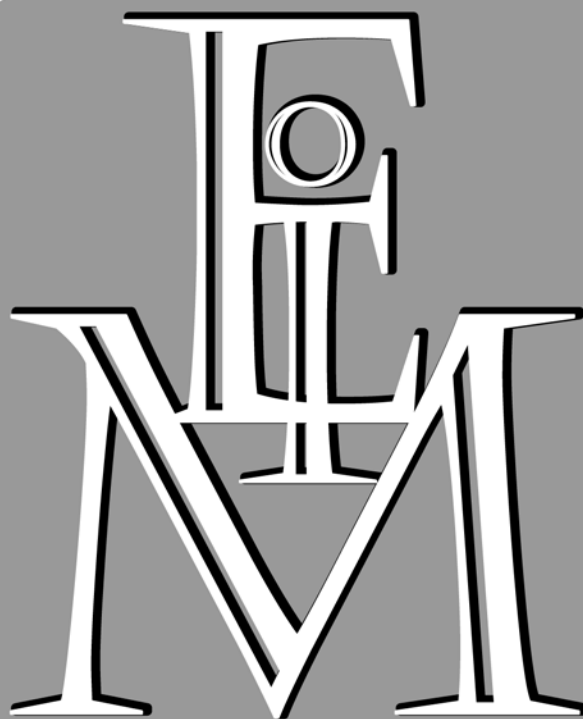




***Enfermedades Infecciosas
y Microbiología***

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, Periodica, Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias-UNAM; EMBASE, EXCERPTA MEDICA.

Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

vol. 35, núm. 1, enero-marzo 2015

Mesa Directiva 2014-2016

Dr. Sergio Lazo de la Vega
Presidente

Dra. Noris Pavia Ruz
Vicepresidente

Dra. Patricia Cornejo Juárez
Secretaria Académica

Dr. Luis Fernando Pérez González
Secretario General

Dr. José Donís Hernández
Tesorero

Vocales

Dr. Juan Carlos Tinoco
Microbiología

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez
Infecciones Nosocomiales

Dr. Luis Enrique Soto Ramírez
VIH

Dr. José Donís Hernández
Antibióticos

Comité Ejecutivo

Dr. José Sifuentes Osornio
Dr. Eduardo Rodríguez N.

Dr. Guillermo Ruiz-Palacios

Dr. José I. Santos Preciado
Dr. Fortino Solórzano Santos

Consejo Mexicano de Certificación en Infectología AC

Mesa Directiva 2012-2015

Dr. Fortino Solórzano Santos
Presidente

Dr. Juan Carlos Tinoco Favila
Vicepresidente

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales
Tesorera

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 35, núm. 1, julio-septiembre 2015, es una Publicación trimestral editada por Grapondi de México, SC, Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.(55) 5669 9416. www.amimc.org.mx/revista.HTM.

Editor responsable: Fortino Solórzano Santos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2012-101111502500-203, 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, 2 de marzo de 2015.

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: solorzanof@terra.com.mx. Para suscripciones llame al teléfono 52 (55) 5659 9416.

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Toda correspondencia relacionada con esta publicación puede dirigirse a: amimc.AC@gmail.com.

Visite nuestra página de internet <http://www.amimc.org.mx>.

Diseño gráfico: Diana A Solórzano Barrios. Corrección: Luz María Méndez Alvarez.

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Publicación oficial de la Asociación Mexicana
de Infectología y Microbiología Clínica AC.

Dr. Fortino Solórzano Santos
Editor

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales
Coeditor

Lic. Luz Elena González
Coordinación Administrativa

Comité Editorial

Dra. Celia Alpuche Aranda
Dr. José Luis Arredondo García
Dr. Carlos J. Conde González
Dr. Sergio Esparza Ahumada
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. José Luis Soto Hernández
Dr. Juan Carlos Tinoco Favila
Dr. Alberto Villaseñor Sierra
Dra. Patricia Volkow Fernández

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

Dr. 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. 35, núm. 1, enero-marzo 2015

ÍNDICE

- 5 | • Editorial
García Juárez, I.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 6 | • Prevalencia de bacilos gram negativos
resistentes a los antibióticos en un
hospital de Colombia
Chávez, M.
Sánchez, C.
Dorado, J.L.
- 13 | • *Acinetobacter baumannii* un patógeno emergente.
Reporte de casos
García Acosta, J.
Aguilar García, C.R.
- 18 | • Guía del grupo mexicano de diagnóstico y
tratamiento de la Coccidioidomycosis
Mendoza Mendoza, A. González Becuar, C.G.
Acuña Kaldman, M. Gutiérrez Urquidez, M.I.
Álvarez Hernández, G. Ibarra Galindo, M.Á.
Cano Rangel, M.A. Laniado Laborín, R.
Castillo Ortega, G. Miranda Mauricio, S.
Dorame Castillo, R. Rendón, A.

ACTUALIDADES

- 32 | • El papel del ecosistema intestinal en la Colitis
Neutropénica
Reyna Figueroa, J.
García Beristáin, J.C.
Limón Rojas, A.E.
Madrid Marina, V.

CASO CLÍNICO

- 37 | • Infección por *Shewanella putrefaciens* en un
paciente con úlceras vasculares en el primer
nivel de atención
Taboada Aguirre, E.
Dávalos Torres, M.M.
- 41 | • Agradecimiento a revisores

INDEX

- 5 | • From the editors
García Juárez, I.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 6 | • Prevalence of Gram Negative Bacilli resistant to
antibiotics in a Colombia hospital
Chávez, M.
Sánchez, C.
Dorado, J.L.
- 13 | • *Acinetobacter baumannii* an emerging pathogen.
Case report
García Acosta, J.
Aguilar García, C.R.
- 18 | • Mexican group guidelines for diagnosis and
treatment of Coccidioidomycosis
Mendoza Mendoza, A. González Becuar, C.G.
Acuña Kaldman, M. Gutiérrez Urquidez, M.I.
Álvarez Hernández, G. Ibarra Galindo, M.Á.
Cano Rangel, M.A. Laniado Laborín, R.
Castillo Ortega, G. Miranda Mauricio, S.
Dorame Castillo, R. Rendón, A.

REVIEW ARTICLES

- 32 | • The role of the intestinal ecosystem in
neutropenic Colitis
Reyna Figueroa, J.
García Beristáin, J.C.
Limón Rojas, A.E.
Madrid Marina, V.

CLINICAL CASE

- 37 | • *Shewanella putrefaciens* infection in a patient
with vascular ulcers in primary care
Taboada Aguirre, E.
Dávalos Torres, M.M.
- 41 | • Acknowledgement to Reviewers

Dra. Ileri García Juárez
Servicio de Infectología
Hospital General Regional -1 IMSS, Morelia Michoacán

From the editors
Acinetobacter baumannii:
a challenge in hospitals

Editorial *Acinetobacter baumannii*: un reto en hospitales



Acinetobacter baumannii es actualmente reconocido por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas como uno de los seis microorganismos multidrogorresistentes más importantes en hospitales a nivel mundial. El género *Acinetobacter* ha tenido cambios taxonómicos a lo largo de los años, la especie *Acinetobacter baumannii*, comenzó a ser un problema significativo desde los años setenta y gradualmente ha aumentado su importancia como patógeno hospitalario.¹

El Centro para el Control de Enfermedades lo identifica como altamente resistente y reconoce su asociación con altas tasas de morbilidad y mortalidad.²

La transmisión paciente-paciente ha sido descrita en la literatura relacionada con contaminación del medio ambiente, desinfección subóptima de objetos y de las manos del personal. Por lo que las medidas de intervención deben estar dirigidas a evitar la diseminación: lavado de manos, limpieza del ambiente y uso de precauciones de contacto.³⁻⁵

Afecta a pacientes críticamente enfermos, sometidos a cirugía, procedimientos invasivos, con uso previo de antimicrobianos de amplio espectro e ingresos prolongados principalmente a la UCI.

Con frecuencia los carbapenémicos son los antimicrobianos con mayor actividad contra *A. baumannii*, pero la resistencia a estos fármacos está en constante incremento principalmente mediante β -lactamasas.⁶

La multiresistencia extendida del *A. baumannii* a los carbapenémicos se asocia a gravedad clínica y complicaciones, con una mortalidad global del 49.3 % y una mortalidad atribuible (en las primeras 72 horas tras el aislamiento) del 10.39 %.

