*  
 Aguilar Orozco, Gilberto\*\* Macías, Alejandro E.\*  
 González Aguilar, Elida E.\*\*

## El virus sincicial y otros patógenos respiratorios en menores de 36 meses, en un hospital regional del centro de México

## Respiratory syncytial virus and other respiratory pathogens in children under 36 months, in a regional hospital in Central Mexico

Fecha de aceptación: junio 2020

### Resumen

**ANTECEDENTES.** El virus sincicial respiratorio (vSR) es causa importante de enfermedad y muerte, particularmente en niños menores de cuatro años, por lo que se le reconoce como una prioridad para la salud global.

**objetivo.** Determinar la frecuencia de infecciones por el vSR y otros patógenos respiratorios en un hospital regional.

**MÉTODOS.** Estudio descriptivo de especímenes respiratorios sometidos a pruebas moleculares múltiples (NAAT) de pacientes con infección respiratoria aguda en el periodo del 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2019.

**RESULTADOS.** Se estudiaron 297 especímenes de pacientes con mediana de edad de 11.2 meses, con rango intercuartílico (RIC) de 3-35 meses. Predominó el vSR, seguido de rinovirus/enterovirus. En algunas muestras se encontró la coexistencia de más de un microorganismo en una prueba; en 65 especímenes (21.8%) se observaron dos microorganismos y en cuatro (1.3%) se hallaron tres. Llamó la atención la detección de *Bordetella* en 12 (4%) especímenes. Respecto del vSR, la mediana de la edad en meses fue de 7.5 y el RIC de 2-22 meses. El vSR y los coronavirus predominaron en invierno, los rinovirus/enterovirus lo hicieron entre otoño e invierno.

**DISCUSIÓN.** El vSR es el patógeno más frecuentemente detectado por la prueba NAAT en cuadros agudos, seguido por rinovirus/enterovirus. Los virus representan los principales patógenos de enfermedades respiratorias agudas.

**Palabras clave:** virus sincicial respiratorio, infección respiratoria aguda, rinovirus, *Bordetella* sp.

### Abstract

**BACKGROUND.** Respiratory syncytial virus (RSV) is an important cause of illness and death, particularly in children under four years of age.

**OBJECTIVE.** To determine the frequency of RSV infections and other respiratory pathogens in a regional hospital.

**METHODS.** Descriptive study of respiratory specimens submitted for multiple molecular test (NAAT) from patients with acute respiratory infection in the period from January 1, 2018 to December 31, 2019.

**RESULTS.** 297 specimens from patients with a median age of 11.2 months were studied, with an interquartile range (IQR) of 3-35 months. RSV predominated, followed by rhinovirus/enterovirus. The coexistence of more than one microorganism in a test was found in some samples; in 65 specimens (21.8%) two microorganisms were found and in four (1.3%) three were found. *Bordetella* sp. was identified in 12 (4%) specimens. Regarding RSV, the median age in months was 7.5 and IQR 2-22 months. RSV and coronaviruses predominated in winter, rhinoviruses/enteroviruses predominated between autumn and winter.

**DISCUSSION.** RSV is the pathogen most frequently detected by the NAAT test in acute conditions, followed by rhinovirus/enterovirus. Viruses represent the main pathogens of acute respiratory diseases.

**Keywords:** respiratory syncytial virus, acute respiratory infection, rinovirus, *Bordetella* sp.

\*Departamento de Medicina, Universidad de Guanajuato, Campus León, México.

\*\*Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato, México.

Correspondencia: Dra. Marianne Quezada

20 de Enero núm. 929. C.P. 37000, León, Guanajuato.

Dirección electrónica: mariannequezada@outlook.com

Teléfono: +52 477 382 6414

## Antecedentes

El virus sincicial respiratorio (VSR) es un miembro de la familia Paramyxoviridae; se le conoce como la principal causa de enfermedad del sistema respiratorio inferior en lactantes. La tasa total de hospitalización por VSR en Estados Unidos en todos los grupos de edad se estima en 55 por cada 100 mil personas-año, sólo ligeramente inferior a la tasa de 64 por cada 100 mil personas-año para los virus de la influenza.<sup>1</sup> Si sólo se considera a la población de lactantes, la tasa de hospitalización por VSR supera con mucho a la influenza; se estima en 2 345 por 100 mil personas-año para el VSR en comparación con 151 para la influenza.<sup>2</sup>

El VSR no sólo es una causa importante de enfermedad, sino también de muerte; los años de vida saludable perdidos son muy considerables si entendemos que puede ser grave y afecta primordialmente a la infancia. Si se incluye a todos los grupos de edad, la influenza causa el triple de muertes que el VSR en Estados Unidos, en especial si se incluye la mortalidad en las personas de edad avanzada; sin embargo, el VSR causa significativamente más muertes que la influenza en niños menores de cuatro años.<sup>3</sup> A nivel mundial, se estima que el VSR provoca alrededor de 130 mil muertes por neumonía en niños menores de cinco años, convirtiéndolo en la tercera causa más importante de neumonía mortal en la niñez después de la neumonía por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*; a diferencia del VSR, para estos últimos contamos con una vacuna efectiva.<sup>4</sup> Por lo anterior, en la actualidad el VSR se reconoce como una prioridad para la salud global.

Por desgracia, aparte de la ribavirina, cuya efectividad terapéutica es cuestionable en el mejor de los casos, no hay vacunas contra el VSR ni productos terapéuticos. El anticuerpo monoclonal (mAb) palivizumab es un neutralizante contra un epítoto conservado en la glicoproteína de la superficie de fusión viral, que se ha utilizado pero como profiláctico en lactantes de alto riesgo, como aquéllos con enfermedad pulmonar crónica del prematuro, cardiopatía congénita o parto prematuro, pero tiene un costo de 4 500 dólares por paciente por curso de tratamiento y su utilidad es limitada.<sup>5</sup>

En una investigación hecha de 2004 a 2006, se informó que 80% de los aislamientos virales correspondieron a VSR en población infantil, usando técnicas de cultivo.<sup>6</sup> Por fortuna, la utilización de pruebas de diagnóstico molecular ha permitido conocer cada día de mejor manera la epidemiología del VSR. A pesar de ello, en México hay poca información sobre la epidemiología con que se presentan las infecciones por VSR empleando métodos de cribado a base de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). En el centro de México, en la región del Bajío, desde 2014 hemos efectuado pruebas NAAT rutinarias para patógenos respiratorios, por lo que empieza a aclararse la epidemiología de la enfermedad infecciosa viral aguda en la región.

El objetivo del presente estudio fue determinar la epidemiología de las infecciones por el VSR en un hospital de referencia regional del centro de México, durante los años 2018 y 2019, así como determinar la etiología de otros patógenos respiratorios, incluyendo los coronavirus, demostrados por las pruebas NAAT, con sus proporciones relativas y tendencias estacionales.

## Métodos

Estudio descriptivo en especímenes clínicos recibidos en un centro hospitalario, de pacientes con infección respiratoria aguda. La institución es un centro médico de atención privada, con 95 camas para hospitalización, 14 para cuidados intensivos neonatales, seis para cuidados intensivos de adultos y siete para cuidados intermedios. El hospital tiene una cobertura amplia en la región del Bajío, México, y cuenta con un comité de prevención y control de infecciones, así como buenas capacidades de diagnóstico en microbiología que incluyen cultivos habituales, detecciones de antígenos para múltiples enfermedades y pruebas NAAT, que comprenden pruebas múltiples por PCR en tiempo real.

Para fines del presente estudio se incluyeron resultados de las pruebas NAAT desde el 1 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2019. Las variables que se registraron fueron el resultado de la prueba NAAT, el sexo, la edad del paciente y el servicio de origen.

### Descripción de la prueba NAAT

La prueba molecular es capaz de determinar la presencia de diferentes patógenos respiratorios con sensibilidades aproximadas al 95% y especificidades del 99%, de acuerdo con el fabricante (FilmArray, Respiratory Panel, BioMerieux Mexico®). El equipo integra la preparación del espécimen, la extracción del ácido nucleico, la amplificación y el análisis del resultado de manera automatizada.

### Análisis

Los resultados se recopilaron en una base de datos. Se realizó un análisis cuantitativo, analítico, descriptivo con frecuencias simples y proporciones. De acuerdo con las pruebas se efectuó el agregado anual para el periodo 2018-2019, lo que nos permitió analizar el final de la estación invernal 2017-2018, la estación 2018-2019 completa y el inicio de la estación 2019-2020. Se hizo una descripción de los resultados de tendencia e histogramas de su distribución estacional. El estudio se llevó a cabo previo sometimiento y autorización del protocolo por el comité de ética del hospital. En todo momento se respetó la confidencialidad de los pacientes.

## Resultados

En el laboratorio de microbiología, entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2019 se sometieron a análisis 377 especímenes clínicos para determinar pruebas moleculares por infección aguda de vías respiratorias. En este reporte sólo incluimos las determinaciones que resultaron válidas por detección de ácidos nucleicos. Respecto de los resultados de detecciones moleculares, 80 (21.2%) pruebas resultaron sin detección. Así, para el análisis se incluyó un total de 297 (78.8%) especímenes. La mediana de edad fue 11.2 meses, el rango intercuartílico fue de 3-35 meses y el sexo predominante fue el masculino (55.5%). El servicio de origen más común con pruebas positivas fue el de urgencias (40.7%), seguido de consulta externa (30%) y hospitalización (22.2%). Estas características se muestran en el cuadro 1.



**Cuadro 1.**  
**Origen de 297 especímenes clínicos con resultados válidos por estudio de amplificación de ácidos nucleicos**

Sexo	N (%)
Masculino	165 (55.5)
Femenino	132 (44.4)
Servicio de procedencia	
Urgencias	121 (40.7)
Hospitalizados	66 (22.2)
UCI	14 (4.7)
Consulta externa	89 (30)
UTI	7 (2.3)

En las pruebas que brindaron una identificación predominó el vSR, seguido de rinovirus/enterovirus. En 65 especímenes (21.8%) se encontraron dos microorganismos y en cuatro (1.3%) se hallaron tres. El listado completo de los resultados se observa en la cuadro 2. Llama la atención la detección de patógenos bacterianos inesperados para los clínicos, como *Bordetella* sp., la cual se encontró en 12 muestras (4%). Respecto del vSR, la mediana de la edad en meses fue de 7.5 y el RIC de 2-22 meses. Para los rinovirus/enterovirus la mediana de edad fue 11 y el RIC de 3-36 meses.

Estacionalidad. Se analizaron los principales microorganismos encontrados: vSR, rinovirus/enterovirus y adenovirus. El vSR mostró un aumento importante en las detecciones en invierno, con la mayor incidencia de todos los microorganismos no sólo de 2019, sino también comparándolo con el año anterior; se contó con 60 muestras positivas para este microorganismo. En nuestro estudio, la estación donde se registraron más resultados de vSR fue en invierno (2018, 8; 2019, 60).

**Cuadro 2.**  
**Resultado de las detecciones moleculares en pacientes con infecciones respiratorias durante 2018 y 2019**

Virus	N (%)	Edad meses (mediana)	RIC
Virus sincicial respiratorio	116 (39)	7.5	2-22
Influenza	31 (10.4)		
Influenza AH1N1 2009	12 (4)	19.9	3.7-57
Influenza H3N1	10 (3.3)	92	8-114.1
Influenza B	9 (3)	80.2	30.4-150.2
Rinovirus/enterovirus	103 (34.7)	11	3-36
Coronavirus	16 (5.3)	10.1	8.6-23.5
Coronavirus 229E	1 (.3)	N/A	N/A
Coronavirus HKU1	4 (1.3)	40.8	16-43
Coronavirus NL63	7 (2.3)	9.4	8.4-13
Coronavirus oc43	4 (1.3)	9.6	8.2-20.5
Parainfluenza 1	3 (1)	30	24.4-108.1
Parainfluenza 2	4 (1.3)	22.8	9.1-43.5
Parainfluenza 3	20 (6.7)	11.5	2.2-14.7
Parainfluenza 4	2 (0.67)	24.5	N/A
Metapneumovirus	26 (8.7)	15	8.3-33
Mycoplasma Pneumoniae	3 (1)	49	2-84.1
<i>Bordetella pertussis</i>	11 (3.7)	2	1-3
Adenovirus	25 (8.4)	22.01	12.5-34.5

Rinovirus/enterovirus se mantuvo con menor variación a lo largo de los años 2018 y 2019. Tuvo un pico con 21 muestras positivas durante el otoño de 2018, seguida por el invierno de 2019 donde se registraron 19 pruebas positivas. En menor cantidad se encontraron los adenovirus, con su pico de detección en invierno de 2019, destaca su poca pero persistente presencia en las demás estaciones.

Por otro lado, el total de registros de coronavirus se mantuvo bajo con 16 muestras positivas, la estación en la que se encontró mayor cantidad de muestras positivas a éste fue durante el invierno; en 2019 tuvo el mayor pico de incidencia con ocho muestras positivas.

## Discusión

Nuestros resultados muestran que el virus sincicial respiratorio es el principal patógeno detectado por las pruebas NAAT en un hospital de referencia regional, aunque los rinovirus/enterovirus los siguen de cerca en la epidemiología molecular. Los metapneumovirus, coronavirus y adenovirus también son patógenos importantes en la región. Llamó la atención la detección de 10 casos de *Bordetella*, que generalmente resultan sorprendidos para los clínicos que ordenan la prueba. Según Obando-Pacheco y colaboradores, quienes estudiaron la estacionalidad del vSR en el mundo, para México se analizó desde el periodo 2012-2015, se obtuvieron varios picos durante las semanas 17-18, 37-45 y 20-30 de esos años; el pico mostrado durante la estación de invierno en nuestro estudio concuerda con uno de los picos descritos por los autores referidos, al menos en el periodo comprendido entre las semanas 37-45.<sup>7</sup>

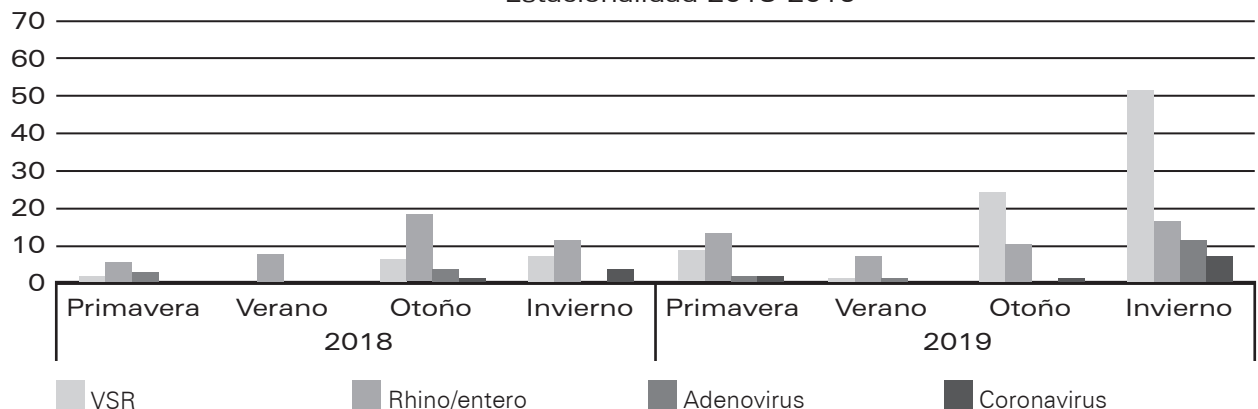
Podemos comparar nuestros resultados con los que informan Wong-Chew y colaboradores, quienes a través de un estudio transversal descriptivo reportan resultados por cultivos virales en exudados faríngeos; en su estudio el vSR representó el 80% de los virus, seguido por parainfluenza 1 y 3 con 8 y 5%, respectivamente.<sup>6</sup> Debemos considerar, sin embargo, que los estudios que detectan virus por cultivos no necesariamente corresponden con los determinados por pruebas moleculares, ya que éstas son sustancialmente más

sensibles y pueden abarcar un mayor rango de patógenos. En general se considera al vSR un patógeno casi exclusivamente pediátrico, aunque es muy probable que también en esto exista un sesgo de estudio. En una revisión sistemática de 18 estudios en pacientes adultos<sup>8</sup> se encontró una gran variabilidad, pues informan que el vSR está presente entre cero y 78%.

En nuestro estudio encontramos que los rinovirus/enterovirus (R/E) tienen una incidencia casi semejante al vSR y, si consideramos que los especímenes pueden mostrar sesgos hacia los pacientes gravemente enfermos, es probable que los R/E puedan ser incluso más frecuentes si se incluyera a pacientes con cuadros leves. Nuestro estudio también mostró el predominio en pacientes pediátricos, pues es en ellos a quienes suelen considerarse con más frecuencia las pruebas. Al respecto de la estacionalidad de los rinovirus, nuestros resultados concuerdan con un estudio realizado en 2012 donde se describe un pico durante los meses marzo, septiembre y octubre, considerando que el pico máximo se registró durante el otoño de 2018 en nuestro estudio.<sup>9</sup> En nuestra investigación observamos en mucha menor cantidad a los adenovirus, con su mencionado pico en invierno de 2019 y su baja pero persistente presencia en las demás estaciones. De acuerdo con un estudio, los adenovirus se encuentran durante todo el año, con un pequeño pico en marzo-abril;<sup>10</sup> se diferencia de nuestros resultados, ya que el pico de detección fue durante los meses diciembre-marzo de 2019.

Vale la pena destacar la incidencia del coronavirus en nuestro estudio. Éste no es un virus nuevo, desde mediados de la década de 1930 se encuentran los registros más antiguos de gripe aviar por coronavirus.<sup>12</sup> En nuestro trabajo comentamos la incidencia de distintos tipos: 229E, OC43, HKU1, y NL63. Con una incidencia total de 16 durante 2018-2019, el subtipo más común fue NL63, mediana de edad en meses de 9.4 y RIC 8.4-13. En el presente estudio encontramos sólo 16 especímenes con coronavirus, con la mayor cantidad de muestras positivas en el invierno, esto concuerda con la literatura que establece que las variaciones HCoV-HKU1 y OC43 causan brotes durante el invierno, lo que sugiere que probablemente los climas fríos podrían facilitar la transmisión.<sup>11</sup> Los detalles se observan en la gráfica 1.

Gráfica 1.  
Tendencia estacional de los virus respiratorios detectados por amplificación de ácidos nucleicos  
Estacionalidad 2018-2019



La tasa de incidencia de enfermedad de vías respiratorias bajas relacionada con VSR es considerablemente más alta durante los primeros seis meses de vida, tal y como se ha descrito en la literatura médica.<sup>13-14</sup> En nuestro estudio encontramos que 72 pacientes tenían menos de un año de vida y que los enfermos con VSR en ese rango de edad pertenecían al 62% del total de las pruebas positivas a este agente infeccioso.

Como también se describe en la literatura, el VSR es un virus ARN, de cadena única, su genoma está constituido por 10 genes. A pesar de su simplicidad, este virus logra obtener mecanismos inmunopatogénicos complejos y multifacéticos que le permiten escapar del sistema inmune del huésped. De esta manera, logra ocasionar infecciones graves en lactantes, así como infecciones de repetición en todos los grupos etarios.

Como se muestra en los resultados encontrados por Ueno y colaboradores,<sup>15</sup> encontramos que la incidencia fue más alta en lactantes menores de dos años; sin embargo, en este estudio reportaron la caída de la incidencia en lactantes de seis a ocho meses de edad, para posteriormente aumentar de los nueve a 11 meses.

Nuestro estudio tiene fortalezas y debilidades. De las últimas, se trata de una investigación en sólo un centro hospitalario, de orden descriptivo, por lo que es difícil generalizar sus inferencias; además, una alta proporción de las pruebas que se solicitaron se hicieron en niños, pues en ellos sus familiares y sus médicos suelen estar dispues-

tos a la realización de una prueba de alto costo en relación con los cultivos. Hemos mostrado en estudio previo que, si se consideran las pruebas rápidas para la detección de influenza, ésta supera con mucho los casos detectados de VSR.<sup>16</sup> Por otra parte, nuestro estudio puede tener un sesgo de selección sobre la epidemiología de las infecciones virales, toda vez que el VSR suele presentarse con insuficiencia respiratoria en la infancia, lo cual causa angustia en los padres y los médicos, lo que seguramente impulsa a realizar la prueba con mayor frecuencia que con las enfermedades de los adultos. Sin embargo, nuestro estudio tiene importantes fortalezas, pues el hospital es centro de referencia de una amplia región del centro de México y pudimos observar dos temporadas completas. Por otra parte, la metodología de la detección es sólida ya que los estudios NAAT tienen sensibilidades y especificidades cercanas al 100% para los virus más comunes.

En conclusión, el VSR es el patógeno más comúnmente detectado por la prueba NAAT en cuadros agudos, seguido de cerca por R/E. Considerados globalmente, los virus representan los principales patógenos de enfermedades respiratorias agudas, por lo que es importante que en las diferentes regiones se conozca su propia epidemiología. Estudios como el nuestro ayudan a la toma de decisiones, como evitar el uso inapropiado de antibióticos. El mayor uso de las pruebas moleculares en el futuro facilitará el entendimiento de las enfermedades respiratorias agudas, como está ocurriendo en nuestra región.

## Referencias

- Zhou, H., Thompson, W.W., Viboud, C.G., Ringholz, C.M., Cheng, P.Y. *et al.*, "Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008", *Clin Infect Dis*, 2012, 54: 1427-1436.
- Meng, J., Stobart, C.C., Hotard, A.L. y Moore, M.L., "An overview of respiratory syncytial virus", *PLOS Pathog*, 2014, 10 (4): e1004016.
- Thompson, W.W., Shay, D.K., Weintraub, E., Brammer, L., Cox, N. *et al.*, "Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States", *JAMA*, 2003, 289: 179-186.
- Nair, H., Nokes, D.J., Gessner, B.D., Dherani, M. *et al.*, "Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis", *Lancet*, 2012, 375: 1545-1555.
- Mahadevia, P.J., Masaquel, A.S., Polak, M.J. y Weiner, L.B., "Cost utility of palivizumab prophylaxis among preterm infants in the United States: a national policy perspective", *J Med Econ*, 2012, 15: 987-996.
- Wong-Chew, R.M., Farfán-Quiroz, R., Sánchez-Huerta, J.L., Nava-Frías, M. *et al.*, "Frecuencia de virus respiratorios y características clínicas de niños que acuden a un hospital en México", *Salud Pública Méx*, 2010, 52 (6): 528-532.
- Obando-Pacheco, P., Justicia-Grande, A.J., Rivero-Calle, I. *et al.*, "Respiratory syncytial virus seasonality: a global overview", *JID*, 2018, 217 (9): 1356-1364.
- Ali, A., Lopardo, G., Scarpellini, B., Stein, R. y Ribeiro, D., "Systematic review on respiratory syncytial virus epidemiology in adults and the elderly in Latin America", *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, 90: 170-180.
- Lee, W.-M., Lemanske, R., Evans, M. *et al.*, "Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity", *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186 (9): 886-891.
- Price, R.H.M., Graham, C. y Ramalingam, S., "Association between viral seasonality and meteorological factors", *Sci Rep*, 2019, 9: 929.
- Kissler, S., Tedijanto, C., Goldstein, E., Grad, Y. y Lipsitch, M., "Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period", *Science*, 2020, 368 (6493): 860-868.
- Saxena, S., *Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutics*, 1ª ed., Singapore, Shailendra K. Saxena, 2020.
- Shi, T., David, A.M., Katherine, L.O. *et al.*, "Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study", *Lancet*, 2017, 390: 946-958.
- Scheltema, N.M., Gentile, A., Lucion, F. *et al.*, "Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV Gold): a retrospective case series", *Lancet Glob Health*, 2017, 5 (10): e984-e991. DOI:10.1016/S2214-109X(17)30344-3. [Artículo corregido publicado en *Lancet Glob Health*, 2017, 5 (12): e1190.]