La definición más aceptada de multiresistencia de *A. baumannii* es a más de dos de los siguientes grupos: cefalosporinas antipseudomónas (cefepime, ceftazidima), carbapenémicos antipseudomónicos (meropenem, imipenem), fluorquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina) o sulbactam. La panresistencia, es la resistencia a todos los antibióticos considerados de primera línea por su actividad frente a *A. baumannii*, lo que incluye a los betalactámicos, fluorquinolonas y aminoglucósidos. En la actualidad se considera que, dado el incremento en el uso de polimixinas y tigeciclina, esta definición tendrá que incluir también a estos agentes.⁷

En el artículo titulado "*Acinetobacter baumannii* un patógeno emergente. Reporte de casos", a través de siete casos clínicos los autores resaltan la gran relevancia clínica en infecciones intrahospitalarias del *Acinetobacter baumannii*, debido a que puede producir infección a diferentes sitios: vías urinarias, neumonía, sepsis, infección de sitio quirúrgico, entre otras, con una alta mortalidad asociada a la infección por este germen.

Por otra parte, es importante resaltar el tipo de antimicrobianos que son necesarios para su manejo, debido a la existencia en nuestro medio de cepas multiresistentes y panresistentes, lo cual incrementa el riesgo de muerte.

A. baumannii se ha convertido en las últimas décadas en una bacteria nosocomial de gran relevancia mundial, representa un importante reto clínico en el tratamiento de pacientes con esta infección; se requieren esfuerzos para la prevención y el control de infecciones, a fin de reducir la morbilidad y mortalidad por *A. baumannii*, así como la emergencia de resistencia antimicrobiana.

Referencias

1. Antunes L, Visca P, Towne K. "Acinetobacter baumannii: evolution of a global pathogen". *Pathogens and Disease* 2014;71: 292-301.
2. Latibeaudiere R, Rosa R, Laowansiri P, Arheart K, Namias N, Munoz-Price M. "Surveillance Cultures Growing Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Predict the Development of Clinical Infections: A Retrospective Cohort Study". *CID*. 2015;60:415-22.
3. Spellberg B, Bonomo RA. "The deadly impact of extreme drug resistance in *Acinetobacter baumannii*". *Crit Care Med* 2014; 42:1289-91.
4. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. "Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections". *N Engl J Med* 2014; 370: 1198-208.
5. Centers for Disease Control and Prevention. "Antibiotic resistance threats in the United States, 2013". Disponible en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>. Consultado el 1° de febrero de 2014.
6. Saranathan R, Sudhakar P, Karthika R, Kumar S, Shashikala P, Kanungo R, Prashanth K. "Multiple drug resistant carbapenemases producing *Acinetobacter baumannii* isolates harbours multiple R-plasmids". *Indian J Med Res* 2014; 140:262-270.
7. Torres H, Vázquez G, Yagüe G, Gómez G. "Acinetobacter baumannii multiresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas". *Rev Esp Quimioter* 2010;23(1):12-19.

Chávez, Mónica *
Sánchez, Carlos**
Dorado, Jorge Leonardo***

Prevalencia de bacilos gramnegativos resistentes a los antibióticos en un hospital de Colombia

Prevalence of Gram Negative Bacilli resistant to antibiotics in a Colombian hospital

Fecha de aceptación: noviembre 2014

Resumen

Las enterobacterias y las bacterias no fermentadoras como *Pseudomonas aeruginosa* prevalecen por su resistencia a los antibióticos en hospitales del mundo. En este estudio, se caracterizó fenotípicamente bacterias gramnegativas aisladas de infecciones reportadas en un hospital de mediana complejidad.

MATERIALES Y MÉTODO. Se estudiaron 1 365 registros de pacientes que durante el año 2012 fueron reportados con infecciones por bacterias entéricas gramnegativas en los diferentes servicios del hospital.

RESULTADOS. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *P. aeruginosa* fueron las bacterias más frecuentes en el hospital, especialmente en la unidad de cuidados intensivos (UCI) ($p < 0.05$). El tracto urinario constituye la principal fuente de aislados de estas bacterias y con el mayor número de reportes (39.3 %, $p < 0.05$). Algunos aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* presentaron resistencia mediada por β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y en los aislados de *P. aeruginosa* un fenotipo sugerente de β -lactamasas tipo AmpC. Se determinó también resistencia a aminoglucósidos y antibióticos inhibidores del ADN entre los aislados, probablemente por el uso indiscriminado de estos antibióticos y con el incremento de la producción de BLEE.

CONCLUSIÓN. El estudio demostró una mayor frecuencia de aislados de *K. pneumoniae* con BLEE en infecciones de tracto respiratorio inferior (45 %; OR = 1.585; $p = 1.1921$) y la presencia de aislados de *P. aeruginosa* con resistencia mediada por BLEE, representó un mayor riesgo en infecciones urinarias (90.9 %; OR = 4.667; $p = 0.0295$).

Palabras clave: Prueba de sensibilidad microbiana, β -lactamasas, bacilos gramnegativos, Colombia, resistencia bacteriana.

Abstract

Enterobacteriaceae and non-fermenting bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* predominate for their resistance to antibiotics in hospitals worldwide. In this study, gram-negative bacteria isolated from a hospital of medium complexity were characterized phenotypically.

MATERIALS AND METHODS. 1 365 data were taken from patients with gram-negative bacilli infections reported during 2012 in the different rooms of the hospital.

RESULTS. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *P. aeruginosa* were the most common bacteria in the hospital, especially in the intensive care unit (ICU) ($p < 0.05$). The urinary tract is the main source of isolates of these bacteria and the increasing number of reports (39.3%, $p < 0.05$). Some isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae* were β -lactamase-mediated extended spectrum (ESBL) resistant and *P. aeruginosa* isolates with suggestive phenotype AmpC β -lactamase. Bacterial resistance to aminoglycoside and inhibitors of DNA synthesis antibiotics was determined, probably due to indiscriminate use of these antibiotics and the increased production of ESBL.

CONCLUSION. The study showed a higher frequency of isolates of *K. pneumoniae* with ESBL in lower respiratory tract infections (45%; OR = 1,585; $p = 1, 1921$) and the presence of *P. aeruginosa* isolates with ESBL-mediated resistance, accounted for an increased risk for urinary tract infections (90,9%; OR = 4,667; $p = 0,0295$).

Keywords: microbial sensitivity test, β -lactamases, gram-negative bacilli, Colombia, bacterial resistance.

*Profesor. Facultad de Salud. Universidad Santiago de Cali, Colombia. Grupo de Investigación GEFIME. Colombia.

**Médico. Facultad de Salud. Universidad Santiago de Cali. Profesor. Facultad de ciencias de la Salud. Universidad Libre. Colombia

***Médico. Facultad de Salud. Universidad Santiago de Cali, Colombia

Correspondencia:

Mónica Chávez Vivas

Calle 5 # 62-00 Barrio Pampalinda, Cali-Colombia

Tel: (+57 2) 518 3000, ext. 166

Dirección electrónica: monichavez@gmail.com

Introducción

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos es un importante problema de salud pública que afecta a la mayoría de los hospitales de Latinoamérica.^{1,2} El impacto ambiental que se genera por la resistencia se hace cada vez más evidente, en especial en la calidad de vida en áreas urbanas.³

Los principales problemas de resistencia que se reportan en diversos hospitales son a causa de las bacterias gramnegativas como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *E. coli* y *K. pneumoniae* que portan β -lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) como principal determinante de resistencia.⁴⁻⁷

En el año 2002, Villegas y colaboradores encontraron por primera vez en los aislados intrahospitalarios de *E. coli* y *Klebsiella sp* de Colombia presencia de BLEE con el fenotipo cefalosporinasa (CTX-M-12).⁸ Posteriormente se aislaron en Bogotá cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE del tipo CTX-M-12.⁹ En esta bacteria, la resistencia a cefalosporinas de tercera generación se ha incrementado significativamente en los últimos años; sin embargo, existe poco conocimiento de los factores que han favorecido este fenómeno.

La resistencia en las bacterias entéricas gramnegativas no se limita a los antibióticos β -lactámicos, los aislados bacterianos actuales que producen BLEE, presentan resistencia simultánea a gentamicina, amikacina y cloranfenicol.¹⁰ En este sentido, las quinolonas que se emplean como opción terapéutica para tratar infecciones causadas por *K. pneumoniae* productoras de BLEE han disminuido su efectividad a causa de la resistencia.¹¹

En las bacterias no fermentadoras como *P. aeruginosa* el mecanismo más común se da por la producción de carbapenemasas. En Colombia, en el año 2003 se identificó la primera metalo- β -lactamasa VIM-2¹² y en el 2008, la VIM-8.¹³ Se desconoce si existe una movilidad de clones de *P. aeruginosa* multirresistente productora de BLEE entre los diferentes servicios de los hospitales de Colombia.

Los estudios epidemiológicos realizados en hospitales de diversas regiones del país necesitan ser ampliados con los datos en otros hospitales aún no reportados, como es el caso del hospital en el que se elaboró este estudio. En este sentido, se estableció la prevalencia de las bacterias entéricas gramnegativas aisladas de infecciones reportadas en el hospital. Los resultados de este estudio son un aporte al conocimiento de la dinámica de la resistencia bacteriana a los antibióticos que contribuirán a la vigilancia y prevención de las infecciones intrahospitalarias y en la comunidad.

Material y método

Se realizó un estudio de corte transversal realizado desde enero a diciembre de 2012.

El estudio se basó en datos de la historia clínica a partir del análisis de muestra clínicas de pacientes hospitalizados y ambulatorios enviadas al laboratorio clínico del hospital San Juan de Dios de la ciudad de Cali, considerado de mediana complejidad. La recolección incluyó 1 365 datos de pacientes (694 fueron mujeres y 671 correspondieron a hombres) manejados con estricta confidencialidad.

Para el estudio, se consideró una infección asociada a la atención en salud, cuando se manifestó en un rango posterior de 48 a 72 horas de haber ingresado el paciente al hospital (pacientes hospitalizados) y una infección comunitaria con una manifestación más temprana (las muestras tomadas en el servicio de consulta externa y urgencias).

Las muestras clínicas de las que se obtuvieron los aislados bacterianos fueron a partir de infecciones urinarias, del tracto respiratorio inferior, tejido blando, bacteriemias, punta de catéter, apendicetomía, herida quirúrgica y líquido peritoneal.

Los aislados de las bacterias entéricas gramnegativas se obtuvieron a partir de cultivo en agar Mc Conkey (Oxoid Ltd., Hampshire, United Kingdom) durante 24 horas a 37 °C.

La identificación de los microorganismos se realizó en el laboratorio clínico del hospital por métodos convencionales y la pruebas bioquímicas para la identificación de la especie se realizó utilizando el sistema automatizado MicroScan (Rochem Biocare, Inc.), el cual se basa en el uso de tarjetas de identificación con 30 diferentes pruebas bioquímicas.

Para la evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana, se empleó el método de difusión del disco sobre placas con agar Müller Hilton (Oxoid Ltd., Hampshire, United Kingdom). Los sensibilizadores empleados fueron de la casa comercial OXOID con los siguientes antibióticos: ampicilina (AMP, 10 μ g), amoxicilina (AMX, 10 μ g), cefazolina (CFZ, 30 μ g), cefaloridina (CEF, 30 μ g), cefradina (CFR, 30 μ g), cefuroxima (CXM, 30 μ g), cefalotina (CEP, 30 μ g), cefotaxima (CTX, 30 μ g), ceftazidima (CAZ, 30 μ g), cefepima (FEP, 30 μ g), ceftriaxona (CRO, 30 μ g), ampicilina/sulbactam (SAM, 10 μ g/10 μ g), piperacilina/tazobactam (TZP, 10 μ g/30 μ g), aztreonam (ATM, 30 μ g), imipenem (IMP, 10 μ g), meropenem (MEM, 10 μ g), gentamicina (GEN, 10 μ g), trimetoprim/sulfametoxazol (SXT, 25 μ g), ciprofloxacina (CIP, 5 μ g), norfloxacina (NOR, 10 μ g), nitrofurantoina (NIT, 300 μ g).

Las bacterias fueron consideradas resistentes de acuerdo con los valores de corte de susceptibilidad a los antibióticos según las norma M100-S20 2010 del Instituto de Estándares para el Laboratorio Clínico de los Estados Unidos (CLSI)¹⁴ y se reportaron en las categorías de interpretación de acuerdo con los datos obtenidos *in vitro*.

La unidad de análisis fue el aislado bacteriano obtenido de la muestra clínica, del cual se registró las características microbiológicas y la susceptibilidad a los antibióticos. Los valores de las variables cuantitativas del estudio (tipo de muestra, fecha de recolección de la muestra, patología, género del paciente, especie del aislado bacteriano y resultado del antibiograma) fueron expresados como porcentaje relativo de la población.

En variable de susceptibilidad se determinó el grado de sensibilidad o resistencia a cada antibiótico evaluado, y fue categorizada en diferentes grados así: resistencia (1), y sensibilidad (2), de acuerdo con los estándares para cada antibiótico establecidos para bacterias gramnegativas de la familia *Enterobacteriaceae* y no fermentadoras. Todos los aislamientos en la zona intermedia fueron incluidos en el

grupo de resistentes. El punto de corte para la sensibilidad de ceftazidima fue 8 µg/ml y para resistencia de 32 µg/ml, y para cefotaxima, de 8 µg/ml y 64 µg/ml, respectivamente. Se construyó una base de datos con las variables de interés, empleando el programa Excel™.

La significancia en las diferencias de la frecuencia de las bacterias fue determinada por análisis estadístico, empleando la prueba de chi-cuadrada y la significancia estadística fue asignada para valores de $p < 0.05$, considerando un nivel de confianza del 95 % (alfa) y un error (beta) de 5 %. Los análisis estadísticos se realizaron empleando el paquete estadístico SPSS vs. 20.0.

Resultados

Se tamizaron un total de 638 bacterias grampositivas (46.7 %) y 718 a bacterias entéricas gramnegativas, representado estas últimas el 52.6 % de los aislados, con un valor significativo ($p = 0.0022$). El resto de microorganismos reportados correspondieron a *Candida spp.*

Un total de 708 (51.8 %) aislados fueron identificados como *E. coli*, 275 (20.1 %) aislados como *K. pneumoniae* y 144 aislados (10.5 %) como *P. aeruginosa*. La presencia de estas bacterias fue significativa entre los aislados bacterianos reportados en el hospital. Otras bacterias gramne-

gativas aisladas fueron *Proteus spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* y *A. baumannii* (cuadro 1).

Las infecciones urinarias fueron las más reportadas (68.4 %, $p < 0.05$), y los aislados de *E. coli* se aislaron en un 65.3 % de los casos, con un mayor riesgo de estar en estas infecciones (OR = 6.397; $p < 0.05$), mientras que en infecciones del tracto respiratorio fue del 13.5 % sin riesgo aparente. Sin embargo, los aislados de *K. pneumoniae* representaron mayor riesgo en infecciones del tracto respiratorio inferior (50 %; OR = 3.413; $p < 0.05$).

En el caso de los aislados de *P. aeruginosa*, aunque su presencia en infecciones urinarias fue significativa, no representó riesgo en estas infecciones (12.8 %; OR = 0.415; $p < 0.05$). En este sentido el riesgo se presentó en infecciones del tracto respiratorio inferior (27.5 %; OR = 2.103; $p < 0.05$).

Los aislados de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* en infecciones de tejidos blando y herida quirúrgica fue también significativa (datos no mostrados).

Se encontró además que el mayor número de aislados se obtuvo de infecciones intrahospitalarias, siendo la UCI el sitio con más reportes de aislados (59.3 %; OR = 6.465; $p = 0.011$). Las infecciones de origen comunitario representaron el 40.9 % de los aislados, con registros del 23.4 % en las salas de urgencias y 11.8 % en consulta externa.

Cuadro 1
Bacilos entéricos gramnegativos reportados en el hospital durante el año 2012

Bacteria	ITU	ITRI	ITB	BACT	HQX	IOT	IOJ	IVB	Total
<i>E. Coli</i>	609	27	39	1	27	1	2	2	708
<i>K. pneumoniae</i>	128	92	22	6	22	0	2	3	275
<i>P. aeruginosa</i>	64	47	14	3	12	1	2	1	144
<i>K. axytoca</i>	56	8	5	3	15	0	3	0	90
<i>Proteus spp</i>	52	1	13	0	2	0	3	0	71
<i>E. cloacae</i>	18	6	7	0	0	0	3	0	34
<i>C. freundii</i>	4	1	1	0	0	0	3	0	9
otras	3	13	5	9	0	2	2	0	34
Total	934	195	106	22	78	4	20	6	1 365

Frecuencia de bacterias aisladas en cada patología reportadas en el hospital. $P < 0.05$

ITU: infección del tracto urinario;

ITRI: infección del tracto respiratorio inferior;

ITB: infección de tejidos blando;

BACT: bacteremia;

HQX: infección herida quirúrgica;

IOT: infección del oído;

IOJ: infección del ojo;

IVB: infección de las vías biliares.