15. Ueno, F., Tamaki, R., Saito, M., Okamoto, M., Saito-Obata, M., Kamigaki, T., Suzuki, A., Segubre-Mercado, E., Aloyon, H.D., Tallo, V., Lupisan, S.P., Oshitani, H. y RSV Working Group in the Philippines", "Age-specific incidence rates and risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract illness in cohort children under 5 years old in the Philippines", *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2019, 13 (4): 339-353. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/irv.12639>.
16. Pérez López, Y., González Aguilar, E.E., Aguilar Orozco, G., Lara Lona, E. y Macías, A.E., "Utilidad de las pruebas de un centro privado para determinar la epidemiología local de la influenza", *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 2019, 39 (4): 118-122.

## Seguridad del tratamiento con oseltamivir en pacientes ambulatorios mexicanos con influenza y enfermedad tipo influenza

García Robles, Manuela B.\*  
Pérez de León, Martha P. \*\*  
Rosete Reyes, Alejandra\*\*\*  
González de la Parra, Mario\*\*\*\*

## Oseltamivir treatment safety in Mexican outpatients with influenza and influenza-like illness

Fecha de aceptación: junio 2020

### Resumen

**INTRODUCCIÓN.** La influenza es una infección viral que afecta las vías respiratorias inferiores, y tiene ciclos anuales. El oseltamivir es uno de los antivirales para influenza en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante una década.

**OBJETIVO.** Determinar la efectividad del oseltamivir y las características de reacciones adversas en pacientes con influenza o enfermedad tipo influenza.

**MÉTODOS.** Estudio observacional con pacientes adultos y adolescentes ambulatorios bajo tratamiento con oseltamivir (75 mg cada 12 horas) durante la temporada invernal 2017-2018. Se midieron estado de salud, funcionalidad, calidad de vida, seguridad y satisfacción con la medicación. Los datos fueron recabados mediante cuadernillos y llamadas telefónicas, entregados a la Unidad de Farmacovigilancia.

**RESULTADOS.** Se incluyó a 98 pacientes, 73.5% mujeres, edad promedio 40 años. La mediana hasta alcanzar mejoría fue de cinco días y para alivio sintomático fue de siete días. La calidad de vida en la dimensión física mejoró al día siete. La satisfacción global con el tratamiento fue en promedio 84.1 y seguridad 94.4. Se detectaron 32 reacciones adversas reportadas y resueltas; predominaron náusea, dispepsia, dolor abdominal y mareo.

**CONCLUSIÓN.** El oseltamivir es efectivo como tratamiento de la influenza con un alto nivel de satisfacción y presentó algunas reacciones adversas leves.

**Palabras clave:** *oseltamivir, seguridad, efectividad, influenza, enfermedad tipo influenza.*

### Abstract

**INTRODUCTION.** Influenza is a viral infection that affects the lower respiratory tract, having annual cycles. Oseltamivir has been one of the influenza antivirals on the World Health Organization (WHO) essential drugs list for a decade.

**OBJECTIVE.** To determine the effectiveness and characteristics of adverse reactions in patients with influenza or influenza-like illness treated with oseltamivir.

**METHODS.** Observational study with outpatient adult and adolescent patients under treatment with oseltamivir (75 mg every 12 hours), during the 2017-2018 winter season. Health status, functionality, quality of life, safety and satisfaction with medication were measured. The data were collected through booklets and telephone calls, delivered to the pharmacovigilance unit.

**RESULTS.** 98 patients were included, 73.5% women, mean age 40 years. The median until improvement was five days and for symptomatic relief it was seven days. The quality of life in the physical dimension improved on day seven. Global satisfaction with the treatment, average 84.1 and safety 94.4. 32 reported and resolved adverse reactions were detected, prevailing: nausea, dyspepsia, abdominal pain and dizziness.

**CONCLUSION.** Oseltamivir is effective as a treatment for influenza with a high level of satisfaction and presented some mild adverse reactions.

**Keywords:** *oseltamivir, safety, effectiveness, influenza, influenza-like illness.*

\*Investigación Clínica, Instituto de Investigaciones Aplicadas a la Neurociencia A.C., Durango, México.

\*\*Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

\*\*\*Laboratorios Liomont, S.A. de C.V., Ciudad de México.

\*\*\*\*Biokinetics, S.A. de C.V., Ciudad de México.

**Correspondencia:** Dr. Mario González de la Parra Biokinetics, S.A. de C.V. Privada Jesús del Monte 77, Col. Cuajimalpa. C.P. 05000, Alcaldía Cuajimalpa, Ciudad de México.

**Dirección electrónica:** mdelaparra@biokinetics.com.mx

## Introducción

La influenza o gripe es una infección viral que se caracteriza por la afección de las vías respiratorias inferiores, expresada por tos y manifestaciones sistémicas como cefalea, mialgias y fiebre. Hay cuatro tipos de virus de la influenza: A, B, C y D, los causantes de las epidemias estacionales en humanos son los virus tipo A y B. La mayoría de los casos son autolimitados y la prevención mediante la vacunación anual contra la influenza se considera una estrategia eficaz, no obstante, el tratamiento antiviral se usa para reducir la sintomatología y prevenir hospitalizaciones en pacientes con enfermedad severa.<sup>1-3</sup>

Las complicaciones son frecuentes, entre las más severas se incluyen encefalitis, mielitis, miocarditis, coagulación intravascular y choque séptico. Las tasas más altas de enfermedad grave, complicaciones y mortalidad se presentan en grupos de alto riesgo que incluyen a las pacientes embarazadas, los niños (especialmente los menores de 59 meses), los ancianos, los pacientes con enfermedades crónicas o inmunosupresión. En general, las infecciones respiratorias agudas influyen severamente en la morbilidad y mortalidad durante el invierno, en este contexto la influenza desempeña un papel central.<sup>1,2</sup>

La influenza mantiene en alerta a los sistemas de salud, ya que el virus se propaga rápido en todo el mundo mediante brotes estacionales durante el otoño y el invierno. A partir del comportamiento atípico de la pandemia en 2009 con A(H1N1), en la población mexicana se observó un comportamiento bianual con predominio del subtipo A(H1N1)pdm09 en las temporadas que iniciaron en los otoños de 2011, 2013 y 2015, mientras que el subtipo A(H3N2) predominó en 2010, 2012 y 2014.<sup>4</sup> Este patrón cambió y el subtipo A(H3N2) se presentó en 60% de los casos de la temporada 2017-2018, mientras que el predominio de A(H1N1)pdm09 se dio en las temporadas 2016-2017 y 2018-2019, con 48 y 67% de los casos, respectivamente.<sup>5</sup>

Se dispone de dos clases de fármacos antivirales para el tratamiento de la influenza, en un grupo, los adamantanos o bloqueadores de los canales de protones M2, amantadina y rimantadina han reportado resistencia del virus que limita la efectividad del tratamiento; en otro grupo, los inhibidores de neuraminidasa, oseltamivir, zanamivir, peramivir y laninamivir reducen los síntomas y previenen las complicaciones en pacientes con riesgos asociados, actualmente los dos primeros son la base del tratamiento de la esta enfermedad. La resistencia a los adamantanos de la influenza A aumentó a nivel mundial en 2003, y desde entonces se ha hecho universal para los subtipos A(H1N1) y A(H3N2). El oseltamivir llegó a ser recomendado como quimioprofilaxis antiviral por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la pandemia de 2009 de influenza H1N1, actualmente es aprobado por la Food and Drug Administration (FDA).<sup>6-8</sup>

El fosfato de oseltamivir es el profármaco del carboxilato de oseltamivir, inhibidor selectivo de las neuraminidasas del virus de influenza A y B, reduce su habilidad para penetrar la mucosa e inhabilita la salida del virus de las células infectadas, como resultado se disminuye la replicación y la patogenicidad viral.<sup>9,9</sup> Hasta mayo de 2019, en la más reciente temporada de influenza 2018-2019 en México, no se identificaron resistencias virales al oseltamivir.<sup>5</sup>

El oseltamivir se usa en todo el mundo, ha demostrado ser efectivo en la prevención de influenza a nivel del individuo y del hogar;<sup>10</sup> la OMS recomienda este medicamento como tratamiento de primera línea para la influenza en grupos de alto riesgo de enfermedad grave o complicaciones, que incluyen a las embarazadas, los menores de 59 meses, los ancianos, los pacientes con enfermedades crónicas o inmunosupresión, así como los profesionales sanitarios expuestos a los pacientes;<sup>2</sup> además, el oseltamivir ha sido elegido como comparador activo para demostrar no inferioridad del tratamiento a base de la mezcla de anticuerpos policlonales en pacientes con influenza estacional.<sup>11</sup>

Cabe mencionar que una década después de la pandemia en 2009, la relevancia del oseltamivir se discute como terapia complementaria de la influenza y su eficacia ha sido cuestionada;<sup>6,12</sup> De acuerdo con el metaanálisis Cochrane de Jefferson y colaboradores, se ha probado que el tiempo de alivio de los síntomas de influenza se hace más corto, pero los datos disponibles no son concluyente acerca de la disminución de complicaciones de la influenza, como la neumonía, pues estudios previos carecían de definición diagnóstica. Por otro lado, la alta biodisponibilidad de oseltamivir incrementa el riesgo de eventos de náusea y vómitos, pero esta propiedad mejora la eficacia al proveer el efecto rápido observado con este antiviral.<sup>9</sup> El oseltamivir es el único medicamento presente en la lista de la OMS de Medicamentos Esenciales, y se recomienda que se administre en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas.<sup>6,10,13</sup>

De acuerdo con revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios observacionales sobre los antivirales utilizados en el tratamiento de la influenza, sobresale la necesidad de aportar información sobre poblaciones especiales, entornos no controlados de atención médica o acerca de reacciones adversas raras o de baja frecuencia.<sup>3</sup>

La escasa participación de los médicos en la farmacovigilancia o la limitada notificación de reacciones adversas por parte de los pacientes dan como resultado una baja frecuencia de notificaciones de reacciones adversas, por lo que es importante la generación de información de seguridad en la población mexicana que de forma habitual utiliza el medicamento, integrada al seguimiento de la efectividad, la satisfacción con el uso del fármaco y la medición del efecto en su calidad de vida mediante escalas<sup>14-16</sup> validadas en idioma español. El objetivo primario del presente trabajo fue determinar la frecuencia y características de las reacciones adversas esperadas en pacientes con influenza o enfermedad tipo influenza que recibieran tratamiento con oseltamivir en condiciones no controladas.

## Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional en pacientes ambulatorios que acudieron a la consulta médica de especialidad (otorrinolaringología) o medicina general en la Ciudad de México, Durango, Estado de México, San Luis Potosí, Nuevo León, Jalisco y Guanajuato durante la temporada invernal 2017-2018 para evaluar su evolución con el uso de oseltamivir en cápsulas de 75 mg (Seltaferon® Laboratorios Liomont S.A. de C.V.), administrado cada 12 horas vía oral

durante cinco días, en pacientes adultos y adolescentes con edad mayor a 12 años. El estudio y todos los documentos entregados o aplicados a los pacientes fueron presentados y autorizados por Comités de Investigación y de Ética en Investigación registrados y autorizados ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) y la Comisión Nacional de Bioética (Conbioética).

Los casos fueron colectados a través de los médicos participantes cuando diagnosticaron influenza o enfermedad tipo influenza (presunción clínica sin prueba confirmatoria), y si el médico decidía prescribir oseltamivir, se invitaba al paciente (o padres/tutores) a ser incluido en el estudio. Tras explicarles el alcance de su participación, en caso de tener su aceptación, se firmó el consentimiento informado y asentimiento (adolescentes de 12 a 17 años). Se procedió a llenar los cuestionarios del día cero y se inició medicación. El paciente llenó los cuestionarios en casa diariamente y recibió llamadas telefónicas de seguimiento en los días tres o cuatro y en los días siete u ocho, según fuera conveniente para el paciente o al final del periodo de tratamiento para evaluar la presencia de eventos adversos y reacciones adversas. Al final del seguimiento, el paciente entregó al médico los cuestionarios llenados o los envió como documento electrónico. Para el análisis de los datos de seguridad y notificación de reacciones adversas, la información fue enviada a la Unidad de Farmacovigilancia de Laboratorios Liomont, S.A. de C.V. El uso de terapia previa o concomitante se registró en condiciones no controladas.

La medición de los síntomas de la enfermedad y la evolución clínica se realizaron con el instrumento Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS) en su versión corta<sup>14</sup> en español, con la inclusión de tres síntomas relacionados con influenza (cefalea, dolor general y fiebre) que complementan la versión WURSS-24, llenada por los pacientes diariamente desde la consulta médica (día cero) al día siete de seguimiento. El análisis de varianza de medidas repetidas se empleó para el análisis de las puntuaciones globales del cuestionario WURSS-24. El análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier se usó para estimar los tiempos hasta alcanzar la mejoría clínica y el alivio sintomático.

El estado de salud física, mental y social se midió con el instrumento Short Form-12 (SF-12),<sup>16</sup> versión validada en español, llenada por los pacientes en el día cero y en el día siete para evaluar el cambio antes y después del tratamiento. La comparación entre puntuaciones iniciales y finales se realizó con prueba t pareada.

La experiencia del paciente y la satisfacción con la medicación fue evaluada con el instrumento Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM),<sup>15</sup> versión 1.4 en español, en el día siete de seguimiento.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa Stata<sup>®</sup> versión 15 (StataCorp, Texas, Estados Unidos); el programa NCSS<sup>®</sup> 11 (NCSS, LLC, Kaysville, Utah, Estados Unidos) se usó para el cálculo de áreas bajo la curva por el método de trapezoides y para el análisis de varianza de medidas repetidas; el programa SPSS<sup>®</sup> 22 (IBM, Nueva York, Estados Unidos) se utilizó para calcular las puntuaciones de dos dimensiones del cuestionario SF-12.

## Resultados

Se estudió a 98 pacientes, la mayoría del sexo femenino (72 pacientes, 73.5%). La edad promedio fue de 40 años (intervalo 13 a 76 años). Los lugares de residencia más frecuentes fueron la Ciudad de México (60.4%) y el estado de Durango (25%). Los niveles de educación más comunes fueron licenciatura (54.7%) y bachillerato (17.9%). La presencia de fiebre se reportó en 64.2% de los pacientes; la temperatura registrada en 58 pacientes osciló entre 36.5 y 40.2 °C. Se informó alguna enfermedad adicional en 25% de los pacientes y la hipertensión arterial fue la más frecuente (nueve casos), diabetes mellitus (dos casos), el resto de las condiciones reportadas fueron heterogéneas y afectaron un solo caso cada una (cuadro 1).

**Cuadro 1.**  
Datos obtenidos al inicio del estudio

Característica	Resultado
<b>Sexo, n (%)</b>	
Masculino	26 (26.5)
Femenino	72 (73.5)
Edad (años)	40 ± 14
Fiebre, n (%)	61 (64.2)
Temperatura, °C	38.5 ± 0.8
<b>Lugar de residencia, n (%)*</b>	
Ciudad de México	58 (60.4%)
Durango	24 (25.0%)
Otros estados	14 (14.6%)
<b>Nivel de educación, n (%)**</b>	
Licenciatura	52 (54.7)
Bachillerato	(17.9)
Otros niveles	26 (27.4)

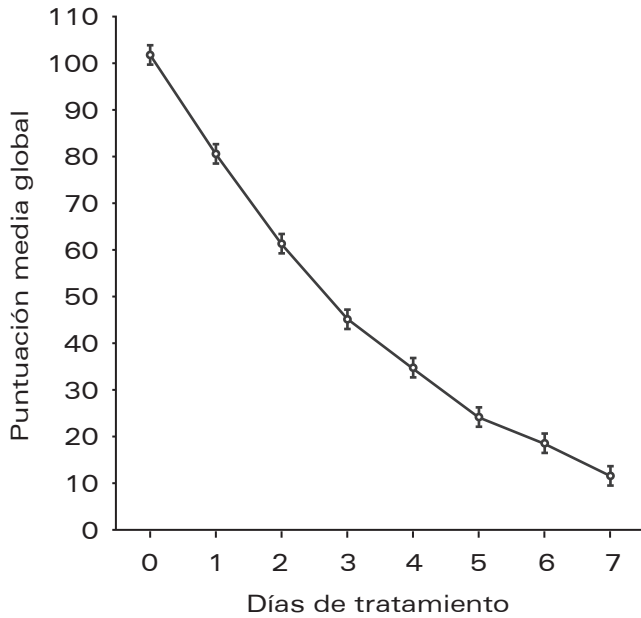
Datos de variables cuantitativas expresados en media y desviación estándar

\* Sin dato de residencia en dos pacientes

\*\* Sin dato de nivel de educación en tres pacientes

El análisis de varianza de medidas repetidas para las puntuaciones globales del cuestionario WURSS-24 mostró que el efecto del tiempo de tratamiento sobre las puntuaciones globales diarias fue significativo ( $p < 0.0001$ ), indicando mejoría global durante los siete días de tratamiento (gráfica 1).

**Gráfica 1.**  
**Perfil de puntuaciones medias globales del cuestionario WURSS-24, la disminución de síntomas es consistente en siete días ( $p < 0.0001$ )**



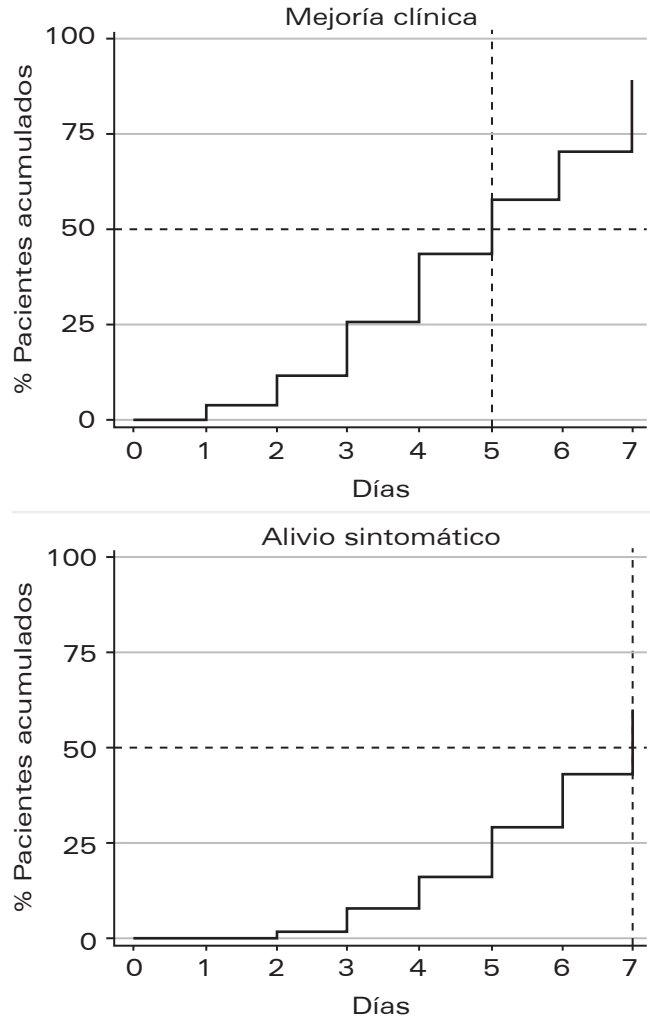
El área bajo la curva (ABC) de las preguntas individuales de WURSS-24 agrupadas según las dos dimensiones del cuestionario (intensidad de la enfermedad y funcionalidad) mostró que los síntomas que más afectaron a los pacientes fueron: cansancio, tos, congestión nasal, rinorrea, dolor de cuerpo y cefalea; mientras que las funciones más afectadas fueron: trabajar fuera del hogar, realizar las actividades diarias y dormir bien. La presencia de fiebre fue la que menos afectó a los pacientes.

La mejoría clínica y el alivio sintomático, de acuerdo con la pregunta del cuestionario WURSS-24 "¿Cuán enfermo(a) se siente hoy?", mediante el análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, mostró que 50% de los pacientes alcanzaron la mejoría clínica al quinto día de tratamiento (mediana cinco días, cuatro-seis días IC 95%), y el alivio sintomático global se dio hasta el séptimo día (mediana siete días, seis-siete días IC 95%, gráfica 2).

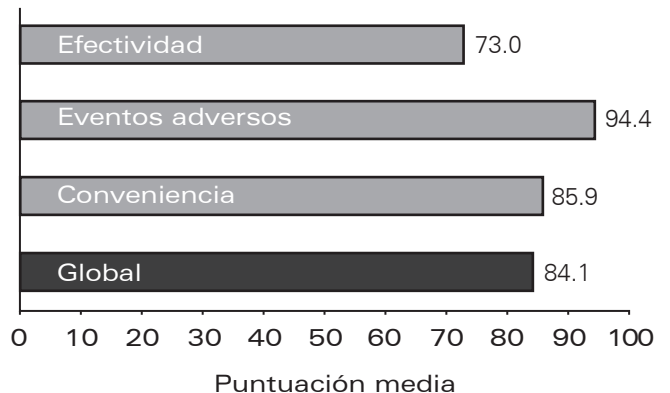
La percepción de calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario SF-12, el cual mostró un incremento significativo entre la evaluación inicial (día cero) y la final (día siete) en las puntuaciones de la dimensión física ( $32.8 \pm 8.6$  vs.  $41.6 \pm 6.9$ ,  $p < 0.0001$ ), y un cambio leve en las puntuaciones de la dimensión mental ( $43.3 \pm 12.0$  vs.  $44.1 \pm 11.5$ ,  $p = 0.4929$ ).

La satisfacción con el tratamiento evaluada mediante TSQM, cuya dimensión de eventos adversos mostró el mayor promedio de puntuación de 94.4 (91.6-97.3 IC 95%), significó que los pacientes se sintieron satisfechos con la seguridad del tratamiento; conveniencia 85.9 (82.6-89.3 IC 95%); la efectividad correspondió al menor promedio de puntuación de 73.0 (67.5-78.5 IC 95%), lo que sugiere una expectativa mayor de los pacientes en esta dimensión; finalmente, la satisfacción global fue de 84.1 (80.2-88.0 IC 95%, gráfica 3).

**Gráfica 2.**  
**Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para mejoría clínica (izq.) y para alivio sintomático (der.), de acuerdo con WURSS-24**



**Gráfica 3.**  
**Puntuaciones del cuestionario TSQM de cada dimensión y de la evaluación global de satisfacción con la medicación**





Los eventos adversos (EA) se presentaron en 21 pacientes (21.4%) con un total de 57 eventos, encabezados por los trastornos gastrointestinales: náusea (n = 11), dolor abdominal (n = 8) y dispepsia (n = 7); seguidos de trastornos del sistema nervioso como cefalea (n = 5), mareo o vértigo (n = 4); también se reportaron casos de fatiga, diarrea, vómito (n = 3, cada uno) y 13 eventos diversos (trastornos musculares, respiratorios y generales).

La intensidad de los EA se informó en 50/57 de los eventos, la mayoría fueron leves (n = 20, 40%), 18 intensos (36%) y 12 moderados (24%). Los EA intensos más frecuentes fueron náuseas, dispepsia y fatiga. La causalidad para los 57 eventos se clasificó como dudosa (n = 29, 50.9%) o posible (n = 27, 47.4%) y un evento inclasificable (1.7%); ningún EA se clasificó con causa probable o de certeza.

Las reacciones adversas (RA) identificadas y reportadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia fueron 32/57 (56.1%), encabezadas por náusea (n = 8), dispepsia (n = 6), dolor abdominal (n = 6) y mareo o vértigo (n = 4). La causalidad se informó como dudosa (n = 12) o posible (n = 20). La intensidad de las RA fue leve (n = 12), moderada (n = 10) e intensa (n = 8). Las RA de nivel intenso fueron dispepsia (cuatro de seis), náusea (tres de ocho) y dolor abdominal (uno de seis).