Análisis de la prueba de susceptibilidad a los antibióticos

La resistencia a los antibióticos inhibidores de la síntesis de pared celular fue la que registró el mayor número de los aislados, destacándose la resistencia a ampicilina en el 72 % de los aislados de *E. coli*, seguido por el 62.1 % en aislados de *K. pneumoniae* y 37.5 % en aislados de *P. aeruginosa*. Es importante destacar la presencia de aislados con resistencia a la combinación de β -lactámicos e inhibidores de β -lactamasas como SAM en un 44 % de aislados de *E. coli*, 24.2 % de *K. pneumoniae* y 9.4 % en aislados de *P. aeruginosa*. La resistencia registrada a TZP fue de 19 %, 16.6 % y 28.1 % en los aislados de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, respectivamente. En el caso de la resistencia a cefalosporinas, el mayor número de aislados con resistencia se registró para la cefalosporina de primera generación, cefalotina en el 19.7 % de los aislados de *K. pneumoniae*, seguida por el 17 % de los aislados de *E. coli*, y el 9.4 % de los aislados de *P. aeruginosa*. La resistencia a la cefalosporina de tercera generación representada por ceftazidima se registró en el 31.3 % de los aislados de *P. aeruginosa*, seguido por el 15 % de los aislados de *E. coli* y el 13.6 % de los aislados de *K. pneumoniae*. El 43.8 % de los aislados de *P. aeruginosa* presentaron resistencia al aztreonam. Cerca del 6 % de los aislados de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* presentaron resistencia a cefotaxima, y el 7 %, 9.1 % y 12.5 % de los aislados de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, respectivamente presentaron resistencia a cefepime.

Mediante los resultados del antibiograma, se logró establecer en este estudio que la resistencia simultánea a penicilina (amoxicilina y ampicilina) y a cualquiera de las cefalosporinas de primera generación (cefazolina, cefaloridina, cefalotina o cefradina) con sensibilidad al resto de antibióticos β -lactámicos sugiere la presencia fenotípica de β -lactamasas de amplio espectro (BLEA) en el 43 % de los aislados de *E. coli*, 33.3 % de los aislados de *K. pneumoniae* y el 15.6 % en los aislados de *P. aeruginosa*. Los aislados de *K. pneumoniae* con BLEA fueron más frecuentes en infecciones de tracto respiratorio inferior (45 %; OR = 1.585; $p = 1 < .1921$), al igual que *P. aeruginosa*. (25 %; OR = 5.333; $p = 0.126$).

Las enzimas BLEE entre los aislados se determinaron por la resistencia simultánea observada a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, pero con sensibilidad a la combinación de antibióticos β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas (TZP y SAM) en el 13 % de los aislados de *E. coli*, 16.7 % de *K. pneumoniae* y en el 28.1 % de los aislados de *P. aeruginosa*. La resistencia mediada por BLEE se determinó con más frecuencia en los aislados de *P. aeruginosa* presentes en infecciones urinarias en forma significativa (90.9 %; OR = 4.667; $p = 0.0295$).

La resistencia mediada por BLEE tipo CTX (aislados con resistencia a cefotaxima) se detectó en cerca del 6 % de los aislados de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.

La presencia de β -lactamasas tipo C (AmpC) que confiere resistencia simultánea a carbapenémicos (imipenem y meropenem), aztreonam y a la combinación de β -lactámicos/inhibidores de β -lactamasas se detectó en el 35 % de los aislados de *E. coli*, 19.7 % de los aislados de *K. pneumoniae* y en el 46.9 % de los aislados de *P. aeruginosa*.

Discusión

En este estudio se estableció el predominio de bacterias entéricas gramnegativas aisladas de muestras de pacientes hospitalizados como de aquellos atendidos a través de la consulta externa hospitalaria, siendo *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* las bacterias más frecuentes. Sin embargo, *E. coli* se destacó entre los aislados obtenidos en las infecciones reportadas en los diferentes servicios hospitalarios.

Como puede apreciarse en el cuadro 2, la mayoría de las cepas estudiadas provenían de infecciones del tracto urinario, y *E. coli* se destacó como principal agente causal en estos casos; mientras que *K. pneumoniae* predominó como agente causal de las infecciones del tracto respiratorio inferior, en concordancia con los más recientes informes.^{5, 7, 15, 16} Datos similares se obtuvieron en el estudio EPINE, los gérmenes con mayor prevalencia en los hospitales españoles en el año 2008 fueron *E. coli* con 16.6 % del total de aislamientos y *P. aeruginosa* con 11.8 %, entre otros.¹⁷

En un estudio realizado en hospitales de tercer nivel de la ciudad de México, fue notoria la predominante resistencia de gramnegativos representados por *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, con resistencia a amikacina, gentamicina, ciprofloxacina y ceftazidima, principalmente.⁷ En este estudio, la resistencia por grupo de antibióticos, los β -lactámicos y las cefalosporinas presentó el mayor número de cepas resistentes, seguidas de los aminoglucósidos y las quinolonas, datos que compartimos en nuestro estudio.

La misma tendencia se observa en otros hospitales de Colombia, como por ejemplo el estudio realizado por Pérez y colaboradores¹⁶ con aislados obtenidos de orina, recolectados durante el año 2005 al 2009 en los que se identificaron bacterias gramnegativas como las más prevalentes con un 77.6 %, siendo *E. coli* la más representativa con un 41.8 % y 65.1 %.

Entre los servicios hospitalarios evaluados en este estudio, la UCI es el sitio donde más se registran casos de infecciones causadas por patógenos resistentes (39.3 %). Los reportes de pequeños brotes son siempre frecuentes en ambientes particulares como la UCI,¹⁸ las unidades de hemato-oncología¹⁹ y urología.²⁰

Basado en los resultados en la evaluación de la prueba de susceptibilidad de los antibióticos, se observa que la resistencia a las penicilinas como la ampicilina y a cualquiera de las cefalosporinas de primera generación evaluadas (cefazolina, cefalotina, cefradina y cefuroxima) en aislados de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, es sugerente de la presencia de BLEA. En hospitales de Europa²¹ y Sudamérica¹ aún sigue siendo frecuente la aparición de pequeños brotes hospitalarios de organismos productores TEM y SHV a menudo debido a clones individuales.

La resistencia mediada por BLEE, así como a los carbapenémicos se reporta en el país desde el año 1997.²² La prevalencia máxima de perfil BLEE reportada a nivel nacional está en 22 % para *E. coli*, y 26 % para *K. pneumoniae* y para los carbapenémicos está en 28 % para *P. aeruginosa*.

Cuadro 2
Resultado de la prueba de susceptibilidad a los antibióticos en aislados de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* en infecciones reportadas en el hospital

Antibiótico	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	n	%	n	%	n	%
AMP (o AMX)	601	84.9	229	83.3	54	43.8
SAM	311	43.9	66	24.2	14	9.7
TZP	134	18.9	47	16.6	40	28.1
CFZ	120	16.9	55	19.7	14	9.7
CEF	43	6.1	17	6.2	5	3.4
CEP	99	14	21	7.6	5	3.4
CFR	92	13	22	7.6	5	3.4
CXM	57	8.1	21	7.6	9	6.3
CAZ	106	15	39	13.6	45	31.3
CTX	42	5.9	17	6.2	9	6.3
CRO	57	8	17	6.2	14	9.7
FEP	50	7	25	9.1	18	12.5
ATM	50	7	33	12.1	63	43.8
IMP	21	3	17	6.2	5	3.4
MEM	21	3	17	6.2	5	3.4
SXT	311	43.9	74	26.9	40	28.1
CIP	255	36	50	18.2	36	25
NOR	106	15	21	.6	9	6.3
NIT	85	12	42	15.3	9	6.3
GEN	156	22	46	16.7	18	12.5

La mayoría de los aislados de *E. coli* y *K. Pneumoniae* presentaron resistencia a las penicilinas (AMP o AMX), a la combinación con inhibidores de β -lactamasas y SXT. Los aislados de *P. aeruginosa* presentaron resistencia principalmente al antibiótico monobatámico, aztreonam. AMP: ampicilina; AMX: = amoxicilina; SAM = ampicilina/sulbactam; TZP = piperacilina/tazobactam; CFZ = cefazolina; CEF: = cefaloridina = CEP: cefalotina; CFR = Cefradina; CXM = cefuroxima; CAZ = ceftazidima; CTX = cefotaxima; CRO = ceftriaxona; FEP = cefepima; ATM = aztreonam; IMP = imipenem; MEM = meropenem; SXT = trimetoprim/sulfametoxazol; CIP = ciprofloxacina; NOR = norfloxacina; NIT = nitrofurantoína; GEN = gentamicina

Entre los aislados productores de BLEE, cerca del 6 % de los de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* presentaron un perfil de resistencia a cefotaxima, este fenotipo es sugerente de la presencia de BLEE tipo CTX. Los aislados con este fenotipo deben verse con mucho cuidado, porque se caracterizan por ser multirresistentes a los antibióticos como a las combinaciones de inhibidor de β -lactámicos, quinolonas, trimetoprim, tetraciclinas, aminoglucósidos y el cloranfenicol y poseen diversos factores de patogenicidad, lo que dificulta el control de estos patógenos, como lo demostraron Pitout y colaboradores²³ en un estudio realizado con cepas de *E. coli* portadoras de BLEE tipo CTX-M.

Es importante destacar la presencia de β -lactamasas AmpC principalmente en los aislados de *P. aeruginosa* y *E. coli*. Algunos estudios encuentran que este tipo de β -lactamasa es la principal resistencia a los antibióticos β -lactámicos en bacterias gramnegativas, y su expresión se induce fácilmente por el uso de cefalosporinas de amplio espectro, como las de tercera generación.^{24, 25} Los factores de riesgo para el desarrollo de la resistencia en estas bacterias se asocian en gran medida con el uso inapropiado del antibiótico por parte del personal de salud.

En el estudio se determinó también resistencia en más del 13 % de los aislados a trimetopim/sulfametoxazol, gentamicina, norfloxacin y ciprofloxacina,. En la actualidad, se recomienda que cuando se registra resistencia a ciprofloxacina, no se debe reportar en el antibiograma otras quinolonas porque existe reacción cruzada.²⁶ Del mismo modo, la organización recomienda no reportar en el antibiograma la acción de los antibióticos ceftriaxona, cefotaxima, trimetopim/sulfametoxazol y la combinación de ampicilina/sulbactam contra *Pseudomonas sp* por su baja actividad, a pesar de la susceptibilidad registrada *in vitro* como fue el caso en este estudio.²⁷

El conocimiento de los mecanismos de resistencia bacterianos contribuye a escoger racionalmente los antibióticos, al igual que disminuye la morbi-mortalidad en los pacientes, permite definir protocolos de uso de antibióticos en cada hospital fundamental para la formulación y la evaluación de las medidas de control para evitar brotes, controlar la dispersión de los patógenos resistentes y evitar el surgimiento de cepas con un mayor grado de resistencia y patogenicidad, lo que finalmente se traduce en la disminución de los costos hospitalarios.

Referencias

1. Villegas MV, Kattan JN, Quinteros MG, et al. "Prevalence of extended-spectrum β -lactamases in South America". *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14(Suppl. 1): 154-58.
2. Navarro S, Hurtado JA, Ojeda SC, et al. "Infecciones nosocomiales: experiencia de un año en un hospital mexicano de segundo nivel". *Enf Inf Microbiol*. 2009; 29(2): 59-65.
3. Allen, HK., Donato J., Wang HH, et al. "Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments". *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8:251-59.
4. Chávez M, Salazar MC, Cabrera CE, et al. "Bacterias resistentes a los antibióticos en infecciones nosocomiales de un hospital en Colombia". *Enf Inf Microbiol*. 2012;33(1):19-25.
5. Doi Y, Park YS, Rivera JI, et al. « Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States". *Clin Infect Dis* 2013; 56:641-8.
6. Lenhard-Vidal A, Cardoso RF, Falleiros De Pádua RA. "High prevalence rate of extended-spectrum beta-lactamasas (ESBL) among Enterobacteriaceae in a small Brazilian public hospital". *Braz J Pharm Sci*. 2011; 47(4):701-7.
7. Silva J, Garza J, Reyna F, et al. "Extended-spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Causing Nosocomial Infections in Mexico. A Retrospective and Multicenter Study". *Arch Med Res*. 2011; 42(2) :156-62.
8. Villegas M, Correa A, Perez F, et al. "CTX-M-12 β -Lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolate in Colombia". *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(2):629-63.
9. Mantilla JR, Valenzuela EM, Gil CA, et al. "Caracterización molecular de *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) del tipo CTM-X-12". *Infectio*. 2004; 8(2): 143.
10. Hawkey PM, Jones AM. "The changing epidemiology of resistance". *J. Antimicrob. Chemother*. 2009; 64(Suppl. 1):i3-i10.
11. Paterson DL. "Collateral damage from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy". *Clin Infect Dis*. 2004; 38:S341-5.
12. Martínez P. "Aislamientos de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* productores de metalo- β -lactamasas en un hospital de Colombia: Prevalencia y características fenotípicas asociadas con la resistencia a carbapenemes". *Infectio*. 2004; 8(2): 127.
13. Crespo M, Woodford N, Sinclair A, et al. "Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo- β -lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia". *J Clin Microbiol*. 2004; 42:5094-101.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-third Informational Supplement*. 2013; M100-S23. CLSI, Wayne, PA, USA.
15. Pitout JD, Laupland KB. "Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public health concern". *Lancet Infect Dis*. 2008; 8:159-66.
16. Pérez N, Pavas N, Rodríguez EI. "Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana". *Infectio*. 2011; 15(3): 147-54.
17. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. "Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles". *Informe EPINE 2008*. [Internet] [Consulta 3 de julio de 2009]. Disponible en: http://www.sempsph.com/sempsph/index.php?option=com_content&view=article&id=267:epine-2009&catid=1:general&Itemid=10.
18. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, et al. "Risk factors associated with extended-spectrum β -lactamase

- producing organisms in a tertiary care hospital". *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 139-45.
19. Ariffin H, Navaratnam P, Mohamed M *et al*. "Ceftazidime resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in children with febrile neutropenia". *Int J Infect Dis*. 2000; 4: 21-25.
20. Arjona J E, Del Mar LPM, Concepcion A. "Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*". *Urology* 2006; 68: 1159-74.
21. Canton R, Novais A, Valverde A, *et al*, "Prevalence and spread of extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe". *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 1): 144-53.
22. Cortes JA, Espinosa C, Castillo JS, *et al*. "Revisión sistemática de la resistencia en bacilos gramnegativos hospitalarios en Colombia". *Infectio*. 2008;12:1
23. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, *et al*. "Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community". *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56: 52-9.
24. Barlow M, Hall BG. "Experimental prediction of the evolution of cefepime resistance from the CMY-2 AmpC β -lactamase". *Genetics*. 2003; 164:23-9.
25. Ahmed AM, Shimamoto T. "Emergence of a cefepime- and ceftazidime-resistant *Citrobacter freundii* clinical isolate harbouring a novel chromosomally encoded AmpC β -lactamase, CMY-37". *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32:256-61.
26. Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, *et al*. "Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival". *Clin Infect Dis*. 2005;41:1709-16.
27. Piccoli L, Guerrini M, Felici A, *et al*. « *In vitro* and *in vivo* synergy of levofloxacin or amikacin both in combination with ceftazidime against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* ". *J Chemother*. 2005;17:355-60.

García Acosta, Jesús*,**
Aguilar García, Cesar Raúl*,**

***Acinetobacter Baumannii* un patógeno emergente: reporte de casos**

Acinetobacter Baumannii an emerging
pathogen. Case report

Fecha de aceptación: noviembre 2014

Resumen

El género conocido como *Acinetobacter* ha experimentado una significativa modificación taxonómica en los últimos 30 años. Su más importante representante *Acinetobacter baumannii* se ha convertido en uno de los patógenos más problemáticos para las instituciones de salud a nivel mundial. En los últimos 15 años ha tenido un importante significado clínico dada su capacidad de producir resistencia a los antibióticos actuales. Se presenta una serie de casos clínicos en donde se aisló *Acinetobacter baumannii*, en infección de tejidos blandos, neumonía y empiema en un hospital general.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*, neumonía, infección de tejidos blandos.