## Discusión

Múltiples estudios previos confirman que, como terapia profiláctica, el consumo de oseltamivir desde las primeras señales clínicas reduce el riesgo de desarrollar influenza sintomática.<sup>6,8,10,13</sup>

El tiempo hasta el alivio de síntomas en adultos se publicó en un metaanálisis de 2 208 pacientes con la comparación entre el oseltamivir y el placebo, los promedios de tiempo de alivio de síntomas con oseltamivir se han reportado en el rango de 102.4 a 193.7 horas (4.3 a 8.1 días), y se encontró que es más rápido que el grupo placebo de varios estudios clínicos con una diferencia de promedios de -16.76 horas (-25.10 a -8.42 IC 95%, p < 0.0001).<sup>8</sup> En nuestro trabajo, la evaluación con WURSS-24 reportó que la mediana de tiempo hasta el alivio sintomático se alcanzó en el día siete, por lo que concordamos con el margen previamente publicado por la literatura.

Los síntomas que más afectaron a los pacientes durante el tratamiento con oseltamivir se determinaron por las respuestas a la dimensión correspondiente de WURSS-24,<sup>14</sup> el análisis de ABC colocó a "sentirse cansado", "tos" y "nariz tapada" en los primeros tres lugares, sin embargo, consideramos que otros síntomas guardan relación relevante con la influenza, éstos son "dolor de cuerpo", "dolor de cabeza" y "fiebre", elementos que en conjunto se agregan a "sentirse cansado" y resultan en ataque al estado general, característico de la influenza y de la enfermedad tipo influenza.<sup>17</sup> En este contexto, el tratamiento con oseltamivir, junto con los cuidados generales, mostró que los pacientes percibieron los síntomas en un nivel de afectación más bajo, hasta el quinto y sexto lugar para ambos "dolores", y hasta el último lugar de todos, la "fiebre". El peso relativo de los síntomas

afecta la funcionalidad y calidad de vida y se vincula con la percepción global de mejoría como marcador de efectividad de la terapia, medida con los resultados reportados por los pacientes (*patient-reported outcomes*).<sup>14,18</sup>

Los catorce cuestionamientos de TSQM<sup>15</sup> definieron la satisfacción que tuvieron los pacientes con el tratamiento; enfatizamos que el interés central de la presente publicación fue el aspecto de seguridad de la medicación antiviral con oseltamivir y demostramos que la puntuación más alta correspondió a la dimensión de eventos adversos que está íntimamente vinculada con la seguridad percibida, esta evaluación subjetiva de satisfacción se presentó de modo paralelo con la frecuencia, intensidad o causalidad de los EA evaluados objetivamente por la Unidad de Farmacovigilancia. En contraparte, la satisfacción con la efectividad mostró la puntuación más baja de las tres dimensiones de TSQM, probablemente relacionada con la concurrencia de los síntomas predominantes que detectó el WURSS-24, hasta el día cinco o siete, cuando se alcanzó la mejoría o alivio sintomático. La medicación concomitante y las medidas generales también juegan un papel relevante en la efectividad percibida de la terapia, cuya ausencia de registro representa una limitación en nuestro estudio. No es posible determinar en qué medida dichos factores afectaron la satisfacción del paciente. La evaluación global de satisfacción por el tratamiento se reportó por encima de 80%, un nivel considerado alto para una medicación oral administrada en un periodo relativamente breve con síntomas de enfermedad de grado moderado a severo.<sup>15</sup> Se ha reportado que la neumonía como complicación de la influenza se reduce significativamente con el oseltamivir (RR 0.55, 0.33-0.90 IC 95%).<sup>8</sup> En nuestro estudio no se presentó ningún caso.

Encontramos cinco casos de cefalea como EA y sólo uno de ellos se consideró RA relacionada con el tratamiento. La cefalea es un síntoma cuyo riesgo se incrementa de modo esperado con la administración profiláctica de oseltamivir (RR 1.18, 1.05-1.33 IC 95%).<sup>8</sup> También se ha reportado que los eventos adversos psiquiátricos aumentan en los periodos de inicio y de retiro de la profilaxis con oseltamivir (RR 1.80, 1.05-3.08 IC 95%), asociación confirmada en estudios recientes con adultos y adolescentes (OR 3.46, 1.28-9.32 IC 95%),<sup>8,20</sup> no obstante, en los pacientes incluidos en nuestro estudio sólo un caso de ansiedad se consideró RA esperada.

Se sabe que el tratamiento con oseltamivir incrementa el riesgo de náuseas (RR 1.57, 1.14-2.15 IC 95%) y vómitos (RR 2.43, 1.75-3.38 IC 95%);<sup>8</sup> las náuseas contaron como el EA y la RA más frecuente en nuestros pacientes, y sólo dos casos de vómito se consideraron como RA, con causalidad dudosa en uno y posible en el otro.

Cabe mencionar que todos los EA y RA reportados por los pacientes se resolvieron durante el periodo de observación del estudio, y los EA se consideraron con causalidad dudosa o posible, ninguno se consideró con causalidad probable ni probada (cierta).

En conclusión, el oseltamivir es efectivo como tratamiento antiviral de la influenza y de la enfermedad tipo influenza, presenta reacciones adversas esperadas, predominantemente gastrointestinales de naturaleza autolimitada, y demostró un alto nivel de satisfacción general y en seguridad en los pacientes tratados.

## Agradecimientos

Este estudio fue financiado por Laboratorios Liomont S.A. de C.V. Agradecemos la colaboración desinteresada de todos los médicos, y al doctor Omar Jacques-Camarena por sus aportaciones para este manuscrito.

## Conflictos de interés

La doctora Alejandra Rosete-Reyes es empleada de Laboratorios Liomont, Ciudad de México, el resto de los autores declaran que no existen conflictos de interés que competan al presente estudio.

## Referencias

- Raus, K., Pleschka, S., Klein, P., Schoop, R. y Fisher, P., "Effect of an echinacea-based hot drink *versus* oseltamivir in influenza treatment: a randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, noninferiority clinical trial", *Curr Ther Res Clin Exp*, 2015, 77: 66-72.
- OMS, Centro de prensa, "Gripe (estacional)", Organización Mundial de la Salud, Notas descriptivas, 10 de septiembre de 2019. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)/](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- Hsu, J., Santesso, N., Mustafa, R., Brozek, J., Chen, Y.L., Hopkins, J.P. *et al.*, "Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies", *Ann Intern Med*, 2012, 156 (7): 512-524.
- Ruiz-Matus, C., Kuri-Morales, P. y Narro-Robles, J., "Comportamiento de las temporadas de influenza en México de 2010 a 2016, análisis y prospectiva", *Gac Med Mex*, 2017, 153: 205-213.
- Sinave, "Información relevante de influenza. Informe semanal de la temporada de influenza estacional 2018-2019/ Semana 20", Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología, México, 2019.
- WHO, *The selection and use of essential medicines. Report of the 21th WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children)*, unedited version, Ginebra, World Health Organization, 2017.
- Nicholson, E.G. y Muñoz, F.M., "A review of therapeutics in clinical development for respiratory syncytial virus and influenza in children", *Clin Ther*, 2018, 40 (8): 1268-1281.
- Jefferson, T., Jones, M.A., Doshi, P., Del Mar, C.B., Hama, R., Thompson, M.J., *et al.*, "Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children", *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 4: Cd008965.
- Bardsley-Elliot, A. y Noble, S., "Oseltamivir", *Drugs*, 1999, 58 (5): 851-860; discussion: 61-62.
- Rafalsky, V., Averyanov, A., Bart, B., Minina, E., Putilovskiy, M., Andrianova, E. *et al.*, "Efficacy and safety of ergoferon *versus* oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial", *Int J Infect Dis*, 2016, 51: 47-55.
- Davidson, S., "Treating influenza infection, from now and into the future", *Front Immunol*, 2018, 9: 1946.
- WHO, *Executive summary. The Selection and Use of Essential Medicines 2019. Report of the 22nd WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 1-5 April 2019*, Ginebra, World Health Organization, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- WHO, *World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21th List, 2019*, Ginebra, World Health Organization, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Barrett, B., Brown, R.L., Mundt, M.P., Thomas, G.R., Barlow, S.K., Highstrom, A.D. *et al.*, "Validation of a short form Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21)", *Health Qual Life Outcomes*, 2009, 7: 76.
- Atkinson, M.J., Sinha, A., Hass, S.L., Colman, S.S., Kumar, R.N., Brod, M. *et al.*, "Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease", *Health Qual Life Outcomes*, 2004, 2: 12.
- Gandek, B., Ware, J.E., Aaronson, N.K., Apolone, G., Bjorner, J.B., Brazier, J.E. *et al.*, "Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 health survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment", *J Clin Epidemiol*, 1998, 51 (11): 1171-1178.
- Muñoz-Cortés, G., García-Zavala, G.U. y Estrada-Andrade, M.E., "Enfermedad tipo influenza. Experiencia terapéutica en medicina familiar", *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2013, 51 (4): 444-449.
- Deshpande, P.R., Rajan, S., Sudeepthi, B.L. y Abdul Nazir, C.P., "Patient-reported outcomes: a new era in clinical research", *Perspect Clin Res*, 2011, 2 (4): 137-144.
- Regnault, A., Balp, M.M., Kulich, K. y Viala-Danten, M., "Validation of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication in patients with cystic fibrosis", *J Cyst Fibros*, 2012, 11 (6): 494-501.
- Jones, M., Tett, S.E. y Del Mar, C., "Psychiatric adverse events in oseltamivir prophylaxis trials: novel comparative analysis using data obtained from clinical study reports", *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27 (11): 1217-1222.

Ramírez Sandoval, María de Lourdes Patricia\*  
 Varela Ramírez, Maribel Adriana\*\*  
 Reyes Gómez, Ulises\*\*\*

## Cumplimiento del tratamiento de antibióticos en niños ambulatorios, en el sur de la Ciudad de México

## Antibiotic treatment compliance in ambulatory children, in the South of Mexico City

Fecha de aceptación: mayo 2020

### Resumen

**OBJETIVO.** Conocer la adherencia al tratamiento en pacientes pediátricos ambulatorios a quienes se prescribe tratamiento con antibióticos e identificar las causas relacionadas con el incumplimiento.

**MÉTODO.** Estudio transversal, prospectivo, descriptivo y observacional. Se incluyó a niños de seis a 85 meses de edad a quienes se les haya indicado algún antibiótico en un consultorio de primer contacto, con especialidad en enfermedades infecciosas. Se estudiaron variables sociodemográficas como edad, sexo, nivel de estudios de los padres, estado civil de los padres y clase social de los padres.

**CUMPLIMIENTO.** Cuestionario de Morisky-Green y otras características relacionadas con el antibiótico indicado a los participantes.

**RESULTADOS.** En seis meses se evaluó a 150 niños, mediana de edad 12 meses y promedio de 56.6 meses (rango seis a 85 meses). El cumplimiento del cuestionario Morisky-Green no fue adecuado en 55% de los pacientes. Los motivos más frecuentes para la administración incorrecta o abandono del tratamiento fueron: no despertar al niño (43%) porque presentó mejoría (28%). Otras variables asociadas con el incumplimiento del tratamiento antibiótico fueron: padres con estudios secundarios o superiores, el estado civil de los padres.

**CONCLUSIONES.** En más de la mitad de los niños que toman antibióticos en atención primaria no se cumple correctamente con el tratamiento prescrito. Es necesario que el médico explique a los padres o tutores la farmacocinética y farmacodinamia y días de administración de cada medicamento y concientizar acerca de la importancia de la administración apropiada a sus hijos.

**Palabras clave:** *cumplimiento del tratamiento, atención primaria, antibióticos.*

### Abstract

**OBJECTIVE.** To know antibiotic treatment adherence in outpatient children, and to identify non-compliance related causes.

**METHOD.** Cross-sectional, prospective, descriptive and observational study. Children from six to 85 months of age who had been prescribed an antibiotic in a first contact infectious diseases clinic, were included. Sociodemographic variables such as: age, sex, parental education level, marital status of parents, social class of parents were studied.

Compliance Morisky-Green questionnaire and other characteristics related to the antibiotic indicated to the participants were analyzed.

**RESULTS.** 150 children were evaluated in six months, median age 12 months and average of 56.6 months (range six to 85 months). Compliance with the questionnaire Morisky-Green was not adequate in 55% of the patients. Most frequent reasons for incorrect administration or abandonment of treatment were: not waking up the child (43%), presenting improvement (28%). Other variables associated with non-compliance with antibiotic treatment were: parents with secondary or higher scholar education, the marital status of the parents.

**CONCLUSIONS.** More than half of the children who take antibiotics in primary care do not comply correctly with the prescribed treatment. It is necessary that medical staff explain to the parents or guardians, the pharmacokinetics, pharmacodynamics and days of administration, of each drug and to raise awareness of the importance of proper administration to their children.

**Keywords:** *treatment compliance, primary care, antibiotics.*

\*Pediatra infectóloga, Hospital General de Zona 32, IMSS, Ciudad de México

\*\*Hospital General de Zona 32, IMSS, Ciudad de México

\*\*\*Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

#### Correspondencia:

Dra. María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval  
 Hospital General de Zona 32, IMSS. Calz. del Hueso s/n, Santa Úrsula  
 Coapa C.P. 04980, Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México.  
 Dirección electrónica: [lourpaty@yahoo.com.mx](mailto:lourpaty@yahoo.com.mx)

## Introducción

El cumplimiento o adherencia es un concepto amplio que se refiere al grado con que el paciente sigue el compromiso o pacto hecho con los profesionales de la salud que lo atienden en cuanto a los medicamentos que debe tomar. Actualmente el cumplimiento terapéutico es una preocupación, ya que hay estudios que demuestran que el grado de cumplimiento entre la población no se considera suficientemente bueno. En general, está demostrado que cerca de la mitad de los pacientes no siguen las recomendaciones de los profesionales de la salud, lo que suele traducirse en un mal control de la enfermedad.<sup>1-3</sup>

La falta de cumplimiento en la toma de antibióticos o de otros medicamentos pueden condicionar recaídas e incluso ingresos hospitalarios, un aumento de la resistencia a los antibióticos y antivirales, además de una pérdida de recursos en el sistema de salud por medicamentos pagados por alguna institución o por el paciente, ya que en realidad no se toman o esto se hace de forma incorrecta.<sup>4-6</sup>

En España, por ejemplo, la situación del incumplimiento de la toma de antibióticos está por encima de 50%, y en otros países europeos se encontró un incumplimiento de 42%.<sup>1,7,8</sup>

Aunque no existe ningún sistema estandarizado para determinar el cumplimiento, en la guía NICE se afirma que el cumplimiento autoinformado es una herramienta útil para la práctica clínica. Se ha indicado que el test de Morisky-Green se utiliza porque es un método poco costoso, informa sobre las posibles causas del incumplimiento y es fiable cuando el enfermo asegura no cumplir adecuadamente con la medicación.<sup>9-15</sup>

Considerando todo lo expuesto y el escaso número de publicaciones actuales sobre cumplimiento terapéutico en patologías infecciosas agudas de la infancia, realizamos este estudio con el objetivo de conocer cuáles son los factores que influyen en la falta de cumplimiento en la toma de los antibióticos, en pacientes ambulatorios de seis a 85 meses de edad atendidos en un consultorio pediátrico con especialización en infecciones.

## Material y métodos

Se trata de un estudio de tipo transversal, descriptivo, observacional y prospectivo. Se llevó a cabo en un consultorio pediátrico con especialidad en enfermedades infecciosas, ubicado en el sur de la Ciudad de México.

Se seleccionó a los participantes mediante muestreo consecutivo no probabilístico durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2019, que se les haya indicado antibiótico.

Se incluyó a todos los niños con una edad entre los seis y 85 meses de edad que acudieron a consulta médica y que ameritaban tratamiento antibiótico por presentar algún tipo de proceso infeccioso agudo en ese momento.

Los pacientes fueron evaluados el día que se realizó la prescripción del tratamiento y al cabo de una semana, solicitando previamente el consentimiento a sus padres o tutores para participar en el estudio una vez que se les informó de los objetivos del mismo.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban criterios de hospitalización y alguna otra circunstancia que les impidiera acudir a la visita de seguimiento. Los padres o acompañantes de los pacientes fueron entrevistados mediante un cuestionario precodificado diseñado específicamente para este estudio.

Se midieron las siguientes variables: características sociodemográficas (sexo y edad del niño, estado civil de los padres, tipo de convivencia, número de hermanos del niño), antibiótico indicado (tipo de antibiótico, dosis, posología), patología infecciosa que ameritó la prescripción del antibiótico.

Se midió la adherencia al tratamiento, en la visita dos a los ocho días, mediante el test de Morisky-Green, que consiste en un cuestionario de cuatro preguntas dicotómicas referidas al olvido de la medicación y a la adecuación, en el que se considera cumplidor al que responde de forma correcta a todas ellas.

Otras variables fueron: presencia de efectos adversos manifestados por el paciente o por sus acompañantes, modificación del tratamiento y motivos para no tomar la medicación correctamente si esto ocurrió.

En cuanto al análisis estadístico, se realizó una descripción de las características de los sujetos de la muestra mediante proporciones, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Para estudiar la asociación entre variables se recurrió a pruebas de independencia para comparar proporciones (chi cuadrada) y pruebas de comparación de medias en grupos independientes (t-Student). Por último, mediante análisis multivariante (regresión logística) se comprobó la asociación entre el incumplimiento del tratamiento antibiótico (variable dependiente) y sus posibles factores relacionados realizando un ajuste estadístico y comprobando la existencia de factores de confusión. En todas las pruebas estadísticas se consideró como nivel de significación  $p < 0.05$ . Los análisis se hicieron mediante el sistema SPSS versión 18.0.

## Resultados

Se incluyó a los 150 pacientes a quienes se les propuso participar (tasa de aceptación de 100%). La mediana fue de 12 meses, con un promedio de 56.5 meses y un rango de seis a 85 meses; por edad, el grupo de niños de uno a 36 meses fue el más afectado con 42% del total de pacientes; por sexo, los niños ocuparon el 63% (94 niños); en cuanto al nivel escolar de los padres, el 53% indicó estudios medios o superiores; acerca del estado civil, 63 (42%) son divorciados o viudos; en el tema de tipo de convivencia, 77% convive con sólo uno de los padres, 45% tiene uno o dos hermanitos más y 73% va a guardería (cuadro 1).

La distribución de las infecciones para las que se prescribió el tratamiento antibiótico fue en primer lugar con 61 casos de faringoamigdalitis, seguida de 37 casos de sinusitis aguda, 30 casos de otitis media aguda, 15 casos de infección de vías urinarias y siete casos de neumonía adquirida en la comunidad. Los antibióticos utilizados fueron: 55 casos con amoxicilina con ácido clavulánico, 38 casos con azitromicina, 35 casos con amoxicilina, siete casos con acetilcefuroxime, 10 casos con trimetoprim con sulfametoxazol y cinco casos con ciprofloxacino (cuadro 2).

En cuanto al cumplimiento terapéutico medido con el cuestionario de Morisky-Green, que consiste en cuatro preguntas dicotómicas referidas al olvido de la medicación y a la adecuación a la pauta, encontramos que 45% (67 pacientes)

sí cumplió con las indicaciones médicas (figura 1) y 55% (83 pacientes) no lo hizo, siendo el primer motivo "no despertar al niño" 36/83, seguido por "presentar mejoría o estar bien" 23/83 (cuadro 3).

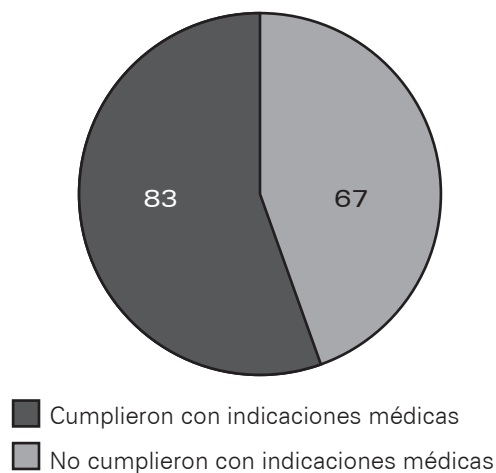
**Cuadro 1.**  
**Características de los pacientes**

Edad	Núm. (n = 150)	Porcentaje
Menor 1 año	40	27
Entre 1 y 3 años	63	42
Entre 4 y 6 años	38	25
Mayor de 6 años	9	6
<b>Sexo</b>		
Masculino	94	63
Femenino	56	37
<b>Nivel de estudios de los padres</b>		
Primaria o inferior	70	47
Medio o superior	80	53
<b>Estado civil de los padres</b>		
Casados o en unión libre	35	23
Soltero/a	52	35
Viudo/divorciado	63	42
<b>Tipo de convivencia</b>		
Con ambos padres	35	23
Con uno de los padres	115	77
<b>Nacionalidad</b>		
Mexicana	150	100
Otra	0	0
<b>Número de hermanos</b>		
Ningún hermano	17	11
Uno o 2 hermanos	67	45
Más de 2 hermanos	66	44
<b>Asiste a guardería</b>		
Niños	58	39
Niñas	51	34
No van a guardería	41	27

**Cuadro 2.**  
Uso de antibióticos y patologías infecciosas, n = 150

	Otitis media aguda	Sinusitis aguda	Faringoamigdalitis	Neumonía comunitaria	Cistitis	Total
Número de casos que ameritaron AB	30	37	61	7	15	150
Amox/ Clavulanato 2DD	18	37				55 (37%)
Amoxicilina (3/DD)	12		23			35 (23%)
Acetilcefuroxime 2DD				7		7 (5%)
Azitromicina 1DD			38			38 (25%)
Trimeto/ Sulfametox 2DD					10	10 (7%)
Ciprofloxacina 2DD					5	5 (3%)

**Figura 1.**  
Cumplimiento de las indicaciones médicas



**Cuadro 3.**  
Características de NO cumplimiento

	Número	Porcentaje
Pacientes que no cumplieron	83	55
No despertar al niño	36	43
Presentar mejoría o estar bien	23	28
Olvido de las tomas	11	13
Presencia de efectos secundarios	10	12
No contestó	3	4
Pacientes que sí cumplieron	67	45

## Discusión

Los resultados de este estudio mostraron que más de la mitad de los padres de niños a quienes se les prescribió tratamiento antibiótico para alguna patología aguda no se adhieren a la indicación médica. En México no hay reportes que informen acerca de esta problemática que vivimos, y que sin lugar a dudas todos los médicos que atendemos pacientes en el consultorio privado y en el institucional también la observamos.

Nuestros resultados son muy similares a los que reportan Ballester Vidal y colaboradores, quienes señalan un intervalo de incumplimiento de la terapia antibiótica de 56.5% de los pacientes españoles; tampoco varía mucho de otros estudios realizados en España, que señalan un 60% de incumplimiento del tratamiento en infecciones respiratorias agudas.

Otro dato que arrojó este estudio es que el incumplimiento terapéutico está relacionado con el nivel escolar de los padres, donde el mayor porcentaje de incumplimiento es para los padres con estudios medios superiores, lo cual muy probablemente sea porque trabajan o porque los niños van a guardería.

En este estudio no observamos relación entre la adherencia al tratamiento terapéutico y sexo, edad, u otras variables sociodemográficas.

También se observó una disminución de la adherencia a más tomas de medicamento, situación ya reportada en otros estudios.

Entre los motivos de la mala adherencia los padres refirieron la suspensión de antibióticos por mejoría clínica, seguida por "no despertar al niño para darle su toma"; este dato es curioso probablemente porque no se concientizó a

los padres sobre la importancia farmacocinética y farmacodinamia del medicamento indicado.