Abstract

The taxonomy of *Acinetobacter* genus has undergone significant change in recent 30 years. The representative specie *Acinetobacter baumannii* has become one of the most problematic pathogen in health institutions worldwide. In the past 15 years has had a major clinical significance because of its ability to produce resistance to current antibiotics. A series of clinical cases of *Acinetobacter baumannii* isolated from soft tissue infection, pneumonia and empyema in a general hospital is presented.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, pneumonia, soft tissue infection

Introducción

Acinetobacter baumannii ha emergido como un patógeno humano importante y problemático ya que es causante de varios tipos de infecciones: neumonía, meningitis, infecciones del tracto urinario, peritonitis, de la piel y tejidos blandos.¹ Se considera un patógeno nosocomial y de las unidades de cuidados intensivos en particular. En España, el estudio GEIH-Ab 2001, hecho por el Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria, de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, realizado en 28 hospitales en el año 2000, reportó que se aisló en 89 % de los casos, con una prevalencia de 1.19 casos de colonización/infección por cada 1 000 estancias.²⁻⁶ En Latinoamérica representó el 5.3 % de todos los aislados de bacteriemias nosocomiales, séptima causa de infecciones

urinarias asociadas a catéter urinario (4.4 %) en 2003 en Chile. En la ciudad de México un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, realizado en HGZ 32, IMSS, de 2010-2011, identificó 15 casos en un brote, siendo el 100 % infección de vías respiratorias bajas.⁷

La tasa de mortalidad por bacteremia es 52 % y por neumonía de 23 a 73 %. Son factores de riesgo: sepsis, apoyo mecánico ventilatorio, uso de antibióticos de amplio espectro, estancia en UCI, inmunodepresión y procedimientos invasivos. El tratamiento antimicrobiano se dificulta porque desarrolla resistencia a los antimicrobianos y al medio ambiente inanimado en forma frecuente.^{8,9}

De acuerdo con su perfil de susceptibilidad a los antibióticos, las bacterias se pueden definir como multi-

*Hospital General de Texcoco Bicentenario "Guadalupe Victoria" del Instituto de Salud del Estado de México. ISEM

**Hospital General de Zona 197 Instituto Mexicano del Seguro Social. IMSS

Correspondencia: Dr. Jesús García Acosta

Jefatura de Medicina Interna. H. Gral. Texcoco "Guadalupe Victoria". Calle Francisco Sarabia S/N Col. San Juanito, Texcoco de Mora, Estado de México.

Dirección electrónica: dr_jg_acosta@yahoo.com.mx
miymc2010@hotmail.com

resistentes aquellas que preservan susceptibilidad a carbapenémicos, amikacina, sulbactam y minociclina; y pan-resistentes a las cepas que son resistentes a carbapenémicos y que regularmente solo son susceptibles a polimixinas como colistin, aunque también hay reportes de resistencia a este fármaco. El primer brote de multiresistencia fue una serie de 59 pacientes en NY, EEUU, en septiembre de 1991. Hsueh y col. reportaron en 2002 una serie de 79 pacientes con panresistencia.^{10,7,3.}

- **Caso 1.** Hombre de 48 años, diabetes mellitus tipo 2 de 10 años de diagnóstico, insuficiencia hepática por alcoholismo, úlcera de fondo gástrico y hemorragia de varices esofágicas. Ingresa al hospital por síndrome hiperglucémico hiperosmolar precipitado por síndrome de Fournier, requirió lavado quirúrgico, reportándose *Acinetobacter baumannii* panresistente en herida quirúrgica. Curso con anasarca, ascitis, choque séptico que requirió soporte vasopresor. Exámenes de laboratorio iniciales: pH 7.45, pO₂ 76, pCO₂ 33, HCO₃ 22.9, Sat. 96 %, glucosa 935, BUN 38, urea 81, creatinina 1.9, colesterol 98, triglicéridos 187, magnesio 1.7, sodio 123, potasio 5.1, cloro 89, leucocitos 9.9, neutrófilos 8.8 (89 %), hemoglobina 10.7, hematocrito 31, VCM 91, CHCM 33, plaquetas 65 000. El paciente falleció por choque séptico.
- **Caso 2.** Hombre de 38 años con historial de tabaquismo desde los 23 años. Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de 20 años de diagnóstico, hipertensión arterial sistémica (HAS) de 3 años de diagnóstico, amputación supracondilea de miembro pélvico derecho por pie diabético Wagner V. Ingresa al hospital por cuadro de 20 días con dolor en hemitórax izquierdo, aumento de volumen de hombro ipsilateral, disnea, tos seca, progresando a insuficiencia respiratoria, identificándose clínica y radiográficamente derrame pleural. Exámenes de laboratorio iniciales: gasometría pH 7.48, pCO₂ 30, pO₂ 31, HCO₃ 22.3, Sat 66 %. glucosa 460, BUN 51, urea 109, creatinina 1.9, AST 41, ALT 78, FA 290, sodio 122, potasio 3.8, cloro 85, leucocitos 21.1, neutrófilos 18 (86 %), Hb 10.5, VCM 83, CHCM 31, plaquetas 569. Se realizó toracentesis confirmando empiema y requiriendo colocación de sonda endopleural y sello de agua, con drenaje de material purulento durante 18 días, logrando expansión pulmonar adecuada sin necesidad de decorticación. Se utilizó carbapenémico y amikacina con buena respuesta terapéutica. Se aisló *A. baumannii* en punta de sonda endopleural y secreción purulenta. Se corrigió el desequilibrio hidroelectrolítico, la deshidratación y la falla renal aguda. Egreso estable.
- **Caso 3.** Mujer de 75 años con historial de EPOC secundario a exposición a humos de biomasa, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial por 30 años, DM2 de 3 años de diagnóstico. Ingresó por fiebre, disnea, tos, sibilancias, acudiendo a facultativo y recibiendo clindamicina con fallo terapéutico y posteriormente se corroboró clínica y radiográficamente

neumonía adquirida en la comunidad, requiriendo apoyo mecánico ventilatorio por insuficiencia respiratoria, siendo prolongado y necesitando traqueotomía, con intentos de progresión y extubación fallidos. Se aisló *A. baumannii* panresistente, así como *Stenotrophomonas maltophilia* multiresistente, solo sensible a ceftazidima, ciprofloxacino, tobramicina. Se usó en forma empírica meropenem, fluconazol, ciprofloxacino. Desarrolló choque séptico hasta su fallecimiento. Exámenes de laboratorio iniciales: LE 4.7, NE 62 %, Hb 9.4, VCM 100, CHCM 30, plaquetas 176 000, glucosa 184, BUN 78, creatinina 2.4, albumina 1.2, PT 3.4, BT 2, BD 1.5, BI 1.5, AST 41, ALT 25, DHL 346, amilasa 112, lipasa 918, magnesio 2.1, sodio 142, potasio 3.8, cloro 104, gasometría pH 7.46, pCO₂ 27, pO₂ 121, HCO₃ 19, Sat 99 %

- **Caso 4.** Mujer de 58 años de edad, DM2 de 4 años de evolución, HAS de 15 años en tratamiento. Inicia su padecimiento con delirio, fiebre no cuantificada, tos, disnea, vomito en tres ocasiones de contenido gástrico, astenia, adinamia, mal estado general. Ya en el hospital se recibe hipotensa, taquicárdica, taquipnéica, febril, desaturando, radiográficamente con neumonía patrón intersticial y por laboratorio: hipoxemia, hiperglucemia (511 mg/dl) concluyéndose choque séptico secundario a neumonía atípica sospechosa de influenza, requiriendo ventilación mecánica con sedación, uso de aminos vasoactivas, inician levofloxacino, ceftriaxona, y oseltamivir 75 mg por sospecha de influenza. Durante su estancia mantuvo altos requerimientos en parámetros ventilatorios persistiendo con hipoxemia. Empíricamente se manejó amikacina, meropenem, clindamicina. Se aisló *A. baumannii* panresistente. Falleció por choque séptico. Laboratorios al ingreso: glucosa 144, BUN 71, urea 152, creatinina 1.6, CT 89, albumina 2.9, sodio 149, potasio 3.3, cloro 115, LE 4.5, Hb 14, plaquetas 191 000.
- **Caso 5.** Hombre de 43 años, ingresó por cuadro de 7 días con tos, disnea, fiebre; estuvo 21 días en la UCI por neumonía atípica confirmada influenza H1N1, con SIRPA, daño pulmonar severo requiriendo apoyo ventilatorio prolongado y necesidad de traqueostomía. Se reportó *A. baumannii* panresistente. Se egresó vivo, dependiente de oxígeno. Laboratorio de inicio: LE 12.800, PMN 82 %, Hb 11, glucosa 100, sodio 131.
- **Caso 6.** Hombre de 50 años, trabajando cae de una construcción, sufriendo politraumatismo, con estallamiento de C3 causando cuadriplejía, requiriendo apoyo mecánico ventilatorio prolongado y traqueostomía. Recibió empíricamente ceftriaxona, clindamicina. Al ser reportado *A. baumannii* y *E. coli* panresistente en cultivo de secreción bronquial, se decidió usar kanamicina y cloranfenicol, fármacos no contemplados en los antibiogramas, pero evolucionó tórpida y falleció por choque séptico. Estudios iniciales: TAC de cráneo: neurocisticercosis fase quística a nivel occipital, fractura conminuta C3, hernias de disco L1-2, L2-3, L3-4. BH con LE