En cuanto al estado civil de los padres, los pacientes que menos adherencia presentaron fueron los hijos de padres viudos o divorciados, lo cual quizá está relacionado con la mala comunicación entre padre divorciados.

Se recomienda que el personal médico con experiencia en atención a la salud mejore los siguientes aspectos.

a. Del médico al prescribir un medicamento:

- Que el médico elija el antibiótico que más convenga a su paciente ante su enfermedad, si es posible con el mínimo de fármacos y de dosis al día.

- Que sea de fácil adquisición y económico.
- Que tenga buen sabor.

b. Del médico al padre, madre o tutor del menor:

- Explicarles acerca de la importancia de cumplir con el horario señalado, la dosis correcta y la manera de dar el medicamento, sobre todo si es un lactante menor.
- Aclararles bien de qué enfermedad se trata y cómo funcionan los medicamentos que deben dar a sus hijos.
- Explicarles cuando los medicamentos deban tomarse antes o después de los alimentos.

## Referencias

1. Ballester Vidal, M.R., De la Rosa Alarcón, L., Mansilla Ortuño, J., Tello Nieves, G., Ossa Moreno, M. y Párraga Martínez, I., "Cumplimiento del tratamiento antibiótico en niños en atención primaria", *Rev Clin Med Fam*, 2014, 7 (1): 32-38.
2. WHO, *Adherence to long term therapies: evidence for action*, Ginebra, World Health Organization, 2003.
3. Haynes, R.B., "A critical review of the determinants of patient compliance therapeutic regimens", en Sackett, D.L. y Haynes, R.B. (eds.), *Compliance with therapeutic regimens*, Baltimore, John Hopkins University Press, 1976, pp. 24-40.
4. Holmes, S.J., Morrow, A.L. y Pickering, L.K., "Child-care practices: effects of social change on the epidemiology of infectious diseases and antibiotic resistance", *Epidemiol Rev*, 1996, 18: 10-28.
5. Vrijens, B. y Urquhart, J., "Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens", *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55: 616-627.
6. Cars, O., Mölsted, S. y Melander, A., "Variation in antibiotic use in the European Union", *Lancet*, 2001, 357: 1851-1853.
7. Martínez-Mir, I. y Palop, V., "El problema del incumplimiento terapéutico en diferentes áreas", en Sacristán, J.A., García, F.M., Martínez Mir, I., Palop, V. y Amado, E. (eds.), *Cumplimiento terapéutico*, Madrid, Biblioteca Lilly, 2001, pp. 73-86.
8. Silvestre, C., Ramalle, E., Arnáez, R., Flor, A., García, J., Ramil, H. et al., "Estudio multicéntrico sobre adhesión al tratamiento antibiótico en población infantil en atención primaria", *Aten Primaria*, 2001, 27: 554-558.
9. Ramalle, E., Bermejo, R., Alonso, R., Mariño, I., Sáenz de Cabezón, M.I. y Villaro, C., "Cumplimiento del tratamiento antibiótico en niños no hospitalizados", *Aten Primaria*, 1999, 24: 364-367.
10. Alexandre, A.I., "Ensayo clínico de intervención sobre el cumplimiento terapéutico con antibióticos en atención primaria de salud", tesis doctoral, Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, España, 1999.
11. Llor, C., Sierra, N., Hernández, S., Moragas, A., Hernández, M., Bayona, C. et al., "The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the adherence", *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63: 386-389.
12. Morisky, D.E., Green, L.W. y Levine, D.M., "Concurrent and predictive validity of a self-report measure of medication adherence", *Med Care*, 1986, 24: 67-74.
13. Sanson-Fisher, R., Bowman, J. y Armstrong, S., "Factors affecting nonadherence with antibiotics", *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1992, 151: 103-109.
14. Pichichero, M.E., Casey, J.R., Mayes, T., Francis, A.B., Marsocci, S.M., Murphy, A.M. et al., "Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies", *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19: 917-923.
15. Álvez, F., "Uso racional de antibióticos en las infecciones más comunes de los niños", *An Pediatr Contin*, 2010, 8: 221-230.

## Vacuna tetravalente de influenza en los programas nacionales de inmunización para los países de América Latina

## Influenza tetravalent vaccines in national immunization programs for Latin-American countries

Macías Hernández, Alejandro E.<sup>1</sup> Allan Santos Domingues, Carla M.<sup>10</sup>  
 Solórzano Santos, Fortino<sup>2</sup> García García, María D.L.<sup>11</sup>  
 Aguilar Velasco, Hugo M.<sup>3</sup> Londoño Trujillo, Darío<sup>12</sup>  
 Ávila Agüero, María L.<sup>3</sup> López Lópe, Pío<sup>13</sup>  
 Bazzino Rubio, Fernando<sup>5</sup> Ponce de León Rosales, Samuel<sup>14</sup>  
 Junqueira Bellei, Nancy C.<sup>6</sup> Cervantes Powell, Patricia G.<sup>15</sup>  
 Bonvehí, Pablo E.<sup>7</sup> Suárez Ognio, Luis A.N.<sup>16</sup>  
 Brea del Castillo, José<sup>8</sup> Ruiz-Palacios y Santos, Guillermo M.<sup>17</sup>  
 Castro Leguizamón, Héctor<sup>9</sup>

Fecha de aceptación: junio 2020

### Resumen

Desde la temporada de influenza 2012-2013, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la formulación de vacunas tetravalentes. En muchos países estas vacunas ya están incluidas en sus programas nacionales de inmunización, pero en América Latina sólo se hace en un número reducido.

Cocirculan dos linajes de influenza B, y su comportamiento epidemiológico es impredecible. En promedio representan 22.6% de los casos de influenza y más de 50% en temporadas predominantes. La falta de concordancia entre cepas recomendadas y circulantes fue de 25 y 32% en las temporadas 2010-2017 y 2000-2013, respectivamente.

No existen diferencias clínicas entre influenza A y B. Se presenta con mayor frecuencia entre cinco a 19 años. La influenza B tiene una proporción mayor de muertes atribuibles que la influenza A (1.1 vs. 0.4%), OR 2.65 (IC 95% 1.18-5.94). Se da un mayor número de hospitalizaciones cuando las cepas no concuerdan (46.3 vs. 28.5%;  $p < .0001$ ). Diferentes evaluaciones han demostrado su costo-efectividad. La compilación de esta información apoya el uso de vacunas tetravalentes en los países latinoamericanos.

**Palabras clave:** *vacuna tetravalente de influenza, influenza B, América Latina.*

### Abstract

Since 2012-2013 influenza season, World Health Organization (WHO) recommends the formulation of tetravalent vaccines. Globally, many countries already use tetravalent vaccines in their national immunization programs, while in Latin America only a small number.

Two Influenza B lineages co-circulate, their epidemiological behavior is unpredictable. On average they represent 22.6% of influenza cases and more than 50% in predominant seasons. The lack of concordance between recommended and circulating strains was 25 and 32% in the 2010-2017 and 2000-2013 seasons, respectively.

There are no clinical differences between influenza A and B. It occurs more frequently from five to 19 years of age. Influenza B has a higher proportion of attributable deaths than influenza A (1.1 vs. 0.4%), OR 2.65 (95% CI 1.18-5.94). A greater number of hospitalizations when the strains mismatch (46.3 vs. 28.5%;  $p < .0001$ ).

Different evaluations have demonstrated its cost effectiveness. The compilation of this information supports the use of quadrivalent vaccines in Latin American countries.

**Keywords:** *tetravalent influenza vaccine, influenza B, Latin America.*

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Guanajuato, León, Gto., México

<sup>2</sup>Unidad de Investigación en Medicina Basada en Evidencias, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

<sup>3</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

<sup>4</sup>Departamento de Infectología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, Costa Rica

<sup>5</sup>Departamento de Emergencias, Hospital Británico, Montevideo, Uruguay

<sup>6</sup>Departamento de Medicina, Universidad Federal de São Paulo (UFSP), Brasil

<sup>7</sup>Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, Instituto Universitario CEMIC, Argentina

<sup>8</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico de Santo Domingo (INTEC), República Dominicana

<sup>9</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Hospital Nacional de Itauguá, Paraguay

<sup>10</sup>Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, Brasil

<sup>11</sup>Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

<sup>12</sup>Fundación Santa Fé de Bogotá, Colombia

<sup>13</sup>Hospital Universitario del Valle (Univalle), Clínica Materno-Infantil los Farallones, Colombia

<sup>14</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México

<sup>15</sup> Influenza Medical Expert, Sanofi Pasteur

<sup>16</sup>Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC), Lima, Perú

<sup>17</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMSZ), Ciudad de México

**Correspondencia:** Dr. Alejandro E. Macías Hernández  
 Departamento de Medicina, Universidad de Guanajuato. León, Gto., México.

**Dirección electrónica:** aaeemmh@yahoo.com



## Antecedentes

Desde el primer aislamiento del virus influenza en 1933, su estudio permite conocer su evolución constante; junto con ello, las vacunas de influenza se transforman en respuesta a las necesidades que los cambios virales generan.<sup>1</sup>

En 1940 fue aislada una segunda cepa de virus influenza y se le asignó la nomenclatura B. En 1987 el virus B/Victoria/2/87 reemplazó al anterior virus B alrededor del mundo. Este virus Victoria se convirtió en la cepa B dominante durante varios años antes de la aparición de la cepa B/Yamagata/16/88, que surgió en Japón en la década de 1990. Durante casi 10 años la cepa Yamagata fue la cepa B dominante en todo el mundo. En los últimos 25 años, los dos linajes de virus influenza B han sido responsables de epidemias locales.<sup>1</sup>

En 2002 reapareció la cepa Victoria y compitió con la cepa Yamagata. Inesperadamente el nuevo virus no reemplazó al anterior, como a menudo sucede con los virus influenza, y las dos cepas comenzaron a cocircular, desde entonces la cepa dominante varía según el país y la temporada.<sup>1</sup> Estas observaciones muestran que es difícil predecir cuál cepa predominará durante la siguiente temporada, en particular porque las cepas pueden circular simultáneamente durante la misma temporada y en el mismo territorio.

Desde 1973 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emite recomendaciones anuales para la composición de la vacuna contra la influenza basada en los resultados de los sistemas de vigilancia mundial, que identifican las cepas circulantes. En 1978 la primera vacuna trivalente incluyó dos cepas de influenza A y una cepa de influenza B. Desde 1999 la OMS hace dos recomendaciones anuales: una para el hemisferio norte (HN) y una para el hemisferio sur (HS).<sup>2</sup> Dado que la vacuna trivalente (TIV) sólo contiene una cepa de influenza B, es frecuente que pueda ocurrir la falta de concordancia entre la cepa vacunal y la cepa circulante.

Considerando que desde hace varios años a nivel mundial circulan dos linajes de influenza B, la OMS sugirió agregar a la vacuna trivalente una segunda cepa B, para crear la formulación tetraivalente a partir de la temporada de influenza en el hemisferio norte 2012-2013. En un principio se presentó la recomendación trivalente y se agregaba la opción de la segunda cepa de influenza B. A partir de la temporada 2018-2019 se emitió la recomendación tetraivalente, y para la formulación trivalente se debía considerar la primera B recomendada.<sup>2</sup>

## Circulación de virus influenza y carga de enfermedad

La carga de enfermedad por influenza se puede realizar de diferentes formas. La tasa de ataque anual estimada es de 5 a 10% en adultos y de 20 a 30% en niños, lo que genera un importante número de consultas programadas y no programadas en los servicios de urgencias, así como de hospitalización.<sup>3</sup> A nivel mundial, anualmente se estiman alrededor de mil millones de casos, de los cuales de tres a cinco millones son enfermedad grave y de 290 mil a 650 mil muertes.<sup>4,5</sup> En América Latina, en 35 países de la región de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se calcula que cada año hay de 40 880 a 160 270 muertes por influenza.<sup>6,7</sup> En un estudio realizado en Chile de 2009 a 2014 se encontró que la

letalidad promedio por influenza fue de 4%: en 2014 fue de 8.5%, en 2012 de 1.5%, en 2010 de 3% y en 2009 la letalidad fue de 2.5%.<sup>8</sup>

En los últimos 10 años el virus de influenza B ha representado en promedio el 25% de los casos de influenza, con un rango que va de 10 a más de 50%. En un estudio donde participaron 25 países (cinco del hemisferio sur, siete del hemisferio norte y 14 de la zona intertropical), de 2001 a 2013, el promedio de casos por influenza B fue de 22.6%, en un rango intercuartilar (RIQ) de 8.3 a 37.7%. Este porcentaje fue menor en el hemisferio sur con 17.8 y mayor en la zona intertropical con 24.3. De América Latina, en este estudio participaron Argentina, Chile, Brasil y Guatemala. En las estaciones donde la influenza B fue dominante (más de 20% del total de detecciones), el linaje Victoria predominó en 64% de las estaciones, mientras que el linaje Yamagata lo hizo en 36%. La falta de concordancia con los linajes incluidos en la vacuna se observó en 25% de las estaciones.<sup>9</sup> En América Latina, en el análisis de cepas aisladas de 2002 a 2014, las cepas influenza B representaron 21% de los casos. Influenza B fue predominante en 9% de las estaciones. El pico de actividad en los países templados fue de junio a septiembre, con escasos o ningún pico secundario. En los países tropicales los picos de actividad son más pequeños, se presentan en diferentes épocas y frecuentemente se detectan picos secundarios.<sup>10</sup>

En otro estudio realizado en países de América Latina y el Caribe entre 2010 y 2017, en el que participaron 24 laboratorios pertenecientes al Sistema Global de Centros Nacionales de Influenza y Centros Colaboradores de la OMS (incluidos México, República Dominicana, Colombia, Ecuador, Perú, Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay, entre otros), se encontró que la circulación de influenza B representó en promedio el 20% de los aislamientos (1 a 54%). Durante el periodo de estudio, circularon tanto el linaje B/Victoria como el B/Yamagata. En particular, para México la frecuencia varió entre 2% (2011) a 36% (2012).<sup>11</sup>

En Brasil se identificó una proporción similar de casos de influenza B, 26.9% (2004 a 2014), esta proporción no tuvo diferencias significativas entre las distintas regiones de dicho país.<sup>9</sup> Según datos de la OMS, los virus influenza B han circulado en menor medida que los de influenza A en la mayoría de los países de América, con excepción del Cono Sur, especialmente en Chile, donde en diferentes temporadas los virus influenza B han presentado una mayor proporción en la circulación comparados con los virus influenza A, sobre todo durante la segunda mitad de agosto. En los últimos 10 años han cocirculado ambos linajes, B/Victoria y B/Yamagata, predominando como excepción en nuestro continente virus del linaje B/Yamagata, a diferencia de la mayoría del resto del mundo, donde la circulación más fuerte ha sido B/Victoria.<sup>12</sup>

En Uruguay, durante los últimos cinco años ha oscilado según el grupo etario, pero a excepción del año 2017, se ha mantenido entre 10 y 15% de los virus influenza circulantes.<sup>13</sup>

En Ecuador las cepas A y B cocirculan durante las temporadas de influenza, en general influenza B ocupa el segundo lugar después de la cepa A, predominante en la mayoría de las temporadas de acuerdo con el reporte del Centro de Referencia Nacional de Influenza y otros Virus Respiratorios, del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI). También se ha observado un patrón de

circulación de influenza B tanto estacional como interestacional, los casos de enfermedad grave por influenza B se presentan en todos los grupos de edad.<sup>14</sup>

En Perú recientemente se observó un incremento de influenza B circulante, en 2018 esta cifra correspondió al 14.67% del total de cepas identificadas y en 2019 el porcentaje fue de 29.34.<sup>15</sup>

En Paraguay, considerando los datos de los hospitales centinela que realizan la vigilancia epidemiológica, se observa circulación de influenza B durante todo el año, sin que dicha circulación se haya interrumpido durante el presente confinamiento debido al COVID-19, como se vio con otros virus al inicio de la suspensión de clases en aulas escolares.

Este mismo fenómeno se observó en São Paulo, donde desde el inicio de la pandemia la circulación de influenza B no se interrumpió, incluso se ha presentado la coinfección con SARS-COV2.<sup>16</sup>

La carga porcentual de otros virus —por ejemplo, el virus sincicial respiratorio y el adenovirus— en los últimos años ha oscilado entre 4.1 y 11.7. En este año 2020 ha predominado la cepa B con un porcentaje de 43, con una baja presencia de otros virus.

En Argentina influenza B representó el 13.23% en 2016, 18.98% en 2017 y 58.70% en 2018. En el año 2019 las cepas B significaron el 10% de todos los virus de influenza, y hasta la semana 20 del presente año, influenza B representa el 69.1% del total de cepas de influenza aisladas. Este año, desde el inicio de la circulación del virus SARS-COV2, se ha observado un descenso brusco de la detección de virus de influenza y otros virus respiratorios, como el sincicial respiratorio.<sup>17</sup>

Al comparar las hospitalizaciones por influenza B se observaron diferencias estadísticamente significativas entre B/Victoria y B/Yamagata al ajustar por edad, factores de riesgo subyacentes y tratamientos, mientras que no hubo diferencias en la proporción de muertes entre ambas B.<sup>11</sup>

La proporción de cualquiera de los linajes ya sea Yamagata o Victoria, en una estación determinada puede variar de cero a 100%, lo que hace casi imposible predecir el linaje que va a predominar en una determinada estación. Aproximadamente cada siete años influenza B puede ser el subtipo predominante, sobre todo al final de la estación. Un punto importante es la tendencia a hacer más pruebas en casos sospechosos de influenza cuando A(H1N1) circula, en contraste con los años donde las tasas de ataque son menores, lo que puede influir en la detección adecuada de influenza B, subestimando la carga real.

Aunque influenza B se presenta en todas las edades, los niños entre cinco a 17 años tienen las tasas de infección más elevadas<sup>9</sup> y son los de mayor riesgo de hospitalización. Entre los adultos hospitalizados por influenza confirmada virológicamente, las cepas A y B resultan en tasas similares de morbilidad y mortalidad.<sup>18</sup> El riesgo de enfermedad grave por influenza B es tres veces mayor que influenza A(H3N2) y similar a A(H1N1) pdm09.

Los CDC de Estados Unidos reportan las muertes pediátricas debidas a influenza desde la temporada 2004-2005, en el periodo 2004-2011 influenza B fue responsable de 34% (22-44%) de las muertes en niños de cero a 18 años.<sup>19</sup> En cuanto a la mortalidad, la presencia de neumonía o sepsis por influenza B puede ser mayor con respecto a otros virus influenza. Si bien existen datos importantes sobre el efecto de influenza B entre

los niños, también se ha reportado que en algunas temporadas donde influenza B predomina, se asocia con un aumento de mortalidad entre adultos mayores y ancianos.<sup>20</sup>

## Cuadro clínico de influenza B y carga de enfermedad

En general no hay diferencias en el comportamiento clínico y la gravedad entre los virus influenza A y B.<sup>21,22</sup> Se han documentado algunas diferencias de acuerdo con la edad y otros factores de riesgo.<sup>23</sup> Existe la falsa idea de que el tipo B tiene un cuadro clínico más leve y de pronóstico sustancialmente mejor.

Hay diferencias mínimas en la distribución de signos y síntomas entre los tipos, subtipos y linajes de los virus influenza. Comparando a los pacientes de varios grupos de edad, el de cinco a 14 años tuvo más probabilidad de haber sido infectado con virus tipo B (OR 2.15 IC 95% 1.87-2.47) en comparación con los otros grupos; otros estudios reportaron al grupo de cinco a 19 años. Alguna sintomatología es más visible en niños, como los síntomas gastrointestinales, mialgias, convulsiones febriles asociadas a la intensidad de la fiebre provocada y mayor severidad. Las personas con factores de riesgo también tienen cuadros más severos.<sup>23-25</sup> Se ha reportado mayor probabilidad de que los pacientes infectados por influenza B tengan condiciones de riesgo OR 1.30. La proporción de muertes atribuibles a influenza B (1.1%) en niños menores de 16 años fue significativamente mayor que por influenza A (0.4%) OR 2.65 (IC 95% 1.18-5.94). En niños sanos mayores de 10 años se asocia un incremento de riesgo de ingresar a la unidad de terapia intensiva (UCI).<sup>26</sup> En adultos mayores influenza B puede representar más de 50% de los casos de ingresos a la UCI.<sup>27</sup>

Influenza B se ha relacionado con la aparición de trastornos neurológicos como encefalopatía y encefalitis, además de otros trastornos como miositis.<sup>28,29</sup> En niños se ha reportado mayor incidencia de daño neurológico en comparación con influenza A. Algunos estudios hechos en Japón reportan encefalitis más frecuente en niños. Existen datos consistentes que asocian la infección por influenza B con cuadros graves de miocarditis en pacientes jóvenes.<sup>30</sup>

En cuanto a complicaciones como neumonía viral, aparición de derrame pleural, presencia de sepsis asociada y sobreinfección bacteriana, influenza B comparada con influenza A puede presentar un mayor compromiso sistémico y más frecuencia de sobreinfección y coinfecciones bacterianas.

Se ha observado que cuando las cepas B son predominantes, hay una mayor proporción de cuadros graves en adultos mayores.<sup>31</sup>

Se realizó un análisis de los patrones de infección y circulación en 19 países, tanto del hemisferio norte como del sur de 1997 a 2005, compilados en la base de datos de WHO (Flunet), en este análisis se observó que influenza B se ubica entre A(H3N2) y A(H1N1) en términos de frecuencia, tasa de hospitalizaciones, morbilidad y mortalidad,<sup>32</sup> estos patrones también se observaron en Estados Unidos.<sup>33</sup> En ambos hemisferios AH3 fue más frecuente que AH1 o B. En promedio, AH3 fue dominante o codominante en un país determinado en  $6.2 \pm 0.3$  (SE) de las nueve temporadas de estudio, AH1 en  $1.3 \pm 0.3$  temporadas y B en  $2.4 \pm 0.3$  temporadas.<sup>27</sup> En contraste otro análisis, se encontró que influenza B se asoció

más frecuentemente a hospitalización y enfermedad grave que influenza A (H3N2) OR: 3.56 (1.39-9.10).

En algunos reportes de Estados Unidos y de la Unión Europea se muestra que del total de muertes por influenza, entre 22 y 44% corresponden a influenza B. En Uruguay, en el año 2019, tomando en consideración a la hora de evaluar la carga promedio de enfermedad secundaria a influenza B en las hospitalizaciones, los ingresos a las UCI y la mortalidad en el contexto de todas las edades y para todos los aislamientos de virus respiratorios en pacientes con infecciones respiratorias agudas graves (IRAG), influenza B fue responsable de 3.9% de las hospitalizaciones y 5% de los ingresos a UCI, no se reportaron muertes. Cuando consideramos únicamente los aislamientos de influenza, el tipo B fue responsable de 10.6% de las hospitalizaciones y 15.4% de ingresos a UCI en pacientes de todas las edades asistidos por IRAG.

### Vacunas de influenza, formulación

En 1942 apareció influenza B, se confirmó su primer aislamiento y esto motivó la creación de la primera vacuna bivalente (H1N1 + B). Durante los años posteriores, la vacuna bivalente fue cambiando en su composición (1958-H2N2, 1970-H3N2). Fue en 1978, cuando debido a la reaparición de la cepa influenza A(H1N1), surgió la vacuna trivalente (A(H1N1) + A(H3N2) + B).<sup>1</sup>

Entre 1987 y 1990 se produjo la identificación de los dos linajes de influenza B, en los años posteriores se observó la alternancia de su predominio, y finalmente a principios del año 2000 se describió su cocirculación. Fue entonces cuando comenzó la carrera para el desarrollo de una vacuna tetraivalente (QIV), que se logró en el año 2013.<sup>1</sup>

Los virus de influenza tienen cambios graduales conocidos como deriva génica o *drift* antigénico, y a diferencia de las mutaciones de recombinación (*shift*) que originan las pandemias, las derivas génicas son la causa de las epidemias estacionales. Desde 1952 la OMS mantiene un sistema de vigilancia global a través del Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) que vigila la constante evolución de los virus. Entre sus actividades primordiales está monitorear la epidemiología y la enfermedad influenza. Está conformada por 114 Centros Nacionales de Vigilancia de Influenza, seis Centros Colaboradores, cuatro laboratorios reguladores y 13 laboratorios de referencia para H5. Cada año se caracterizan más de 10 mil muestras. Con base en esta vigilancia, la OMS establece anualmente la composición de la vacuna, en febrero y septiembre. A principios de año se realizan las recomendaciones específicas de cepas virales que se deben incluir en la formulación de la vacuna para el invierno del hemisferio norte, y en la segunda mitad del año para atender las necesidades de protección contra la influenza en el invierno del hemisferio sur.<sup>34</sup> Cada país debe determinar qué tipo de formulación utilizarán, ya sea para el hemisferio norte o para el hemisferio sur, de acuerdo con la circulación viral en su territorio, así como la época del año en que predomina. En general para las zonas templadas la selección es más sencilla; en cambio, las zonas tropicales tienen una mayor dificultad para escoger las vacunas que se adapten mejor al tipo de circulación, así como a la temporada de mayor transmisión.

Desde 1998 a la fecha se han recomendado ocho diferentes cepas A(H1N1), 16 cepas A(H3N2) y siete cepas B en

formulaciones trivalentes y cinco cepas B desde la formulación tetraivalente.<sup>35</sup> La cepa A(H3N2) ha cambiado casi todos los años debido a su rápida diversidad en los sitios antigénicos de hemaglutinina. El A(H1N1) es un virus más conservador en términos de evolución; el linaje Victoria de influenza B está evolucionando rápidamente. Los datos de las diferentes cepas provenientes de todos los países se pueden verificar en el sitio de la Iniciativa Global para Compartir Todos los Datos de Influenza (GISAID).<sup>36</sup>

Dado que influenza B es impredecible, la selección de las cepas que serán recomendadas cada temporada es una tarea complicada, en especial si se usará vacuna trivalente. En un estudio realizado de 2010 a 2017, durante 63 temporadas en 19 países de América Latina y el Caribe, el linaje de influenza B incluido en la vacuna no coincidió en 32% de las temporadas analizadas.<sup>11</sup> En otro análisis global, durante 10 temporadas de 2001 a 2011, el linaje B contenido en la vacuna sólo coincidió en cinco de las 10 temporadas.<sup>37</sup> Otro estudio llevado a cabo de 2000 a 2013 que incluyó un millón de casos de influenza, reportó una falta de concordancia en 25% de las estaciones.<sup>9</sup> De 2002 a 2007 Hannoun informó una discordancia de los linajes B circulantes vs. las cepas contenidas en la vacuna de 76 a 100% en la región de América Latina.<sup>1</sup>

En Paraguay el predominio de un linaje B no incluido en la vacuna en la temporada del hemisferio sur 2017 fue de 23%; otro análisis aún no concluido ha observado una diferencia entre 6 a 22% en las últimas temporadas, la consiguiente falta de inmunidad para la cepa no circulante justifica la recomendación de una vacuna tetraivalente.

En Argentina, entre 2009 y 2012, la proporción de cepas B entre todas las cepas de influenza aisladas fue en promedio de 18%, con un máximo de 37%. En 2017 el linaje predominante fue B/Yamagata con 89.5% de los aislamientos, este linaje no estaba incluido en la vacuna de esa temporada. En 2018 se observó cocirculación de ambos linajes.

En Brasil, en un reporte de 2010 a 2019, la cifra de inconsistencia entre las cepas B incluidas y las cepas B circulantes fue alrededor de 40%.<sup>38</sup> En un estudio de 2010 a 2016 la concordancia ocurrió en 50% de las temporadas.<sup>39</sup>

La eficacia de la vacuna de influenza vs. cepas B relacionadas es alta. En general hay poca o ninguna reactividad cruzada entre Yamagata y Victoria. Algunos estudios sugieren una protección cruzada de alrededor de 20 a 25% entre las diferentes cepas. Sin embargo, cuando se comparó la eficacia relativa entre la cepa contenida vs. la cepa no contenida, se encontró que para la primera la eficacia puede ser tan alta como 67 a 70%.<sup>40,41</sup> Existe una baja protección cruzada entre las cepas B y no se espera una buena protección cuando no hay coincidencia entre las cepas circulantes y las cepas vacunales; en contraste, se ha observado una buena efectividad de la vacuna cuando la concordancia es adecuada.<sup>42</sup> Incluso en un estudio donde se asumió una protección cruzada de 70% para la efectividad de la vacuna (VE), el modelo predijo que en general una vacuna tetraivalente prevendría 16% más casos de linaje B. En personas mayores de 65 años y de 50 a 64 años, la reducción sería de 21 y 18%, respectivamente. La disminución en la protección cruzada al 50, 30 y 0% mejora la VE relativa de QIV a 25, 30 y 34% menos casos de linaje B.<sup>43</sup>

Cuando la cepa de influenza B presente en la vacuna trivalente no coincide con la cepa circulante predominante,

la carga de la enfermedad es mayor. Por ejemplo, en la temporada 2007-2008 en Estados Unidos la cepa B vacunal fue linaje B/Victoria, pero el 95% de las cepas B circulantes fueron B/Yamagata. El uso de vacuna QIV durante esta temporada habría evitado 1 325 828 casos, 12 472 hospitalizaciones y 663 muertes.<sup>44</sup>

### Una necesidad no cubierta

En vista de la posibilidad de que ocurra una falta de concordancia, independientemente de que el programa de vacunación logre una elevada cobertura con la vacuna trivalente, una parte de la población que está expuesta a los virus B no incluidos en la vacuna estará parcialmente protegida. El uso de la vacuna tetravalente busca aumentar la protección ofrecida por las vacunas contra el virus de la influenza y la efectividad de los programas de vacunación. La eficacia relativa para B incrementada con la vacuna tetravalente disminuiría los casos y complicaciones como hospitalización y muerte debidos a los virus influenza B no cubiertos.

La implementación de una vacuna tetravalente es una estrategia importante en la medida de que la circulación del virus B en sus dos linajes a nivel global es una constante, y su comportamiento es impredecible. Lo anterior ha hecho aún más difícil obtener resultados positivos en cuanto a la prevención de la enfermedad influenza. En un número importante de temporadas, aproximadamente 32%,<sup>11</sup> la vacuna trivalente no cubrió el linaje de B que ha circulado mayormente en nuestra región, por lo que se debería considerar, siempre que sea posible, la introducción de las vacunas tetravalentes en el esquema nacional de vacunación.

Existe suficiente evidencia que involucra al virus influenza B como responsable directo de hospitalizaciones, gravedad y muerte tanto en niños como en adultos, así como en población de riesgo. Se acepta que la influenza B puede ser tan severa como la influenza de tipo A, y que en algunas estaciones la circulación de influenza B es más alta. La subestimación de la carga de enfermedad asociada a influenza B continúa siendo un punto de mejora de nuestros sistemas de vigilancia.

La vacuna tetravalente incrementa la eficacia relativa contra el linaje B no incluido en la formulación trivalente, disminuyendo los casos y complicaciones secundarias debidas a la cepa no incluida. Lo anterior puede modificar la percepción sobre la eficacia de las vacunas de influenza e incrementar su aceptación y adherencia. Existe evidencia que fundamenta que influenza B no es una enfermedad más benigna que influenza A, que la adición de un antígeno no reduce la eficacia de la respuesta inmunológica de los otros componentes y que hay temporadas en que predomina la circulación de B.<sup>9</sup>

Las vacunas tetravalentes son seguras, la adición de un antígeno no reduce la efectividad de la respuesta a los otros, han demostrado su superioridad inmunogénica para la cepa B añadida, así como su eficacia clínica.<sup>45-50</sup>

### Factores clave que justificarían el cambio a vacuna de influenza tetravalente

La influenza es una enfermedad grave que a nivel mundial puede ocasionar de tres a cinco millones de casos severos

y 650 mil muertes,<sup>4,5</sup> en promedio en series temporales de 10 años las cepas circulantes de influenza B representaron entre 20 y 25% de todas las cepas. El linaje incluido mayormente en la vacuna trivalente no ha cubierto el linaje de B predominante en América Latina en por lo menos una tercera parte de las estaciones en los últimos años, y la necesidad de una vacuna con mayor cobertura para la región se vuelve evidente.

Si bien los datos epidemiológicos y de carga de enfermedad son suficientes para justificar el uso de vacunas tetravalentes, es importante considerar un aspecto principal a la hora de pensar en un cambio de TIV a QIV en Latinoamérica, los estudios de costo-efectividad toman relevancia en los argumentos para el cambio de vacuna. En los países de nuestra región los recursos económicos dedicados a los programas nacionales de inmunización son limitados, por lo que en primer lugar debemos considerar el efecto que puede tener implementar dicho cambio en el resto del programa o en otras políticas sanitarias, así como comparar diferentes intervenciones, por ejemplo, ampliar la cobertura a otras poblaciones.<sup>51</sup>

Por otra parte, no se puede soslayar que el uso de vacunas tetravalentes, al reducir la carga de la enfermedad por B, podría tener un efecto en la credibilidad y confianza del programa de vacunación contra influenza.

Desde la perspectiva de los sistemas de salud, el primer paso es el reconocimiento de la enfermedad como un problema de salud pública, seguido de los aspectos vinculados a evitar y controlar la enfermedad, que requieren un sistema de vigilancia adecuado que permita la identificación de la carga en la población, prevalencia de la enfermedad en diferentes grupos etarios, hospitalizaciones e ingresos a las UCI. Además de aspectos relacionados con la vacuna como seguridad, efectividad, precio, costo-efectividad tanto desde la perspectiva de quien la paga como desde la comunidad, suministro y acceso de la población, así como la medición del efecto de la intervención a mediano y largo plazos. Por último, considerar la capacidad de sostener dicha intervención a largo plazo, determinada fundamentalmente por un suministro asegurado, sin dificultades en producción y disponibilidad según los requerimientos nacionales, así como mantener al menos un mismo nivel de cobertura. En el caso particular de la vacuna de influenza, no se trata de una nueva intervención, sino de utilizar la mejor vacuna disponible, incluso bajo recomendación de la OMS.

### Datos de costo-efectividad

Actualmente, algunos de los pilares para la decisión de políticas públicas, incluida la vacunación, son los estudios de costo-efectividad. Éstos pueden variar de acuerdo con el contexto donde se llevan a cabo, por lo que es deseable tener estudios *in situ* cuando sea posible, lo que depende de la disponibilidad de los datos o estudios que se asemejen a las realidades de contexto usando modelos que son alimentados parcialmente con datos locales y datos provenientes de fuentes externas. Las vacunas tetravalentes cuentan con diferentes análisis económicos en distintos escenarios.

En un estudio realizado en México se estimó retrospectivamente cómo un cambio a vacuna tetravalente influiría en los resultados de salud relacionados con la influenza

durante las temporadas 2010-2011 a 2015-2016, y prospectivamente el costo presupuestario del uso de vacuna tetravalente en el programa nacional de inmunizaciones de 2016-2017 a 2020-2021. Entre 2010-2011 a 2015-2016 el uso de una vacuna tetravalente habría evitado 270 596 casos de influenza adicionales, 102 mil consultas de medicina general, 140 062 días de absentismo, 3 323 hospitalizaciones y 312 muertes. Lo que habría generado un ahorro de 214 millones de pesos (10.8 millones de dólares) en costos al tercer pagador. El cambio a vacuna tetravalente para el periodo estudiado (cinco años) podría prevenir 225 497 casos adicionales de influenza, 85 mil consultas generales, 116 718 días de absentismo, 2 769 hospitalizaciones y 260 muertes, el equivalente de un ahorro de 178 millones de pesos (nueve millones de dólares) desde la perspectiva del tercer pagador. Las estimaciones se realizaron asumiendo el mismo precio para vacuna trivalente y vacuna tetravalente.<sup>52</sup>

En Brasil se realizó un estudio de costo-utilidad comparando tres diferentes metodologías, en el que se obtuvieron tasas de costo-utilidad similares: 20 428, 22 768 y 19 257 reales, los tres modelos predijeron un costo por QALY aceptable.<sup>53</sup>

En una investigación llevada a cabo en España para estimar la rentabilidad de reemplazar TIV por QIV para grupos de riesgo y población de edad avanzada, se calculó una relación de costo-efectividad incremental (ICER) de 8 748 euros/calidad de vida ajustada al año (AVAC). En el horizonte del primer año de cambio de vacuna, QIV generó reducciones tanto de morbilidad como de mortalidad: 18 565 casos, 2 577 complicaciones, 407 hospitalizaciones y 181 muertes. Este análisis incluyó un precio diferente para QIV vs. TIV. El reemplazo de TIV por QIV resultó una intervención rentable.<sup>54</sup>

En un análisis donde se evaluó el efecto del uso de la vacuna tetravalente en niños de seis a 35 meses de edad, tanto en el hemisferio norte como en el sur, se observó que la efectividad de la vacuna (VE) para prevenir influenza confirmada por laboratorio fue de 54.76% (IC 95% 40.24-66.03). La eficacia para cepas similares fue de 74.51% (IC 95% 53.55-86.91%). Comparada contra placebo, la vacuna tetravalente redujo el riesgo de otitis media en 31.28%, enfermedad respiratoria baja en 40.80%, visitas médicas 29.71% y absentismo laboral de los padres 39.20%.<sup>55</sup>

## Vacunas tetravalentes

Actualmente en el mercado existen más 10 vacunas tetravalentes producidas por la mayoría de los productores. Hay cuatro vacunas precalificadas por la OMS en diferentes presentaciones, tanto en frasco monodosis como en frasco multidosis.<sup>56</sup>

El desarrollo de las vacunas tetravalentes se basó en estudios de inmunogenicidad, que mostraron la no inferioridad de las cepas contenidas en QIV vs. TIV y en la superioridad inmunogénica de la segunda B contenida en QIV sobre TIV. Existen dos vacunas en las que además se han realizado estudios de eficacia clínica, cuyo punto final terminal fue efectividad de la vacuna contra influenza clínica confirmada por laboratorio. En un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 5 896 sujetos, la eficacia clínica de la vacuna fue de 68.40% (IC 97% IC 47.07-81.92%) contra cepas similares a las contenidas en la vacuna, y de 58.98% para todas las cepas circulantes. El perfil de seguridad fue similar a placebo y a la vacuna trivalente.<sup>55</sup>

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias

- Hannoun, C., "The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines", *Expert Rev Vaccines*, 2013, 12 (9), 1085-1094.
- WHO, "Recommendations on the composition of influenza virus vaccines", World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>.
- WHO, "Weekly epidemiological record. Vaccines against influenza WHO position paper", noviembre de 2012, World Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf>.
- WHO. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/en/>.
- WHO, "Global Influenza Strategy 2019-2030", 2019, License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf?ua=1>.
- Cheng, P.Y., Paleka, R., Azziz-Baumgartner, E. et al., "Burden of influenza-associated in the Americas, 2002-2008", *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2015, Suppl 1: 13-21. DOI:10.1111/irv.12317.
- Gentile, A., Paget, J., Bellei, N. et al., "Influenza in Latin America: a report from the Global Influenza Initiative", *Vaccine*, 2019, 37: 2670-2678.
- Maquillón, C. et al., "Adultos con influenza, evolución clínica, costos y grupos relacionados por el diagnóstico, resultados de 4 años". Clínica Dávila. Santiago de Chile", *Rev Chil Enferm Respir*, 2018, 34: 102-110.
- Caini, S., Huang, Q.S., Ciblak, M.A., Kuszniarz, G., Owen, R., Wangchuk, S. et al., "Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study", *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2015, 9 (Suppl. 1): 3-12. Epub: 11 de agosto de 2015.
- Caini, S., Alonso, W.J., Balmaseda, A., Bruno, A., Bustos, P., Castillo, L. et al., "Characteristics of seasonal influenza surveillance data from ten countries", *PLoS One*, 2017, 12 (3): e0174592. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174592>.
- Palekar, R., Rodríguez, A., Ávila, C., Barrera, G., Barrera, M., Brenes, H. et al., "Patterns of influenza B circulation in Latin America and the Caribbean, 2010-2017", *PLoS One*, 2019, 14 (8): e0219595. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219595>.
- WHO, "Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020 southern hemisphere influenza season", World Health Organization. Disponible en: [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020\\_south/en/](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020_south/en/).
- WHO, "Influenza Laboratory Surveillance Information by GISRS. Uruguay", World Health Organization. Disponible en:

- [https://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/flunet/en/](https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/).
14. Ministerio de Salud Pública, Gobierno de la República del Ecuador, "Informe de cierre brote estacional de influenza 2018-2019".
  15. Instituto Nacional de Salud, "Reporte de pacientes con diagnóstico confirmado por laboratorio de virus influenza y otros virus respiratorios. Disponible en: <https://web.ins.gob.pe/reportes/reportes-cnsp>.
  16. De Souza, L.K., Perosa, A.H., Dias Conte, D., Almeida, J.M., Rodrigues, V., Santiago, J. y Bellei, N., "Different patterns of influenza A and B detected during early stages of COVID-19 in a university hospital in São Paulo, Brazil", *J Infect*, 2020, 21 de mayo. DOI: 10.1016/j.jinf.2020-05-036.
  17. Datos provistos por el Instituto Nacional de Microbiología, ANLIS, Malbrán.
  18. Su, S., Chaves, S.S., Perez, A., D'Mello, T., Kirley, P.D., Yousey-Hindes, K. et al., "Comparing clinical characteristics between hospitalized adults with laboratory-confirmed influenza A and B virus infection", *Clinical Infectious Diseases*, 2014; 59 (2): 252-255.
  19. Ambrose, C.S. y Levin, M.J., "The rationale for quadrivalent influenza vaccines", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2012, 8, 1: 81-88.
  20. Nielsen, J., Vestergaard, L.S., Richter, L., Schmid, D., Bustos, N., Asikainen, T. et al., "European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered?", *Clinical Microbiology and Infection*, 2019, 25: 1266-1276.
  21. Irving, S.A. et al., "Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004-2005 through 2007-2008", *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2012, 6 (19): 37-43.
  22. Silvennoinen, H., Peltola, V., Lehtinen, P. et al., "Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients", *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28: 372-375.
  23. Mosnier, A., Caini, S., Daviaud, I., Nauleau, E., Bui, T.T., Debost, E. et al., "Clinical characteristics are similar across type A and B influenza virus infections", *PLoS One*, 2015, 10(9): e=136186. DOI:10.1371/journal.pone.0136186.
  24. Caini, S., Kroneman, M., Wiegers, T., El Guerche-Séblain, C. y Paget, J., "Clinical characteristics and severity of influenza infections by virus type, subtype, and lineage: a systematic literature review", *Influenza Other Respi Viruses*, 2018, 12: 780-792. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/irv.12575>.
  25. Heikkinen, T., Ikonen, N. y Ziegler, T., "Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999-2012", *Clinical Infectious Diseases*, 2014, 59 (11): 1519-24. doi: 10.1093/cid/.
  26. Tran, D., Vaudry, W., Moore, D. et al., "Hospitalization for influenza A versus B", *Pediatrics*, 2016, 138 (3): e20154643.
  27. Finkelman, B.S., Viboud, C., Koelle, K., Ferrari, M.J., Bharti, N. y Grenfell, B.T., "Global patterns in seasonal activity of influenza A/H3N2, A/H1N1, and B from 1997 to 2005: viral coexistence and latitudinal gradients", *PLoS One*, 2007, 2 (12): e1296. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001296>.
  28. Glezen, W.P., Schmier, J.K., Kuehn, C.M., Ryan, K.L. y Oxford, J., "The burden of influenza B: structured literature review", *American Journal of Public Health*, 2013, 103 (3): e43-e51.
  29. Moon, J.H., Na, J.Y., Kim, J.H., Yum, M.K., Oh, J.W., Kim, C.R. et al., "Neurological and muscular manifestations associated with influenza B infection in children", *Pediatr Neurol Aug*, 2012, 49 (2): 97-101. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2013.04.004. PubMed PMID 23859854.
  30. Aykac, K., Ozsurekci, Y., Kahyaoglu, P., Basaranoglu, S.T., Ertugrul, I., Alp, A. et al., "Myocarditis associated with influenza infection in five children", *Journal of Infection and Public Health*, 2018, 11: 698-701.
  31. Rondy, M., Kissling, E., Emborg, H.D. et al., "Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies", 2018. Disponible en: [https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00086#html\\_fulltext](https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00086#html_fulltext).
  32. Van de Sandt, C.E., Bodewes, R., Rimmelzwaan, G.F. y De Vries, R., "Influenza B viruses: not to be discounted", *Future Microbiol*, 2015, 10(9): 1447-1465. DOI: 10.2217/fmb.15.65. Epub: 11 de septiembre de 2015.
  33. Greene, S.K., Ionides, E.L. y Wilson, M.L., "Patterns of influenza-associated mortality among US elderly by geographic region and virus subtype, 1968-1998", *American Journal of Epidemiology*, 2006, 163 (4): 316-326. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/Kwj040>.
  34. WHO, "Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)", World Health Organization. Disponible en: [https://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/en/](https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/).
  35. WHO, "Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2020-2021 Northern hemisphere influenza season", World Health Organization. Disponible en: [https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21\\_north/en/](https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21_north/en/).
  36. GISAIID 2008-2020. Disponible en: <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/nextflu-app/>.
  37. Ambrose, C.S. y Levin, M.J., "The rationale for quadrivalent influenza vaccines", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2012, 8, 1: 81-88.
  38. Laboratorio de Referência Nacional Fiocruz, Brasil.
  39. Oliveira, M.L., Motta, F.C., Cabral, J.A. et al., "Challenges in influenza B vaccination in Brazil: from vaccine mismatches to viral evolutionary dynamics", Seminario Anual Científico e Tecnológico de Bio-Manguinhos, 5, 2017, Rio de Janeiro. DOI: 10.35259/isi.sact.2017\_26334.
  40. Díaz Granados, C.A., Denis, M. y Plotkin, S., "Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults. A systematic review with meta-analyses of control trials", *Vaccine*, 2012, 31, 49-57.
  41. Trico, A.C., Hit, A., Soobiah, C. et al., "Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis", *BMC Med*, 2013, 11 (153): 1-19.
  42. Heikkinen, T. y Heinonen, S., "Effectiveness and safety of influenza vaccination in children. European perspective", *Vaccine*, 2011, 29 (43): 7529-7534.
  43. Crépey, P. et al., "Retrospective public health impact of a quadrivalent influenza vaccine in the United States", *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2015, 9 (Suppl S1): 39-46. DOI: 10.1111/irv.12318.
  44. Reed, C., Meltzer, M.I., Finelli, L. y Fiore, A., "Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine", *Vaccine*, 2012, 30, 1993-1998.
  45. Pepin, S., Donazzolo, Y., Jambrecina, A. et al., "Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults", *Vaccine*, 2013, 31: 5572-5578.