10.1, NE 9 (89 %), LI .6 (5.6 %), MO .4 (4 %), Hb 16, Ht 45 %, VCM 91, CHCM 35.9, plaquetas 223, glucosa 140, BUN 13, urea 28, creatinina .9, AU 6.6, CT 270, TGC 133, calcio 9.5, P 2.3, sodio 135, potasio 3.2, cloro 101, pH 7.37, pCO₂ 29, pO₂ 65, HCO₃ 19, Sat 52 %.

- Caso 7. Hombre de 54 años, portador de DM2 de 6 años, HAS 2 años, ERC y al menos 6 meses pre internamiento ya se le había planteado necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal, tratamiento que rechazó. Ingresó por síndrome urémico y anasarca, requiriendo apoyo mecánico ventilatorio y hemodiálisis de rescate, su evolución fue tórpida, con varios eventos de paro cardiorrespiratorio y necesidad de RCP, incluso el primer evento fue al colocarle un catéter Mahurkar. Se aisló *A. baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* panresistente. Recibió empíricamente pre cultivo carbapenémicos, aminoglucósido, cefalosporinas de 3a y 4a generación y quinolonas, cursando con falla terapéutica. Falleció por choque séptico.

Discusión

El género *Acinetobacter* sp. se caracteriza por ser cocobacilos gramnegativos, oxidasa negativos, no fermentadores, no esporulados y aerobios estrictos. Estos microorganismos se encuentran dispersos en la naturaleza, agua y suelo. En pacientes sanos se ha aislado de la piel y faringe, raro en vagina y recto. El género se clasificaba antiguamente bajo diferentes nombres: *Bacterium anitratum*, *Herellea vagincola*, *Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, *B5w*, *Moraxella glucidolytica*, *Moraxella lwoffii*. En 1954 Brisou y Prevot identificaron el género como *Acinetobacter* con 2 especies: *A. calcoaceticus* y *A. lwoffii*. Posteriormente se identificaron 19 especies, destacando 7: *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. haemolyticus*, *A. junni*, *A. johnsonii*, *A. lwoffii* y *A. radioresistens*. Hay una estrecha relación entre el genoma de *A. calcoaceticus* y *A. baumannii* y a veces se les menciona como complejo calcoaceticus-baumannii, o se reportan como *calcoaceticus* subespecie *anitratum*. En medio hospitalario se ha aislado de humidificadores, equipos de ventilación, piel de personal de salud (hasta 31 %), colchones y cojines.¹⁰⁻¹⁴ Su sobrevivencia en superficies secas es mayor a 7 días para *A. lwoffii* y 25 para *A. baumannii*. Comparativamente otros gramnegativos viven menos, por ejemplo *E. coli* y *P. aeruginosa* 24 h y *S. aureus* 7 días. La persistencia de *A. baumannii* en el medio ambiente explica su patogenicidad. Los brotes nosocomiales se asocian a contaminación de equipos, colchones, cojines, humidificadores y el uso irracional de antibióticos.^{11-18,3,5}

Se han identificado los siguientes mecanismos de resistencia: alteraciones de proteínas ligadoras de penicilina (PBP), disminución de permeabilidad de la membrana externa, mutaciones de los sitios blanco e inactivación por enzimas modificantes. El transporte a través de la membrana externa está mediado por porinas que producen canales llenos de agua por difusión de moléculas hidrofílicas (aquí actúan los beta lactámicos y carbapenémicos).^{19,11,13}

Figura 1
Acinetobacter baumannii



Se ha sugerido que la expresión reducida o mutación de porinas estarían asociadas a la resistencia a carbapenémicos. Se sabe que la membrana externa de *A. baumannii* es menos permeable que la de *E. coli*. El coeficiente de permeabilidad a las cefalosporinas es 2 a 7 veces menor que el de *P. aeruginosa* para los beta lactámicos, por lo que se piensa que una causa de su resistencia es el número disminuido de porinas y/o poros pequeños. Los mecanismos de resistencia a betalactamasas involucran producción de beta lactamasas cromosomales o plasmidales, alteraciones de las PBP y baja permeabilidad de beta lactámicos de la membrana externa. Las beta lactamasas se dividen en 3 clases (de Amber), A: penicilinasas, B: metaloenzimas y C: oxacilinasas. Todas son hidrolíticas. Hay otros mecanismos de resistencia para enterobacterias, como las beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) que rara vez se asocian a *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* sp. Los microorganismos poseedores de BLEE son inhibidos por el ácido clavulánico y son resistentes a oximino beta lactámicos (cefotaxima, ceftriaxona, cefpodoxima, cef-tazidima).^{20,16,13,11}. Destacan las beta lactamasas clase B que son enzimas dependientes de zinc cuya actividad es inhibida por EDTA, pero no por los carbapenémicos o inhibidores de beta lactamasas como el ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam. Estas metaloenzimas constituyen un mecanismo de resistencia adquirida de localización cromosomal o plasmidial. También las oxacilinasas, beta lactamasas de clase D, están en *Acinetobacter*. Existen subtipos con diferentes patrones de hidrólisis, pero las oxacilinasas hidrolizan débilmente a carbapenémicos y no a cefalosporinas de espectro extendido ni aztreonam. Su acción hidrolítica es inhibida por el ácido clavulánico". La resistencia de *A. baumannii* a aminoglucósidos esta mediada por 3 mecanismos: 1) alteración del sitio de acción ribosomal; 2) reducción de la captura; y 3) modificación enzimática del antimicrobiano (el más común). Estas enzimas como o-fosfotransferasas, o-nucleotidiltransferasas, N-acetiltransferasas, están mediadas por plásmidos

y trasposones que pueden jugar un rol en la resistencia. En el caso de las fluoroquinolonas los mecanismos de resistencia se relacionan con mutaciones de la ADN-girasa y topo isomerasa IV. También se han descrito bombas de eflujo e influjo. La capacidad de tornarse multirresistente a los antibióticos de amplio espectro también se ha relacionado a la facilidad con que *A. baumannii* toma fragmentos de material genético de otras bacterias y las incorpora a su cromosoma.^{7,8,5} El paciente colonizado/infectado es el reservorio principal y las manos del personal sanitario son el mecanismo de transmisión más importante. El entorno inanimado actúa como reservorio intermedio entre manos y pacientes. Ocasiona brotes epidémicos y casos aislados de colonización/infección. El paso de la colonización a la infección se produce cuando en el paciente colonizado, *A. baumannii* aprovecha la puerta que abren los procedimientos invasivos en la barrera cutánea mucosa para ocasionar infección. La ausencia o ineficacia de los sistemas de vigilancia de infección nosocomial impide el reconocimiento de brotes y su diseminación y colonización ambiental.^{21,22} El control de las infecciones puede limitarse llevando a cabo estas sencillas acciones: identificación de colonizados/infectados, aislamiento, limpieza exhaustiva, uso correcto de antimicrobianos, lavado de manos en el personal de salud. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y con frecuencia la afección es polimicrobiana. El origen más común es el tracto respiratorio, heridas quirúrgicas y catéteres intravenosos. La bacteriemia produce choque séptico en 25-30 % de los casos y tiene mortalidad de 25-34 %. Los factores de mal pronóstico son choque, coagulación intravascular diseminada y tratamiento incorrecto. La resistencia a los antibióticos limita las opciones terapéuticas especialmente en los aislados resistentes a carbapenem. La resistencia a imipenem es elevada, con concentración inhibitoria mínima (CIM90) de 128 mg/l, además hay variabilidad genética de aislados (27 clones por electroforesis en gel de campo pulsante). Otras opciones incluyen sulbactam, aminoglucósido,

polimixinas, tigeciclina, colistin.^{8,14,16} El tratamiento de elección no se ha definido. La mortalidad en hospitalizados va de 7 a 23 %. De los casos aquí presentados sobrevivieron solo dos pacientes, 5 de los pacientes tenían patologías co-mórbidas siendo la diabetes mellitus la que más destaca, además de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, EPOC e insuficiencia hepática, siendo este grupo el que mayor mortalidad presentó. *A. baumannii* fue panresistente en todos los casos, en 6 casos se aisló *Acinetobacter* del tracto respiratorio y sólo en uno en tejidos blandos.²⁰