46. Cardona-Carlos, J.B., Nolan, T., Borja-Tabora, C.F. *et al.*, "Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: a randomized, controlled, phase III trial", *Vaccine*, 2015, 33: 2485-2492.
47. Pepin, S., Szymanski, H., Rochín Kobashi, I.A. *et al.*, "Safety and immunogenicity of an intramuscular quadrivalent influenza vaccine in children 3 to 8 y of age: a phase III randomized controlled study", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2016, 12: 3072-3078.
48. Gresset-Bourgeois, V., Leventhal, P.S., Pepin, S. *et al.*, "Quadrivalent inactivated influenza vaccine (Vaxigrip Tetra)", *Expert Review of Vaccines*, 2018, 17 (1): 1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1407650>.
49. Sesay, S., Brzostek, J., Meyer, I. *et al.*, "Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a split-virion quadrivalent influenza vaccine in younger and older adults: a phase III randomized, double-blind clinical trial", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2018, 14: 596-608.
50. Pepin, S. *et al.*, "Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6-35 months: a multi-season randomized placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres", *Vaccine*, 2019, 37, 1876-1884.
51. Hendriks, J., Hutubessy, C.W., Grohmann, G. *et al.*, "Quadrivalent influenza vaccines in low and middle income countries: cost-effectiveness, affordability and availability", *Vaccine*, 2018, 36: 3393-3397. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.099>.
52. Ruiz-Palacios, GM. *et al.*, "Public health and economic impact of switching from a trivalent to a quadrivalent inactivated influenza vaccine in Mexico", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2020, 16 (4): 827-835.
53. Van Bellinhen, L.A. *et al.*, "Cost-utility of quadrivalent versus trivalent influenza vaccine in Brazil: comparison of outcomes from different static model types", *Braz J Infect Dis*, 2018, 22 (1): 1-10.
54. García, A. *et al.*, "Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine in Spain", *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2016; 12 (9): 2269-2277.
55. Pepin, S. *et al.*, "Impact of a quadrivalent inactivated influenza vaccine on influenza associated complications and health care use in children aged 6 to 35 months. Analysis of data from a phase III trial in the Northern and Southern Hemispheres", *Vaccine*, 2019, 37: 1885-1888.
56. "WHO prequalified vaccines", World Health Organization. Disponible en: [https://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/PQ\\_vaccine\\_list\\_en/en/](https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/).

Comas García, Andreu\*  
 Reyes Gómez, Ulises\*\*  
 Reyes Hernández, Katy L.\*\*  
 Vargas Mosso, María E.\*\*\*  
 Luévanos Velázquez, A.\*\*\*\*  
 Mercado Uribe, Mónica C.\*\*\*\*  
 Cuevas López, Lucía L.\*\*  
 Guerrero García, María N.\*\*\*\*\*  
 Reyes Berlanga, Mónica\*\*\*\*\*  
 Hernández Magaña, Rafael\*\*\*\*\*

## Gastroenteritis en niños por otros agentes virales diferentes al rotavirus

## Gastroenteritis in children by other viral agents in addition to rotavirus

Fecha de aceptación: febrero 2020

### Resumen

Además del rotavirus, hay otros agentes virales que originan gastroenteritis en los niños, como los calicivirus (norovirus y sapovirus), astrovirus y adenovirus.

Desde la introducción de las vacunas contra el rotavirus se ha incrementado la frecuencia de gastroenteritis no asociadas a brotes, causadas por los norovirus genotipos I y II. Los adenovirus provocan un cuadro de diarrea más leve que el rotavirus. Los astrovirus causan diarrea acuosa casi exclusiva, la cual suele durar alrededor de tres días, y tiene una sintomatología similar en intensidad a la gastroenteritis por rotavirus o por *Salmonella*, *Shigella* o *S. aureus*.

Actualmente en México existen pruebas rápidas inmunocromatográficas que al mismo tiempo detectan en heces rotavirus, astrovirus y adenovirus, y otras que detectan norovirus GI y GII. En el caso de pacientes hospitalizados o inmunocomprometidos es costo-beneficio la detección de múltiples patógenos entéricos (rotavirus, astrovirus, norovirus, sapovirus y adenovirus F40/F41) mediante sistemas de biología molecular, como Luminex® o FilmArray®. Se presenta una revisión básica de estos agentes virales.

**Palabras clave:** adenovirus, astrovirus, norovirus, gastroenteritis virales, Luminex, FilmArray, niños.

### Abstract

In addition to rotavirus, there are other viral agents that cause gastroenteritis in children such as caliciviruses (norovirus and sapovirus), astrovirus and adenovirus.

Since the introduction of rotavirus vaccines, the frequency of non-flare-associated gastroenteritis, caused by norovirus genotypes I and II, has increased. Adenoviruses cause milder diarrhea than rotavirus. Astroviruses cause almost exclusive watery diarrhea, which usually lasts between three days, having symptoms similar in intensity to gastroenteritis due to rotavirus or *Salmonella*, *Shigella* or *S. aureus*.

Currently in Mexico there are rapid immunochromatographic tests that simultaneously detect rotavirus, astrovirus, and adenovirus in stool, and others that detect GI and GII norovirus. In the case of hospitalized or immunocompromised patients, the detection of multiple enteric pathogens (rotavirus, astrovirus, norovirus, sapovirus, and F40/F41 adenoviruses) by molecular biology systems such as Luminex® or FilmArray® is cost-effective. A basic review of these viral agents is presented.

**Keywords:** adenovirus, astrovirus, norovirus, viral gastroenteritis, Luminex FilmArray, children.

\*Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de S.L.P.

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

\*\*\*Servicio de Infectología, Hospital Regional ISSSTE Morelia, Michoacán

\*\*\*\*Servicio de Infectología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil, Guadalajara

\*\*\*\*\*Servicio de Infectología del IMSS, Celaya, Guanajuato

\*\*\*\*\*Hospital de Especialidades Pediátricas, León, Guanajuato

Correspondencia: Dr. Ulises Reyes Gómez

Unidad de Investigación en Pediatría

Instituto San Rafael. Anáhuac 460, Barrio de Tequisquiapan. C.P. 78250, San Luis Potosí, México.

Dirección electrónica: reyes\_gu@yahoo.com



## Introducción

En 1972 se identificó el primer virus asociado a diarreas, al cual se le denominó virus Norwalk, actualmente llamado norovirus. En 1973, mediante microscopía electrónica se detectó el rotavirus, y dos años después se detectó el astrovirus humano.<sup>1,2</sup> Con la llegada de la biología molecular, actualmente se reconocen los adenovirus entéricos, coronavirus, picornavirus, pestivirus, parechovirus, aichivirus y torovirus como agentes emergentes que causan diarreas en humanos. A pesar de la utilización de la biología molecular, aún existen entre 30 y 50% de episodios de diarrea aguda en niños, en quienes no se encuentra un agente etiológico.<sup>3-8</sup> En esta revisión se tratarán las características más relevantes de los agentes etiológicos más frecuentes, que no sea el rotavirus, de los calicivirus humanos (norovirus y sapovirus), adenovirus entéricos (Adv) y astrovirus (HASTV y MASTV).

## Calicivirus humanos

### Características estructurales y clasificación

De acuerdo con la clasificación internacional, los calicivirus humanos (HUCVs) pertenecen a la familia Calciviridae, la cual contiene cinco géneros (*Lagovirus*, *Nebovirus*, *Norovirus*, *Sapovirus* y *Vesivirus*). Los dos primeros HUCVs en ser detectados fueron el norovirus (NOVs) y el Sapporo.<sup>9-12</sup>

El tamaño de los HUCVs va desde los 27 hasta los 40 nm de diámetro. Tienen cápside de simetría icosaédrica, la cual contiene 32 depresiones o valles en forma de copa (motivo por el cual recibieron el nombre de calicivirus). Como la mayoría de los virus entéricos, los HUCVs no contienen envoltura lipídica. El genoma está compuesto por una sola cadena lineal de ARN (SSARN) en sentido positivo de casi 8 Kb de tamaño.<sup>2,9,13-14</sup>

Entre los HUCVs, el de mayor importancia clínica y epidemiológica es el norovirus. Por sus diferencias en secuencias, los NOVs se agrupan en cuatro genotipos (GI, GII, GIII y GIV). A nivel mundial, los genotipos predominantes son los GI y GII. Además de la clasificación por genotipos, los NOVs se han subclasificado en agentes (o cepas) como Bristol, Desert Strom, Desert Shield, Hawái, Heba, Lordsale, Melksham, Mexico, Montgomery Country, Norwalk, Snow Mountain, Southampton y Toronto.<sup>10,11,13,15,16,18</sup>

En el caso del género *Sapovirus*, éste se divide en dos: los genotipos GI y GII. Cabe destacar que, aunque en la literatura se mencionan múltiples nombres de agentes (o cepas) de norovirus y sapovirus, taxonómicamente sólo se reconocen como especies a los Norwalk virus y Sapporo virus.<sup>9-11,16,18,19</sup>

### Epidemiología

Las vías de transmisión de los HUCVs son la oral-fecal, persona a persona (mediante aerosoles), por contaminación de alimentos y por fómites. Los principales alimentos asociados a brotes por HUCVs son agua, hielo, mariscos, crustáceos y ensaladas. Es importante mencionar que en cuanto a los moluscos de tipo bivalva, al filtrar el agua éstos acumulan y concentran a los HUCVs (y también a los aichi virus), pero estos virus no se replican en el molusco.<sup>1,7,10,13,15-17</sup>

De manera similar al rotavirus, los HUCVs tienen una alta tasa de infectividad. En parte esto se debe a la baja dosis infecciosa y a que se empieza a excretar 12 horas antes del inicio del cuadro y hasta dos semanas después de que se resolvió.<sup>2</sup>

Usualmente los HUCVs son agentes relacionados con brotes asociados a una fuente común. Desde finales de la década de 1970 se han descrito brotes en banquetes, restaurantes, hoteles, asilos de ancianos, hospitales y clínicas psiquiátricas, guarderías, e incluso en ciudades con fuentes comunes de agua.<sup>1,20</sup> Los HUCVs causan el 50% de los brotes epidémicos de gastroenteritis aguda en el Reino Unido, Estados Unidos, Finlandia, Suecia, Holanda, Alemania y Japón. A nivel mundial, en niños menores de 60 meses los HUCVs causan entre 8 y 15% de los episodios de diarreas, el 13.8% de las hospitalizaciones por diarreas y el 9.9% de las muertes asociadas a esta enfermedad.<sup>5,7,18,21-26</sup> En países desarrollados, los HUCVs son la principal causa de brotes asociados con agua y alimentos contaminados y son la segunda causa de gastroenteritis aguda esporádica (sólo después del rotavirus). Su frecuencia en pacientes pediátricos con casos de gastroenteritis aguda no asociada a brotes varía entre 12 y 36% (dependiendo del país de estudio, el grupo de edad, el método de detección utilizado, entre otros). En adultos se ha estimado una frecuencia cercana al ~6.5%. También los HUCVs causan aproximadamente el 10% de la diarrea del viajero en adultos que viajan de Estados Unidos a México.<sup>5,7,18,21-27</sup>

Mientras que en países en vías de desarrollo, para los 10 años de edad entre 70 y 90% de los niños son seropositivos, y en países desarrollados sólo entre 50 y 70% de los adultos mayores de 50 años son seropositivos.<sup>5,7,18,21-26</sup>

En países de bajo ingreso económico, dependiendo del grupo de edad y la gravedad de la gastroenteritis no asociada a brotes, los norovirus causan entre 9 y 42% de los casos. Por el contrario, en países de ingreso económico medio-bajo, la frecuencia varía entre 8 y 17%. En cuanto a los genotipos de los norovirus, el más frecuente es el GII (73-87%), seguido por el GI (11.8-24%) y GIV (0-0.5%).<sup>28</sup>

Del sapovirus se ha estimado que es el segundo agente en frecuencia dentro de la familia de los calicivirus humanos. Aunque existen muy pocos estudios, se ha estimado que su prevalencia en niños va desde 1 hasta 5.7%, y en adultos es cercana a 7.2%.<sup>11,19</sup> En cuanto a la estacionalidad de los HUCVs, se ha reportado que su transmisión puede ocurrir a lo largo de todo el año, sin embargo, en lugares templados como China, Bangladesh, Taiwán, Brasil, entre otros, es más frecuente durante el invierno y el verano. Se sabe que la estacionalidad depende de factores como la lluvia, la humedad y la temperatura.<sup>28</sup>

### Cuadro clínico

En ausencia de otros factores (desnutrición, inmunosupresión, senectud, embarazo, etc.), la infección por HUCVs es leve y autolimitada. El periodo de incubación es corto y dura entre 24 y 48 horas. La excreción de partículas virales empieza 12 horas antes del inicio de los síntomas, y llega a su máximo nivel al comienzo de la enfermedad y puede durar hasta dos semanas.<sup>5,7,18,21-27</sup>

Las manifestaciones clínicas duran entre 12 y 60 horas y se caracterizan por vómito (el cual es más frecuente

en niños, y en adultos este síntoma se puede presentar en proyectil y diarrea de tipo acuosa, sin moco ni sangre, a diferencia de infecciones por enterobacterias o por adenovirus entéricos); otros síntomas son dolor abdominal tipo cólico, cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias y artralgias. La enfermedad puede producir trastornos hidroelectrolíticos, y en ancianos son causa de hospitalización.<sup>5,7,18,21-27</sup> Al igual que todos los agentes que se estudian aquí, no existe tratamiento específico ni vacunas disponibles. El tratamiento de la gastroenteritis por estos agentes es sintomático y de soporte. Los hucvs se destruyen al cocinar los alimentos durante más de un minuto a 90 °C. En el caso del saneamiento de agua y en comparación con los rotavirus, los hucvs tienen mayor resistencia a la cloración.<sup>29</sup>

## Diagnóstico

Como sucede con la mayoría de los virus entéricos, hasta la fecha no existen método de cultivo para los hucvs. Actualmente se cuenta con dos técnicas de diagnóstico clínico accesible y ampliamente utilizado. La primera son las pruebas rápidas mediante inmunoensayos cromatográficos en heces; y la otra con que ahora contamos en México son pruebas rápidas que detectan los genotipos I y II del norovirus, ya sea solos o de manera simultánea con el rotavirus. La sensibilidad y especificidad de estas pruebas depende del grupo de edad del paciente, así como la correcta realización de la técnica, pero en general se encuentran por encima del 95-97%.<sup>8,30-38</sup>

En el caso de brotes asociados a una fuente común o en pacientes críticos, actualmente existen sistemas de biología molecular (qRT-PCR multiplex o reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción en tiempo real múltiple) validados para el diagnóstico de patógenos entéricos; con esta tecnología el beneficio supera al costo. Los sistemas de detección múltiples autorizados para diagnóstico clínico que localizan los norovirus GI y GII son el FilmArray GI panel® (Biomereux), xTag Gastrointestinal Pathogen Panel® (Luminex), Verigene® y Allplex GI Assay® (Seegene). Estos sistemas detectan entre nueve y 25 patógenos y entregan el resultado entre una y ocho horas. Tanto el sistema de Luminex como el de Seegen son capaces de diferenciar entre los norovirus GI y GII y los sapovirus.<sup>8,30-38</sup>

La principal ventaja de las técnicas de biología molecular (para la detección de todos los patógenos que se tratan en este capítulo) se da en pacientes hospitalizados. Esto se debe a que las técnicas de biología molecular tienen mayor sensibilidad que las pruebas rápidas. Además, como se mencionó, ofrecen la detección de entre nueve y 25 patógenos en un lapso que va desde una hasta ocho horas. Lo anterior tiene un efecto en el control de las infecciones, la reducción en el uso de antibióticos y de otras pruebas de laboratorio y una disminución en la duración de la estancia hospitalaria.<sup>8,30-38</sup>

Sin embargo, también hay inconvenientes con las técnicas de biología molecular. Por ejemplo, la presencia de sustancias inhibitoras en las heces podría dar falsos negativos; es posible que la alta sensibilidad de estas pruebas cause falsos positivos por contaminación cruzada; incluso, hasta en un tercio de sujetos sanos se ha detectado algún patógeno, el cual no necesariamente es viable o infeccioso. Las técnicas de biología molecular permiten detectar cantidades

muy bajas del patógeno, el cual puede ser detectado durante más tiempo que el que se logra mediante el uso de pruebas rápidas. En la actualidad se desconoce la relevancia clínica de la excreción prolongada de algunos microorganismos.<sup>8,30-38</sup>

## Adenovirus entéricos

### Características estructurales y clasificación

La primera epidemia de gastroenteritis causada por adenovirus humano se reportó en 1975. Los adenovirus humanos (Adv) o mastadenovirus humanos (nombre taxonómico utilizado desde 1999) pertenecen a la familia Adenoviridae, género *Mastadenovirus*.<sup>12,39,40</sup>

Los Adv son virus de ADN de doble cadena con un genoma de 33 a 45 kb de longitud y su cápside es icosaédrica de 70 a 80 nm de diámetro. Como todos los virus tratados en este capítulo, éstos tampoco contienen envoltura. De todas las proteínas estructurales, las pentonas III y IIIa participan en la penetración celular, y las fibras de hemaglutinina permiten la unión con los receptores virales.<sup>12,39,40</sup>

La familia de los Adv que infecta a humanos y otros animales es muy grande. Estos virus además de gastroenteritis aguda pueden causar infección respiratoria, conjuntivitis y cistitis hemorrágica. Con base en sus características de hemaglutinación los Adv se dividen en cuatro grupos (I al IV), por su capacidad oncogénica en siete subgrupos (A-G) y por las pruebas de neutralización en 47 serotipos.<sup>12,39-41</sup>

La mayoría de las gastroenteritis por Adv entéricos son causadas por los serotipos F40 y F41, y son infrecuentes las infecciones gastrointestinales por los serotipos A12, A18, A31, C1, C2, C5 y C6.<sup>11,12,39-42</sup>

### Epidemiología

Actualmente los Adv entéricos son la cuarta causa de diarrea de origen viral, por detrás del rotavirus, los hucvs y el HAV. En países desarrollados, los Adv entéricos contribuyen con entre 5 y 20% de las hospitalizaciones pediátricas por diarrea. En países en desarrollo, aunque existe poca información, estos virus causan entre 0.6 y 14% de las gastroenteritis agudas en niños menores de cinco años. Se ha calculado que a nivel mundial, en niños menores de 60 meses los adenovirus humanos provocan entre 2 y 3.6% de los episodios de diarreas, el 4.7% de las hospitalizaciones y el 3.1% de las muertes por esta enfermedad.<sup>5,11,40,43-45</sup>

En países desarrollados las tasas de hospitalización por Adv entéricos van desde 0.7 hasta 7.9%, en cambio, en países en vías de desarrollo dicha tasa puede ser hasta de 30%. En México se ha descrito que los Adv causan aproximadamente el 12% de las diarreas en niños que requirieron hospitalización.<sup>5,11,40,43-45</sup> A diferencia de lo observado en los casos de rotavirus, norovirus y HAV, las diarreas por Adv no muestran una tendencia estacional. Por ejemplo, en Holanda, Bangladesh, Estados Unidos, Australia, Taiwán y Brasil se han registrado cambios en el serotipo circulante a lo largo de todo el año, aunque en Bangladesh se ha informado un incremento de la incidencia de Adv en época de sequías. En particular los Adv F40 y F41 se han reportado como agentes

causales de brotes de gastroenteritis en hospitales, cuneros y guarderías.<sup>5,11,40,43-45</sup>

Los adv entéricos se transmiten por vía directa de persona a persona. Hasta ahora no se ha demostrado que exista la transmisión por alimentos o por agua. Su persistencia en superficies lisas y rugosas a 4 y 20 °C es mayor que la reportada para los rotavirus. Bajo dichas condiciones, los adv se pueden encontrar hasta 90 días después de ser depositados en la superficie.<sup>5,11,40,43-45</sup> Con el advenimiento de las técnicas de biología molecular se ha reportado que las coinfecciones entre adv y otros agentes va desde alrededor de 2 y 20%. Los agentes que con mayor frecuencia se encuentran en coinfección con los adv entéricos son rotavirus, HASTV, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Cryptosporidium* spp., *Vibrio cholerae*, *Giardia lamblia* y *Escherichia coli*.

Es importante enfatizar en que no es infrecuente la detección de los adv entéricos en heces de individuos asintomáticos, de hecho, en estos casos la excreción de adv en heces ocurre durante un periodo prolongado. Debido a lo anterior, en muchas ocasiones queda la duda de sí en verdad el adv entérico es el agente causal o no de la infección.<sup>5,11,40,43-45</sup>

## Cuadro clínico

En promedio, el periodo de incubación suele ser de cinco días (con un rango que va de tres hasta 10 días). En el caso particular de los adv F40 y F41, el cuadro diarreico dura entre ocho y 12 días (rango de dos a 21 días). Aunque la excreción fecal del adv 40 y 41 se relaciona con la presencia de síntomas, mediante técnicas de biología molecular se ha observado que casi 2% de los individuos sanos presentan excreción asintomática.<sup>5,11,40,43-45</sup>

En comparación con los rotavirus, los norovirus o incluso con las enterobacterias, el cuadro clínico de la gastroenteritis por adv es más leve. Éste se caracteriza por la presencia de vómito (en escasa cantidad), fiebre de baja intensidad, diarrea acuosa (la cual sí puede contener moco y sangre), conjuntivitis no purulenta y síntomas respiratorios (rinorrea, tos, congestión nasal, coriza). Un tercio de los pacientes con gastroenteritis por adv refieren tos y/o coriza. De manera similar a otras infecciones gastrointestinales, se ha reportado intolerancia a la lactosa. Este fenómeno se suele presentar en uno de cada cinco infectados y dura entre cinco y siete meses.<sup>5,11,40,43-45</sup>

## Diagnóstico

De manera experimental, los adenovirus se pueden detectar mediante todas las variantes de microscopía electrónica, sin embargo, en la práctica clínica cotidiana esto no es viable. A diferencia de otros virus, sí es posible cultivar los adv en líneas celulares como la Graham 294, TMCK y PLC/PRF5. En la actualidad el cultivo viral ya no es un método de diagnóstico clínico útil.<sup>8,30-38,43,44</sup>

Ahora existen pruebas rápidas (inmunoensayos cromatográficos) que pueden detectar por sí solo al adenovirus, o es posible detectar conjuntamente el adv F40 y F41 con astrovirus y rotavirus. Finalmente, existen técnicas de qRT-PCR múltiple no cuantitativas disponibles en el mercado para realizar la detección molecular de estos virus. Las plataformas validadas por la Food and Drug Administration (FDA) y la Comisión Federal para

la Protección Contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) empleadas para la detección de los adv F40 y F41 son el FilmArray GI Panel® (Biomereux), el xTag Gastrointestinal Pathogen Panel® (Luminex) y el Allplex GI Assay® (Seegene).<sup>8,30-38,43,44</sup>

## Astrovirus humano

### Estructura y clasificación

El astrovirus humano (HASTV) fue detectado por primera vez en 1975 en niños con gastroenteritis aguda. De los HASTV, o también taxonómicamente denominados mastadenovirus humano (MASTV), se han descrito cuatro especies que afectan al ser humano (MASTV 1, 6, 8 y 9). Estos virus pertenecen a la familia Astroviridae, género *Mamastovirus*. Los astrovirus pueden infectar a un gran número de animales, como vacas, ovejas, gatos, perros, cerdos, ratas, ratones, venados, pollos, murciélagos, pavos y patos.<sup>12,46-49</sup>

Los HASTV son virus de tamaño pequeño (28 a 41 nm), sin envoltura y se les dio este nombre debido a que morfológicamente parecen una estrella de cinco a seis puntos. El genoma está compuesto por una molécula de ARN de cadena simple en sentido positivo de estructura lineal (ssARN) de entre 6.4 y 7.7 Kb de longitud. A diferencia de otros virus, su genoma se encuentra poliadenilado, lo cual les confiere una mayor resistencia al medio. Al igual que los rotavirus y los calicivirus, los astrovirus contienen al inicio de su genoma la proteína vpg, la cual también evita la degradación del genoma por la célula infectada.<sup>12,46-49</sup>

De la especie MASTV 1 actualmente se reconocen dos genogrupos (A y B), que a su vez se dividen en ocho serotipos y ocho genotipos. El genogrupo A contiene a los genotipos HASTV 1-5 y el HASTV 8, y el genogrupo B contiene a los genotipos HASTV 6 y HASTV 7. En cuanto a la especie MASTV 6 se reconocen tres serotipos, MLB1, MLB2 y MLR3. Para el MASTV 8 hay cuatro serotipos, VA2/HMO-4, VA4, VA5 y BF34. Finalmente, para el MASTV 9 hay dos serotipos VA1/HMO-C y VA3/HMO-B.<sup>12,46-49</sup>

### Epidemiología

Los HASTV se transmiten mediante la vía fecal-oral, ya sea tanto de forma directa como a través de agua o alimentos contaminados. Existen múltiples reportes de brotes de gastroenteritis por HASTV asociados a una fuente común, en guarderías, hospitales e instalaciones militares.

La mayoría de estos brotes han sido causados por la ingesta de alimentos no cocinados (en especial ostras y otros bivalvos) y aguas contaminadas.<sup>46-52</sup> Los HASTV participan con aproximadamente entre 2 a 9% de los casos de diarreas esporádicas no bacterianas en niños, sin embargo, hay reportes con frecuencias de hasta 60%. Éste es un virus que afecta sobre todo a la población pediátrica, en particular a niños menores de dos años de vida. También se puede presentar en ancianos e inmunocomprometidos.<sup>46-52</sup>

Se estima que a nivel mundial la incidencia promedio del HASTV es de 7% en áreas urbanas y de 23% en zonas rurales. La frecuencia de hospitalización en niños con HASTV va de 2 a 16%. Globalmente, en 60 meses los astrovirus humanos causan entre 2.3 a 4% de los episodios de diarreas, el 3% de las hospitalizaciones por diarreas y el 2.1% de las muertes

por esta enfermedad. Aunque existen informes que indican que para los nueve años de vida, el 90% de la población ya es seropositiva para este virus.<sup>46-54</sup>

Entre los seis y 12 meses de edad, 4% de los niños son seropositivos, cifra que se incrementa a 65% entre los tres y cuatro años y a 87% entre los cuatro y cinco años de edad. Del HASTV 1 el genotipo más frecuente es el 1, seguido por los genotipos 2, 4, 3 y excepcionalmente se detectan los genotipos 5-8.<sup>48,51,53-55</sup>

La prevalencia de infección asintomática que se ha descrito en Bangladesh, Francia, Guatemala y Tailandia es de 2%, lo cual es muy similar a lo reportado en México (2.5%). En otros estudios realizados en nuestro país, la prevalencia de infección sintomática en niños con prueba a rotavirus negativa fue de 5.4%. En aquellos niños con prueba positiva para rotavirus se ha estimado una prevalencia de 3% de manera sintomática y de 2.7% de forma asintomática del HASTV.<sup>48,51,53-55</sup>

La estacionalidad de los HASTV depende de la región geográfica, ya que se presentan picos tanto en invierno como en verano, con disminución en su incidencia durante otoño y primavera. En las regiones templadas, el mayor pico se da durante el invierno, mientras que en regiones tropicales se presenta durante la época de lluvias, que usualmente ocurre durante el verano.<sup>46-54</sup>

## Cuadro clínico

En los HASTV el periodo de incubación se ha calculado entre cuatro y cinco días. Esta infección se caracteriza por diarrea acuosa que dura en promedio dos a tres días (aunque puede durar hasta 14 días). En comparación con el rotavirus o bacterias como *Salmonella*, *Shigella* o *S. aureus*, el cuadro es moderado.<sup>48,49,54</sup>

En general la gastroenteritis por HASTV inicia con cefalea, fiebre, náusea, dolor abdominal y ocasionalmente vómito. Luego aparece la diarrea acuosa con dos a seis evacuaciones diarias. En inmunosuprimidos la infección puede ser crónica. En los adultos rara vez se presentan síntomas, y en los casos donde éstos aparecieron, se refirieron como leves. Se ha descrito intolerancia a monosacáridos transitoria y alergia a la proteína de leche de vaca más prolongada en la infección por astrovirus que en la causada por rotavirus o norovirus. En inmunocomprometidos produce gastroenteritis, aunque ocasionalmente se puede complicar con meningoencefalitis asociada al astrovirus.<sup>48,49,54</sup> Este agente puede ser infecciosamente viable en superficies lisas y rugosas (incluyendo el papel de baño) durante 60 a 90 días, a 20 y 4 °C, respectivamente.<sup>48,49,54</sup>

## Diagnóstico

Al igual que los adv entéricos, y a diferencia de los rotavirus y calicivirus, los astrovirus se pueden cultivar. Usualmente el cultivo está reservado para protocolos de investigación y se utilizan células de riñón embrionario o la línea celular HT-29. La microscopía electrónica y la inmunofluorescencia en cultivos celulares son métodos de detección aceptables. Sin embargo, el costo, la dificultad técnica y el tiempo de procesamiento hacen que estas técnicas sean poco útiles.

Actualmente contamos con pruebas de ELISA con base en anticuerpos monoclonales que han demostrado

una sensibilidad y especificidad de más de 90%. También se cuenta con pruebas rápidas (inmunoensayos cromatográficos) que detectan los HASTV junto con el rotavirus y los adenovirus F40 y F41. La sensibilidad y especificidad que se logra con la RT-PCR es mucho mayor que por los métodos anteriores. Finalmente, existen dos sistemas qRT-PCR múltiple que detectan de manera simultánea con otros patógenos a los HASTV, éstos son el FilmArray GI Panel® (Biomereux) y el Allplex GI Assay® (Seegene).<sup>8,30-38,43,44,48,49,54</sup>

## Otros virus

Se ha descrito una serie de virus en muestras de heces de individuos con gastroenteritis, pero su rol como agente causal no ha sido bien aclarado. Entre ellos se incluyen los coronavirus, aichivirus, parvovirus, pestivirus y enterovirus.<sup>3,46,56-62</sup> Los coronavirus son agentes de 180-200 nm de diámetro con aspecto de corona solar por microscopía electrónica. Éstos causan gastroenteritis en animales e infección del tracto respiratorio en humanos. Los coronavirus han sido encontrados en evacuaciones de niños con diarrea, en recién nacidos con enterocolitis necrosante y en el epitelio intestinal de un niño de 13 años fallecido por diarrea. El hallazgo de partículas similares a coronavirus en heces se debe interpretar con cautela, pues puede corresponder a epitelio intestinal alterado.<sup>3,46,56-62</sup>

Los aichivirus pertenecen a la familia Picornaviridae y actualmente se reconocen seis especies (A-F). Estos virus se adquieren por ingestión de ostiones contaminados. La mayoría de los reportes señalan que estos virus se suelen presentar en brotes asociados a alimentos, sobre todo en Japón. La infección subclínica es mucho más frecuente que la enfermedad sintomática. La principal manifestación clínica es gastroenteritis aguda caracterizada por fiebre moderada, diarrea secretora, vómito, artralgias, mialgias y malestar general.<sup>56,58,62</sup>

## Prevención de brotes

La mayoría de las diarreas virales diferentes al rotavirus cursan con brotes de gastroenteritis asociadas con alimentos, por lo que la prevención de estos brotes debe estar enfocada a cuneros, estancias o jardines infantiles, centros educativos, hospitales, asilos de ancianos, cárceles, cruceros turísticos, entre otros.

El lavado de manos, superficies y alimentos es la medida más eficaz para evitar o mitigar un brote de gastroenteritis aguda. En cuneros o asilos, el personal encargado de preparar los alimentos no debe cambiar pañales. En caso de brotes, se recomienda aplicar medias de aislamiento de contacto de los pacientes sospechosos o enfermos.

Los agentes virales entéricos tienen la capacidad de sobrevivir durante varios días en superficies lisas. Los astrovirus y adenovirus son viables en superficies lisas durante 90 días a 4 °C o durante 30 a 60 días a 20 °C. Inclusive se ha demostrado que ambos virus se pueden encontrar en el papel higiénico. Aunque los coronavirus humanos se inactivan a 90 °C durante un minuto, estos virus no se inactivan mediante la cloración de agua. En el caso de los norovirus,

se pueden inactivar mediante calor o con grandes concentraciones de cloro en agua (>10 mg/L). Es importante mencionar que la mayoría de los brotes descritos se han dado por ingesta de alimentos crudos, ya sea por contaminación por parte de quien manipula los alimentos o por mariscos que crecen en aguas contaminadas.

Conflicto de intereses: ninguno.

Financiamiento: ninguno.

## Referencias

1. Becker, K.M., Moe, C.L., Southwick, K. y MacCormack, J.N., "Transmission of Norwalk virus during a football game", *N Engl J Med*, 2000, 343: 1223-1227.
2. Atmar, R.L., Opekun, A.R., Gilger, M.A., Estres, M.K., Crawford, S.E., Neill, F.H. y Graham, D.Y., "Norwalk virus shedding after experimental human infection", *Emerg Infect Dis*, 2008, 14 (10): 1553-1557. doi:10.3201/eid1410.080117.
3. Chikhi-Brachet, R., Bon, F., Toubiana, L., Pothier, P., Nicolas, J.C., Flahault, A. y Kohli, E., "Virus diversity in a winter epidemic of acute diarrhea in France", *J Clin Microbiol*, 2002, 40 (11): 4266-4272.
4. Wilhelmi, I., Roman, E. y Sánchez-Fauquier, A., "Viruses causing gastroenteritis", *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9: 247-262.
5. Roman, E., Wilhelmi, I., Colomina, J., Villar, J., Cilleruelo, M.L., Nebreda, V., Del Álamo, M. y Sánchez-Fauquier, A., "Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children", *J Clin Microbiol*, 2003, 52: 435-440.
6. Finkbeiner, S.R., Allred, A.F., Tarr, P.I., Klein, E.J., Kirkwood, C.D. y Wang, D., "Metagenomic analysis of human diarrhea: viral detection and discovery", *PLoS Pathog*, 2004, 4 (2). doi:10.1371/journal.ppat.1000011.t001.
7. Ko, G.P., García, C., Jiang, Z.D., Okuysen, P.C., Belkind-Gerson, J., Glass, R.I. y DuPont, H.L., "Noroviruses as a cause of traveler's diarrhea among students from the United States visiting Mexico", *J Clin Microbiol*, 2005, 43 (12): 6126-6129.
8. Guarino, A. y Giannattasio, A., "New molecular approach in the diagnosis of acute diarrhea: advantages for clinicians and researchers", *Curren Opin Gastroenterol*, 2011, 27: 24-29.
9. Bull, R.A., Hansman, G.S., Clancy, L.E., Tanaka, M.M., Rawlinson, W.D. y White, P.A., "Norovirus recombination in ORF1/ORF2 overlap", *Emerg Infect Dis*, 2005, 11 (7): 1079-1084.
10. Bull, R.A., Tanaka, M.M. y White, P.A., "Norovirus recombination", *J Gen Virol*, 2007, 88: 3347-3350. doi: 10.1099/vir.0.83321-0.
11. Kittigul, L., Pombubpa, K., Taweekate, Y., Yeepho, T., Khamrin, P. y Ushijima, H., "Molecular characterization of rotaviruses, noroviruses, sapovirus, and adenovirus in patients with acute gastroenteritis in Thailand", *J Med Virol*, 2009, 81: 345-353.
12. ICTV taxonomy classification, <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (fecha de consulta: 8 de mayo de 2019).
13. Fullerton, S.W.B., Blaschke, M., Coutard, B., Gebhardt, J., Gorbalenya, A., Canard, B., Tucker, P.A. y Rohayem, J., "Structural and functional characterization of sapovirus RNA-dependent RNA polymerase", *J Virol*, 2007, 81 (4): 1585-1871.
14. Choi, J.M., Hutson, A.M., Estes, M.K. y Prasad, V.V., "Atomic resolution structural characterization of recognition of histo-blood group antigens by Norwalk virus", *PNAS*, 2008, 105 (27): 9175-9180.
15. Honma, S., Nakata, S., Numata, K., Kogawa, K., Yamashita, T., Oseto, M. y Chiba, S., "Epidemiological study of prevalence of genogroup II human calicivirus (Mexico virus) infections in Japan and Southeast Asia as determined by enzyme-linked immunosorbent assay", *J Clin Microbiol*, 1998, 36 (9): 2481-2484.
16. Parker, T.D., Kitamoto, N., Tanaka, T., Hutson, A.M. y Estes, M.K., "Identification of genogroup I and genogroup II broadly reactive epitopes on the norovirus capsid", *J Virol*, 2005, 79 (12): 7402-7409.
17. Vidal, R., Roessler, P., Solari, V., Vollaire, J., Jiang, X., Matson, D.O., Mamani, N., Prado, V. y O'Ryan, M.L., "Novel recombinant norovirus causing outbreaks of gastroenteritis in Santiago, Chile", *J Clin Microbiol*, 2006; 44 (6): 2271-2275.
18. Nakata, S., Honma, S., Numata, K., Kogawa, K., Ukae, S., Adachi, N., Jiang, X., Estes, M.K., Gatheru, Z., Tukei, P.M. y Chiba, S., "Prevalence of human calicivirus infections in Kenya as determined by enzyme immunoassays for three genogroups of the virus", *J Clin Microbiol*, 1998, 36 (11): 3160-3163.
19. Martella, V., Lorusso, E., Banyai, K., Decaro, N., Corrente, M., Elia, G., Cavalli, A., Radogna, A., Constantini, V., Saif, L.J., Lavazza, A., Di Trani, L. y Buonavoglia, C., "Identification of a porcine calicivirus related genetically to human sapoviruses", *J Clin Microbiol*, 2008, 46 (6): 1907-1913.
20. Lamhoujeb, S., Fliss, I., Ngazoa, S.E. y Jean, J., "Evaluation of the persistence of infectious human noroviruses on food surfaces by using real-time nucleic acid sequence-based amplification", *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74 (11): 3349-3355.
21. Lopman, B.A., Brown, D.W. y Koopmans, M., "Human calicivirus in Europe", *J Clin Virol*, 2002, 24: 137-160.
22. O'Neill, H.J., McCaughey, C., Wyatt D.E., Mitchell, F. y Coyle, P.V., "Gastroenteritis outbreaks associated with Norwalk-like viruses and their investigation by nested RT-PCR", *BMC Microbiology*, 2001, 1 (1): 14.
23. Tavares Borges, A.M., Socrates Teixeira, J.M., Sucasa da Costa, P.S., Gimenes Giugliano, L., Saouza Fiaccadori, F., De Carvalho e Franco, R., Diederichsen de Brito, W.M.E., Gagliardi Leite, J.P. y De Paula Cardoso, D.D.D., "Detection of calicivirus from fecal from children with acute gastroenteritis in the West Central region of Brazil", *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2006, 101 (7): 721-724.
24. Monica, B., Ramani, S., Banerjee, I., Primrose, B., Iturriza-Gomara, M., Gallimore, C., Brown, D.W., Moses, P.D., Gray, J.J. y Kang, G., "Human calicivirus in symptomatic and asymptomatic infections in children in Vellore, South India", *J Med Virol*, 2007, 79 (5): 554-555.

25. Sdiri-Loulizi, K., Gharbi-Khelifi, H., De Rougemont, A., Chouchane, S., Sakly, N., Amart-Balay, K., Hassine, M., Guediche, M.N., Aouni, M. y Pothier, P., "Acute infantile gastroenteritis associated with human enteric viruses in Tunisia", *J Clin Microbiol*, 2008, 46 (4): 1349-1355.
26. Lanata, C.F. *et al.*, "Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review", *PLoS One*, 2013, 8 (9): e727788.
27. García, C., DuPont, H., Long, K.Z., Santos, J.I. y Ko, G.P., "Asymptomatic norovirus infection in Mexican children", *J Clin Microbiol*, 2006, 44 (8): 2997-3000.
28. Mans, J., "Norovirus infections and disease in lower-middle and low-income countries, 1997-2018", *Viruses*, 2019, 11: pii: E431.
29. Royal, E. y Locker, N., "Translational control during calicivirus infection", *Viruses*, 2016, 8 (104). doi:10.3390/v8040104.
30. Platt-Mills, J.A., Liu, J. y Houpt, E.R., "New concepts in diagnostics for infectious diarrhea", *Mucosal Immunol*, 2013, 6: 876-885.
31. Menguele, C., Mansuy, J.M., Prere, M.F. *et al.*, "Simultaneous detection of gastrointestinal pathogens with a multiplex Luminex-based molecular assay in stools samples from diarrheic patients", *Clinic Microbiol Infect*, 2013, 19: E458-E465.
32. Deng, J., Luo, X., Wang, R. *et al.*, "A comparison of Luminex XTAG® Gastrointestinal Pathogen Panel (XTAG GPP) and routine tests for the detection of enteropathogens circulating in Southern China", *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015, 83: 325-330.
33. Goldenberg, S., Bacelar, M., Brazier, P., Bisnauthsing, K. y Edgeworth, J.D., "A cost benefit analysis of Luminex XTAG Gastrointestinal Pathogen Panel for detection of infectious gastroenteritis in hospitalised patients", *J Infect*, 2015, 70: 504-511.
34. Van, L.L. y Roestenberg, M., "Clinical consequences of new diagnostic tools for intestinal parasites", *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21: 520-528.
35. Vocale, C., Rimoldi, S.G., Pagani, C. *et al.*, "Comparative evaluation of the new XTAG GPP multiplex assay in the laboratory diagnosis of acute gastroenteritis. Clinical assessment and potential application from a multicenter Italian study", *Int J Infect Dis*, 2015; 34: 33-37.
36. Nicholson, M.R., Van Horn, G.T., Tang, Y.W. *et al.*, "Using multiplex molecular testing to determine the etiology of acute gastroenteritis in children", *J Pediatr*, 2016, 176: 50-56.
37. Alejo-Cancho, I., Fernández Avilés, F., Capón, A. *et al.*, "Evaluation of a multiplex panel for diagnosis of acute infectious diarrhea in immunocompromised hematologic patients", *PLoS One*, 2017, 12: e0187458.
38. Piralla, A., Lunghi, G., Ardissino, G. *et al.*, "FilmArray™ GI Panel performance for the diagnosis of acute gastroenteritis or hemorrhagic diarrhea", *BMC Microbiol*, 2017, 17: 111.
39. Grimwood, K., Carzino, R., Barnes, G.L. y Biship, R.F., "Patients with enteric adenovirus gastroenteritis admitted to an Australian pediatric teaching hospital from 1981 to 1992", *J Clin Microbiol*, 1995, 33 (1): 131-136.
40. Hsiao-Chuan, L., Chuan-Liang, K., Chun-Yi, L., Chun-Nan, L., Ting-Fang, C., Ping-Ing, L., Hsin-Yi, T., Hwei-Ling, H., Chin-Yun, L. y Li-Min, H., "Enteric adenovirus infection in children in Taipei", *J Microbiol Immunol Infect*, 2000, 33: 176-180.
41. Lehmkuhl, H.D., DeBey, B.M. y Cutlip, R.C., "A new serotype adenovirus isolated from a goat in the United States", *J Vet Diagn Invest*, 2001, 13: 195-200.
42. Soares, C.C., Volotao, E.M., Albuquerque, M.C.M., Nozawa, C.M., Linhares, R.E.C., Volokhov, D., Chizhikov, V., Lu, X., Erdman, D. y Santos, N., "Genotyping of enteric adenovirus by using single-stranded conformation polymorphism analysis and heteroduplex mobility assay", *J Clin Microbiol*, 2004, 42 (4): 1723-1726.
43. Moore, P.L., Steele, A.D. y Alexandre, J.J., "Relevance of commercial diagnostic test to detection of enteric adenovirus infections in South Africa", *J Clin Microbiol*, 2000, 38 (4): 1661-1663.
44. Zlateva, K.T., Maes, P., Rahman, M. y Van Rast, M., "Chromotography paper strip sampling of enteric adenovirus type 40 and 41 positive stool specimens", *Virology Journal*, 2005, 2: 6. doi:10.1186/1743-422X-2-6.
45. Magalhaes, G.F., Nogueira, P.A., Fagundes Grava, A., Penati, M., Pereira da Silva, L.H. y Puccinella Orlandi, P., "Rotavirus and adenovirus in Rodonia", *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 2007, 102 (5): 555-557.
46. Finkenbeiner, S.R., Le, B.M., Holtz, L.R., Storch, G.A. y Wang, D., "Detection of newly described astrovirus MLB1 in stool samples from children", *Emerg Infect Dis*, 2009, 15 (3): 441-444. doi:10.3201/eid1503.081213.
47. Finkerbiner, S.R., Kirwood, C.D. y Wang, D., "Complete genome sequence of a highly divergent astrovirus isolated from a child with acute diarrhea" *Virology Journal*, 2008, 5: 117. doi:10.1186/1743-422X-5-117.
48. Bochs, A., Pintó, R.M. y Guix, S., "Human astrovirus", *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27: 1048-1074.
49. Pérot, P., Lecuit, M. y Eloit, M., "Astrovirus diagnosis", *Viruses*, 2017, 9: 10.
50. Gaggero, A., O'Ryan, M., Noel, J.S., Glass, R.I., Monroe, S.S., Mamani, N., Prado, V. y Avedaño, L.F., "Prevalence of astrovirus infection among Chilean children with acute gastroenteritis", *J Clin Microbiol*, 1998, 36 (12): 3691-3693.
51. Méndez-Toss, M., Griffin, D.D., Calva, J., Contreras, J.F., Puerto, F.I., Mota, F., Guiscafré, H., Cedillo, R., Muñoz, O., Herrera, I., López, S. y Arias, C.F., "Prevalence and genetic diversity of human astroviruses in Mexican children with symptomatic and asymptomatic infections", *J Clin Microbiol*, 2004, 42 (1): 151-157.
52. Liu, M.Q., Yang, B.F., Peng, J.S., Zhou, D.J., Tang, L., Wang, B., Liu, Y., Sun, S.H. y Ho, W.Z., "Molecular epidemiology of astrovirus infection in infants in Wuhan, China", *J Clin Microbiol*, 2007, 45 (4): 1308-1309.
53. Resque, H.R., Munford, V., Galera Castiño, J., Schmich, H., Ramos Caruzo, T.A. y Racz, M.L., "Molecular characterization of astrovirus in stool samples from children in Sao Paulo, Brazil", *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 2007, 102: 969-974.
54. Cortez, V. *et al.*, "Astrovirus biology and pathogenesis", *Annu Rev Virol*, 2017, 4: 327-348.
55. Silva, P.A., Santos, R.A., Costa, P.S., Teixeira, J.M., Giugliano, L.G., Andreasi, M.S., Leite, J.P., Schreiber, E. y Cardoso, D.D., "The circulation of human astrovirus genotypes in the Central West Region of Brazil", *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 2009, 104: 655-658.
56. Levett, P.N., Gu, M., Luan, B., Fearon, M., Stubberfield, J., Jamieson, F. y Petric, M., "Longitudinal study of molecular epidemiology of small round-structure viruses in a pediatric population", *J Clin Microbiol*, 1996, 34 (6): 1497-1501.
57. Yamashita, T., Sugiyama, M., Tsuzuki, H., Sakae, K., Suzuki, Y. y Miyazaki, Y., "Application of a reverse transcription-PCR for identification and differentiation of aichi virus, a new member of the picornavirus family associated with

- gastroenteritis in humans", *J Clin Microbiol*, 2000, 38 (8): 2955-2961.
58. Lau, S.K.P., Che, X.Y., Woo, P.C.Y., Wong, B.H.L., Cheng, V.C.C., Woo, G.K.S., Hung, I.F.N., Poon, R.W.S., Chan, K.H., Peiris, J.S.M. y Yuen, K.Y., "SARS coronavirus detection methods", *Emerg Infect Dis*, 2005, 11 (7): 1108-1110.
59. Yamashita, T., Ito, M., Kabashima, Y., Tsuzuki, H., Fujiura, A. y Sakae, K., "Isolation and characterization of a new species of kobuvirus associated with cattle", *J Gen Virol*, 2003, 84: 3069-3077.
60. Ito, M., Yamashita, T., Tsuzuki, H., Takeda, N. y Sakae, K., "Isolation and identification of a novel human parechovirus", *J Gen Virol*, 2004, 85: 391-398.
61. Ambert-Balay, K., Larrot, M., Bon, F., Giraudon, H., Kaplon, J., Wolfer, M., Lebon, P., Gendrel, D. y Pothier, P., "Prevalence and genetic diversity of aichi virus strain in stool samples from community and hospitalized patients", *J Clin Microbiol*, 2008, 46 (4): 1252-1258.
62. Yamashita, T., Sakae, K., Ishihara, Y., Isomura, S. y Utagawa, E., "Prevalence of newly isolated, cytopathic small round virus (aichi strain) in Japan", *J Clin Microbiol*, 1993, 31 (11): 2938-2943.

Espinosa Sotero, María del Carmen\*  
 Almonte Dorantes, Alan Elías\*  
 Juárez Jaramillo, Cynthia Arely\*  
 Reyes Gómez, Ulises\*\*  
 De Lara Huerta, Jesús\*\*\*  
 Quero Hernández, Armando\*\*\*

## Entomofotoromicosis rinocerebral por *Conidiobolus incongruus* en una paciente inmunocompetente

## Rhino-orbitocerebral zygomycosis caused by *Conidiobolus incongruus* in an immunocompetent patient

Fecha de aceptación: febrero 2020

### Resumen

**INTRODUCCIÓN.** La entomofotoromicosis rinocerebral es una micosis caracterizada clínicamente por una afección en los tejidos subcutáneos faciales, con capacidad para invadir los tejidos más profundos, sin embargo, el modo de presentación y gravedad dependen del agente etiológico.

**OBJETIVO.** Reportar el caso de una escolar inmunocompetente con entomofotoromicosis rinocerebral por *Conidiobolus incongruus*.

**DESCRIPCIÓN DEL CASO.** Paciente femenina de 9 años de edad, residente de la Ciudad de México, con el antecedente de natación en aguas termales. Su padecimiento comenzó con crisis convulsivas crónicas a nivel del miembro pélvico derecho. El curso clínico inició con tres a cuatro eventos convulsivos al día hasta 15-20 crisis convulsivas con las mismas características. Se realizó resonancia magnética que reportó edema cerebral y engrosamiento leptomeníngeo, así como proceso infeccioso sinusal y mastoideo. Se decidió la toma de biopsia y cultivo y los resultados correspondieron a *C. incongruus*. Se empezó tratamiento con anfotericina liposomal e itraconazol, se obtuvo mejoría clínica y recuperación parcial de sus funciones.

**DISCUSIÓN.** La entomofotoromicosis rinocerebral por *C. incongruus* es una micosis subcutánea infrecuente y muy rara en pacientes pediátricos. A pesar de que el hongo expresa baja virulencia en los humanos, se presenta en personas inmunocompetentes. La rareza del agente etiológico y su invasividad hace difícil la elaboración de estudios para poder establecer un tratamiento eficaz.

**Palabras clave:** rinoentomofotoromicosis, conidiobolomicosis mucocutánea, *C. incongruus*, inmunocompetente, *Sprendore-Hoeppli*.

### Abstract

**INTRODUCTION.** The rhinocerebral entomophthoromycosis is clinically characterized by affection in facial subcutaneous tissues, with capacity of invasiveness to deeper tissues, however, its presentation and severity depends of etiological agent.

**DESCRIPTION OF THE CASE.** A 9-year-old female patient, resident of Mexico City with a history of swimming in thermal waters. She begins with right pelvic member clonic seizures with three to four convulsive events per day, increasing in the following days up to 15-20 convulsive seizures. Magnetic resonance imaging reported cerebral edema and leptomeningeal thickening, as well as infectious sinus and mastoid processes. The biopsy and culture was decided and the results correspond to *Conidiobolus incongruus*. Treatment was started with liposomal amphotericin and itraconazole, with clinical improvement and partial recovery of their functions.

**CONCLUSIONS.** Rhinocerebral entomophthoromycosis due to *C. incongruus* is an infrequent subcutaneous mycosis and very rare in a pediatric patient. Although the fungus expresses low virulence for humans, it occurs in immunocompetent people. The rarity of the etiological agent and its invasiveness make it difficult to elaborate studies in order to establish an effective treatment.

**Keywords:** rhino-orbitocerebral zygomycosis, mucocutaneous conidiobolomycosis, *C. incongruus*, immunocompetent, *Sprendore-Hoeppli*.

\*Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de México

\*\*Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí

\*\*\*Jefe del Servicio de Infectología, Hospital Infantil de Torreón de la Universidad Autónoma de Coahuila

Correspondencia:

Dr. Ulises Reyes Gómez

Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael. Anáhuac

460, Barrio de Tequisquiapan. C.P. 78250, San Luis Potosí, México.

Dra. María del Carmen Espinosa Sotero

Servicio de Infectología Pediátrica

Hospital General de México Dr. Balmis núm. 148, Col. Doctores. C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Dirección electrónica: reyes\_gu@yahoo.com, [carmenespinosa6@hotmail.com](mailto:carmenespinosa6@hotmail.com)

Celular: 55 2888 6847



## Introducción

La rinoentomofotoromicosis, también llamada conidiobolomicosis mucocutánea, entomofotoromicosis rinofacial, e históricamente denominada "entomophthoromycosis conidiobolae"<sup>1</sup> es una enfermedad infecciosa, crónica y de evolución lenta<sup>2</sup> que generalmente afecta los tejidos nasales y paranasales, y es ocasionada por *Conidiobolus* spp. De las 27 especies conocidas de *Conidiobolus*, tres son las que afectan a los humanos: *C. coronatus*, *C. incongruus* y *C. lamprauges*, independientemente del sistema inmunológico del huésped.<sup>3,4</sup> La rinoentomofotoromicosis puede llegar a ser destructiva al grado de causar la extensión intracraneal, lo que daría lugar a una infección rinoorbitocerebral,<sup>1</sup> la cual también se denomina zigomicosis rinocerebral. La enfermedad ocurre sobre todo en adultos jóvenes,<sup>4</sup> y raramente se presenta en edad pediátrica. *C. coronatus* es el organismo que con mayor frecuencia se encuentra en esta forma de entomofotoromicosis, por lo que cuando se aísla *C. incongruus* lo hace aún más particular y distintivo. El objetivo de este trabajo es reportar el caso de una escolar inmunocompetente con entomofotoromicosis rinocerebral por *Conidiobolus incongruus*.

## Caso clínico

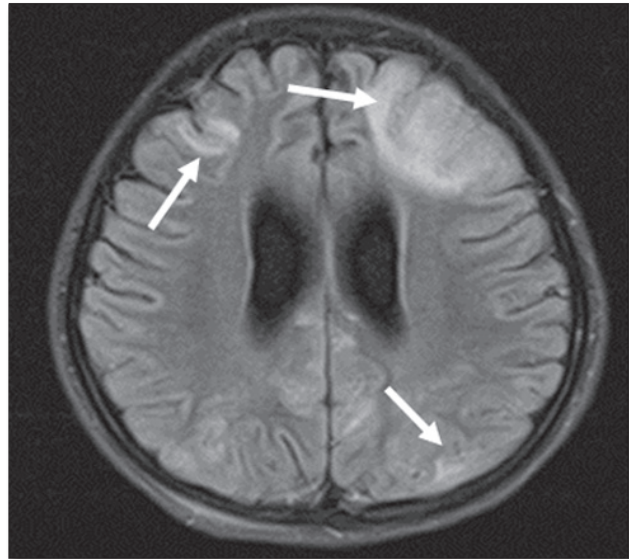
Paciente femenina de 9 años de edad, originaria del Estado de México, residente de la Ciudad de México. Tiene antecedente de natación en aguas termales. Comenzó su padecimiento actual con crisis convulsivas clónicas a nivel del miembro pélvico derecho, continuó al miembro torácico ipsilateral, se generalizó de forma secundaria con pérdida del estado de alerta con duración de un minuto a un minuto y medio, acompañado de parestesias y dolor tipo punzante en el hemicuerpo derecho, con periodo postictal caracterizado por somnolencia, de tres a cuatro eventos convulsivos al día, por lo que se inició protocolo de estudio en el hospital con tratamiento a base de valproato de magnesio, con lo que disminuyeron las crisis convulsivas de una a dos por día. Posteriormente presentó entre 15 y 20 crisis convulsivas con las mismas características, de control difícil, por lo que fue llevada a la Clínica de Epilepsia para su valoración.

Se realizó resonancia magnética (RM) que mostró edema cerebral en el lóbulo frontal (figura 1), secundario a estatus epiléptico, flujo lento en el sistema venoso superficial y profundo, probable trombosis venosa secundaria a proceso infeccioso sinusal y mastoideo (figura 2), engrosamiento leptomeníngeo (figura 3) y pérdida de volumen cerebeloso.

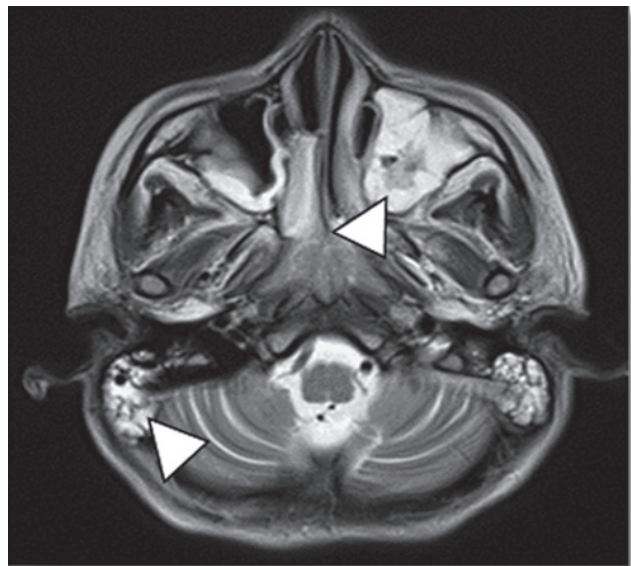
Se comenzó tratamiento con meropenem por probable neuroinfección secundaria a proceso infeccioso sinusal y mastoideo, continuó con mala evolución clínica. Se decidió la toma de biopsia en el lóbulo frontal izquierdo y se envió muestra al Servicio de Micología, donde se reportaron filamentos hialinos dicotómicos que correspondieron a *Conidiobolus incongruus* (figura 4). El estudio histopatológico mostró las hifas de *C. incongruus* y se identificaron los fragmentos

de hifas embebidas en material eosinófilico denominado fenómeno de Splendori-Hoepli (figura 5). Se inició tratamiento con anfotericina liposomal durante 21 días y tratamiento secuencial con itraconazol; la paciente presentó mejoría clínica y recuperación parcial de sus funciones.

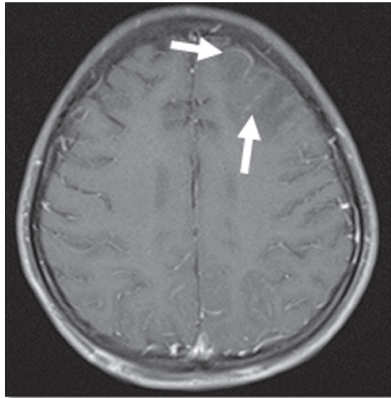
**Figura 1.**  
Imagen de RM de cráneo en plano axial: secuencia FLAIR, las flechas indican lesión cortical en los lóbulos frontales izquierdo y derecho, con edema adyacente, así como necrosis cortical laminar en lóbulos occipitales



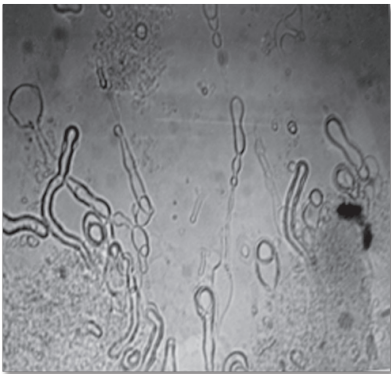
**Figura 2.**  
Imagen de RM de cráneo en plano axial: secuencia T2, en los triángulos blancos se observa un proceso inflamatorio de origen infeccioso en los senos paranasales y mastoideos



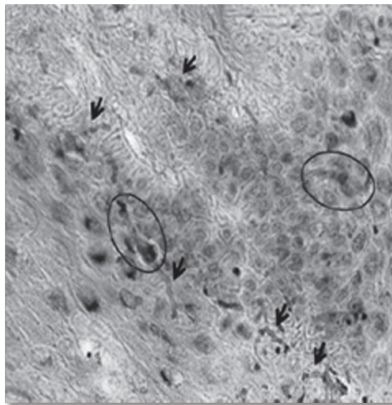
**Figura 3.**  
Imagen de RM de cráneo en plano axial: secuencia T1 con gadolinio, las flechas indican realce leptomeníngeo adyacente a la lesión frontal izquierda relacionada con leptomeningitis



**Figura 4.**  
Estudio micológico: se observan hifas amplias, hialinas con muy pocos tabiques y ramificación en ángulo recto



**Figura 5.**  
Estudio histopatológico: las flechas señalan las hifas de *C. incongruus*; en los círculos se identifican los fragmentos de hifas embebidas en material eosinofílico denominado fenómeno de Splendori-Hoepli



## Discusión

La epidemiología reportada en la literatura es limitada debido a que la entomofotoromicosis rinocerebral por *C. incongruus* presenta características distintivas que la diferencian de los otros casos informados, entre ellas se encuentran el agente etiológico aislado, la invasividad al encéfalo, el estado inmunológico y la edad del paciente. Anteriormente, por la falta de cultivos se podrían haber confundido las enfermedades invasivas causadas por *B. ranarum*, *C. incongruus* o *C. coronatus* con mucormicosis, sin embargo, el número de casos de infección por *Conidiobolus* spp. es baja, en 1991 sólo se habían reportado 150 casos. La mayoría de las infecciones están limitadas particularmente en selvas de África, incluyendo Nigeria, Congo, Zaire y Camerún, sin embargo, también se han reportado en Asia y en América Latina.

En la actualidad se han catalogado como infecciones emergentes, específicamente en el mundo occidental.<sup>5,6</sup> Su prevalencia es más alta en las zonas tropicales y subtropicales.<sup>7</sup> Afecta sobre todo a adultos, en especial a los hombres.<sup>8</sup> En general se sabe que la incidencia de la zigomicosis invasora en Estados Unidos se estimó en 1.7 casos por millón de habitantes entre 1992 y 1993, lo que suponía unos 500 pacientes por año.<sup>9</sup>

*C. incongruus* es un hongo ubicuo que pertenece al filo Zygomycota, subfilo entomophthoromycota y orden Entomophthorales.<sup>9</sup> La mayoría de los miembros de los entomophthorales son patógenos para los insectos, incluso tienen la capacidad de colonizar sus cadáveres, usualmente como esporas en reposo, es por eso que su modo de transmisión se relaciona con picaduras de insectos, implantación de esporas en la tierra o agua contaminada, llevándolos a ser endémicos en lugares tropicales, donde abunda suelo y vegetación en descomposición, se presume que la infección comienza después de la inhalación de esporas.<sup>10,11</sup> Los hongos que producen conidiobolomycosis son: *C. incongruus*, *C. lamprauges* y *C. coronatus*,<sup>3</sup> éste último es el más frecuentemente aislado. La conidiobolomycosis y la basidiobolomycosis están en el grupo de las entomofotoromicosis, que a su vez pertenece a todo un espectro clínico denominado zigomicosis; esto ha llevado a una gran variedad de nombres para referirse a la conidiobolomycosis, como zigomicosis rinocerebral, zigomicosis subcutánea, rinoentomofotoromicosis, entomofotoromicosis o conidiobolomycosis, sin embargo, a pesar de toda esta gran variedad de nombres, la conidiobolomycosis tiene características bien definidas que pueden orientar al clínico a un diagnóstico etiológico mucho más dirigido, y aun así valerse de otras técnicas de laboratorio para poder establecer el diagnóstico etiológico final.<sup>11,12</sup>

De manera general, la entomofotoromicosis puede manifestarse como una enfermedad local y progresiva a través de la extensión directa a los tejidos vecinos, sin embargo, también puede llegar a una propagación angioinvasiva que afecte al encéfalo (figuras 1-3) y a otros sistemas, con una elevada mortalidad,<sup>2</sup> aunque la angioinvasividad es rara. Se acepta que la infección debido a entomofthorales ocurra en hospederos inmunocompetentes.<sup>2</sup>

La conidiobolomycosis afecta principalmente las estructuras mucocutáneas, como la nariz, las mejillas, el labio superior, la mucosa de los senos paranasales y la faringe.

Cuando evoluciona, las lesiones suelen asociarse con edema, eritema duro y difuso sin dolor, que conduce a desfiguración y secuelas con una apariencia nodular o infiltrativa.<sup>13</sup> Los métodos preferidos de diagnóstico de *C. incongruus* son la biopsia para histopatología y cultivo de tejidos. Las hifas son amplias, distorsionadas, con muy pocos tabiques y muestran una ramificación en ángulo recto, como se observa en la mucormicosis (figura 4).

A diferencia de la mucormicosis, una reacción inmunológica —la reacción de Splendore-Hoeppli,<sup>14</sup> un depósito eosinofílico y amorfo de material hialino alrededor del hongo, resultante de la reacción local antígeno-anticuerpo— se puede observar en la entomoforoescopiosis (figura 5). Las características de las zigosporas, las papilas puntiagudas prominentes y las conidias descargadas por la fuerza diferenciaron la especie de *C. incongruus* de *C. coronatus*. Además *C. coronatus* no produce zigosporas y tiene conidios vellosos en reposo.<sup>15,16</sup>

Uno de los diagnósticos diferenciales más importantes es el de la mucormicosis, sin embargo, se observan algunas diferencias histológicas —como la reacción de Splendore-Hoeppli— y una falta de invasividad y necrosis de los vasos sanguíneos y los nervios (figura 5), no obstante, también se incluye sarcoidosis, rinosporiosis, tumores benignos y malignos de la cavidad nasal como pólipos, linfomas y sarcoma.<sup>17</sup>

En cuanto al tratamiento, hay poca información sobre medicamentos y duración del mismo, algunos de ellos son el itraconazol, yoduro de potasio, anfotericina B<sup>18,19</sup> fluconazol, terbinafina y trimetoprim-sulfametoxazol. En los casos

reportados se inició manejo a base de anfotericina B durante nueve a diez días, sin mejoría y con desenlace fatal. En el mejor de los casos, con la resección quirúrgica de tejidos infectados se ha conseguido alivio temporal. Ningún agente tiene una actividad antifúngica consistente y confiable.<sup>20</sup>

La entomofotoromicosis rinocerebral por *C. incongruus* es una micosis subcutánea infrecuente, muy rara en pacientes pediátricos. A pesar de que el hongo expresa baja virulencia en los humanos, se presenta en personas inmunocompetentes, se puede adquirir por implantación mediada por insectos, inoculación de tierra o agua contaminada, o incluso por inhalación.

El diagnóstico se basa en las características clínicas, microscopía, cultivo de hongos y examen histopatológico de muestras de biopsias, en donde se debe buscar la reacción de Splendore-Hoeppli.

La rareza del agente etiológico y su angioinvasividad al encéfalo hace difícil la elaboración de estudios para poder establecer un tratamiento eficaz.

La presentación de este caso pretende dar un panorama general acerca del espectro clínico de la zigomicosis, y que el estudio de laboratorio y gabinete debe hacerse con mayor frecuencia para poder generar datos epidemiológicos, un diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz para mejorar la asistencia sanitaria a las personas que presentan este tipo de micosis.

Conflicto de Interés: Ninguno.

Financiamiento: Ninguno.

## Referencias

1. Shaikh, N., Hussain, K.A., Petraitiene, R., Schuetz, A.N. y Walsh, T.J., "Entomophthoromycosis: a neglected tropical mycosis", *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22 (8): 688-694.
2. Meis, J.F. y Chakrabarti, A., "Changing epidemiology of an emerging infection: zygomycosis", *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15 (5): 10-14.
3. Ribes, J.A., Vanover-Sams, C.L. y Baker, D.J., "Zygomycetes in human disease", *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13 (2): 236-301.
4. El-Shabrawi, M.H., Arnaout, H., Madkour, L. y Kamal, N.M., "Entomophthoromycosis: a challenging emerging disease", *Mycoses*, 2014, 57 (3): 132-137.
5. Mantadakis, E. y Samonis, G., "Clinical presentation of zygomycosis", *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15 (5): 15-20.
6. Queiroz, T.F., Fahal, A.H., Falci, D.R., Cáceres, D.H., Chiller, T. y Pasqualotto, A.C., "Neglected endemic mycoses", *Lancet Infect Dis*, 2017, 17 (11): e367-377.
7. Kwon-Chung, K.J., "Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives", *Clin Infect Dis*, 2012, 54 (1): S8-S15.
8. Hernández, M.J., Landaeta, W., Salazar, B.N., Vargas, J. y Rodríguez, M.A.J., "Subcutaneous zygomycosis due to *Conidiobolus incongruus*", *Int J Infect Dis*, 2007, 11 (5): 468-470.
9. Torres, N.M., Guinea, P.J. y Muñoz, B.E., "Zigomicetos y zigomicosis en la era de las nuevas terapias antifúngicas", *Rev Esp Quimioterap*, 2007, 20 (4): 375-386.
10. Schell, W.A., "Histopathology of fungal rhinosinusitis", *Otolaryngol Clin North Am*, 2000, 33 (2): 251-276.
11. Richardson, M., "The ecology of the zygomycetes and its impact on environmental exposure", *Clin Microbiol Infect*, 2009, 15 (5): 2-9.
12. Arenas, R., Moreno, C.G. y Welsh, O., "Classification of subcutaneous and systemic mycoses", *Clin Dermatol*, 2012, 30 (4): 369-371.
13. Deepa, J., Aparna, I. y Joy, S.M., "Concurrent infections of *Conidiobolus coronatus* with disseminated tuberculosis presenting as bilateral orbital cellulitis", *J Clin Diagn Res*, 2016, 10 (4): ND01-ND02.
14. Mendoza, L., Vilela, R., Voelz, K., Ibrahim, S.A., Voigt, K. y Chan, L.S., "Human fungal pathogens of mucorales and entomophthorales", *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5 (4): a019562.
15. Temple, M.E., Brady, M.T., Koranyi, K.I. y Nahata, M.C., "Periorbital cellulitis secondary to *Conidiobolus incongruus*", *Pharmacotherapy*, 2001, 21 (3): 351-354.
16. Sharma, N.L., Mahajan, V.K. y Singh, P., "Orofacial conidiobolomycosis due to *Conidiobolus incongruus*", *Mycoses*, 2003, 46 (3-4): 137-140.
17. Isa-Isa, R., Arenas, R., Fernández, R.F. e Isa, M., "Rhinofacial conidiobolomycosis (entomophthoromycosis)", *Clin Dermatol*, 2012, 30 (4): 409-412.
18. Walsh, T.J., Groll, A., Hiemenz, J., Fleming, R., Roilides, E.

- y Anaissie, E., "Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens", *Clin Microbiol Infect*, 2004, 10 (1): 48-66.
19. Twizeyimana, A.E., Pihet, M.C., Ardant, A.M., Zidane, M.A., De Gentile, L. y Saint, J.A., "Conidiobolomycose rhinofaciale avec localisations cervicales, thoraciques et brachiales: à propos d'un cas nigérian", *J Mycologie Méd*, 2014, 24 (1): 48-55.
20. Prabhu, R.M. y Patel, R., "Mucormycosis and entomophthoramycesis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment", *Clin Microbiol Infect*, 2004, 10 (1): 31-47.