Conclusiones

La identificación de las clonas de *A. baumannii* es un componente importante en la investigación epidemiológica de las infecciones nosocomiales. La infección y bacteriemia nosocomial de *A. baumannii* es más frecuente en las unidades de cuidados intensivos, el tracto respiratorio sigue siendo el principal sitio de origen y la sepsis la principal manifestación clínica cuando la bacteriemia es unimicrobiana. La desinfección y la antisepsia toman una gran importancia, ya que en las investigaciones *in vitro* de sensibilidad no se ha encontrado evidencia de resistencia a los antisépticos y desinfectantes.

Las infecciones por *A. baumannii* multirresistente tienen muy altas tasas de mortalidad y se producen con mayor frecuencia en pacientes gravemente enfermos en las unidades de cuidados intensivos. Las opciones terapéuticas son muy limitadas y no ha habido hasta el momento ensayos controlados para guiar decisiones terapéuticas. Los carbapenémicos y la colistina son los antibióticos de elección para las cepas multiresistentes. El papel de otros antibióticos y la terapia combinada aún siguen siendo poco claro, por lo que se debe hacer énfasis en la prevención e identificación de los factores de riesgo en la transmisión de este patógeno que está cobrando gran relevancia.

Referencias

1. Cisneros JM, Pachón J. "Acinetobacter baumannii: un patógeno de difícil control". *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2003; 21(5) : 221-223.
2. Diomendi A. "Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. Consideraciones Epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado". *Rev Chil Infectol* 2005; 22(4):298-320.
3. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. "*Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen". *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(3):538-582.
4. Cerqueira GM, Peleg AY. "Insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenicity". *IVBMB Life*. 2011;63(12):1055-1060.
5. Gootz TD, Marra A. "*Acinetobacter baumannii*: An emerging multidrug resistant threat". *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6(3):309-325.
6. Bassetti M, Righi E, Esposito S, Petrosillo N, Nicolini L. "Drug Treatment for Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* infections". *Future Microbiol* 2008;3(6):649-660.
7. Ramírez-Sandoval MLP, Aranza-Aguilar JL, Varela-Ramírez MA, García-González A, Vélaz-Castro G, Salcedo-Romero R, Fajardo-Luz MM, Cruz-Sánchez M, Moreno-Pérez FJ. "Brote de infección nosocomial de vías respiratorias bajas por *Acinetobacter baumannii* en un servicio de Medicina Interna de un hospital general de la Ciudad de México". *Med Int Mex* 2013; 29:250-256.
8. Chuang YC, Sheng WH, Lauderdale TL, Li SY, Wang JT, Chen YC, Chang SC. "Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibility and carbapenemase resistance determinants among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan". *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;(13): 2-9.
9. Zhang HZ, Zhang JS, Qiao L. "The *Acinetobacter baumannii* group: a systemic review". *World J Emerg Med* 2013;4(3): 169-74.
10. Michael G. Smith, Tara A. Gianoulis, Stefan Pukatzki, et al. "New insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis". *Genes & Development* 2007; (21):601-614.

11. George M, Eliopoulos, Lisa L, Maragakis, and Trish M. Perl. "Acinetobacter baumannii: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options". *Clin Infect Dis* 2008;46 (8): 1254-1263.
12. Decousser JW, Jansen C, Nordmann P, Emirian A, Bonnin RA, Anais L, Merle JC, Poirel L. "Outbreak of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in France". *EuroSurveill* 2013;18(31):1-4.
13. Singh H, Thangaraj P, Chakrabarti A. "Acinetobacter baumannii: A Brief Account of Mechanisms of Multidrug Resistance and Current and Future Therapeutic Management." *J Clin Diagn Res*. 2013; 7(11): 2602–2605.
14. Aguirre AC, Mijangos MJ, Amaya TG. "Bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*." *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48(6):625-634.
15. Ramírez SM, Aranza AJ, Varela RM, Garcia GA, Velez CG. "Brote de Infección Nosocomial de vías respiratorias bajas por *Acinetobacter baumannii* en un servicio de Medicina Interna de un Hospital General de la Ciudad de México". *Med Int Mex* 2013; 29: 250-256.
16. Fournier PE, Richet H. "The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities". *Clin Infect Dis* 2006; 42(5):692-699.
17. Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, Bilker WB, Vo L, Schein J, Kim M. "Epidemiology and impact of imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*." *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(12):1186-92.
18. Garnacho-Montero J1, Amaya-Villar R. "Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management". *Curr Opin Infect Dis*. 2010 23(4):332-9.
19. Michalopoulos A, Falagas ME. "Treatment of Acinetobacter infections". *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(5):779-88.
20. Bassetti M, Righi E, Esposito S, Petrosillo N, Nicolini L. "Drug treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections." *Future Microbiol* 2008;3(6):649-60.
21. Sayin Kutlu S, Saçar S, Süzer T, Cevahir N, Okke D, Dirgen Caylak S, Turgut H. "Successful treatment of a patient with multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with high dose ampicillin-sulbactam". *Mikrobiyol Bul* 2008 ;42(2):353-8.
22. Jiménez-Mejías ME, Pachón J, Becerril B, Palomino-Nicás J, Rodríguez-Cobacho A, Revuelta M. "Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam". *Clin Infect Dis* 1997; 24(5):932-5.

Guía del Grupo Mexicano de Diagnóstico y Tratamiento de la Coccidioidomicosis

Mendoza Mendoza, Andrés* Ibarra Galindo, Miguel Á.**[‡]
 Acuña Kaldman, Moisés**⁺ Laniado Laborín, Rafael**[‡]
 Álvarez Hernández, Gerardo**⁺⁺ Miranda Maurício, Sandra **⁺⁺⁺
 Cano Rangel, Manuel Alberto**⁺⁺⁺ Rendón, Adrián**⁺⁺⁺⁺
 Castillo Ortega, Graciano**⁺⁺⁺⁺
 Dorame Castillo, Roberto **[§]
 González Becuar, Carlos Gabriel**^{§§}
 Gutiérrez Urquidez, Migdelina Idalia**^{§§§}

Mexican Group Guidelines for Diagnosis and Treatment of Coccidioidomycosis

Fecha de aceptación: octubre 2014

Resumen

En este trabajo se propone la *Guía mexicana de diagnóstico y tratamiento de la coccidioidomicosis*, la cual se sustenta en una revisión de su naturaleza, formas de desarrollo, epidemiología, fisiopatogenia y diversas presentaciones clínicas, así como en la experiencia clínica del Grupo Mexicano para el Estudio de la Coccidioidomicosis. El Grupo formula recomendaciones de manejo de la coccidioidomicosis con base en el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. Las recomendaciones se enfocan a temas de diagnóstico y tratamiento. Se analiza el tema del diagnóstico por laboratorio con respecto a la coccidioidomicosis pulmonar y extrapulmonar. Con respecto a las estrategias de tratamiento, se estudian el manejo de las fallas terapéuticas y el manejo quirúrgico. Se procede a analizar casos especiales como coccidioidomicosis y embarazo, así como en infección por VIH y en paciente sometido a trasplante de órgano sólido. Posteriormente se revisa el inicio de la profilaxis primaria y la interrupción de ésta, continuando con aspectos del tratamiento de la enfermedad, la interrupción de la profilaxis secundaria (terapia crónica de mantenimiento) y casos pediátricos.

Palabras clave: coccidioidomicosis, guías, diagnóstico, tratamiento, antimicótico, azoles, anfotericina B, voriconazol, posaconazol.

Abstract

In this work, The Mexican Guidelines for Diagnosis and Treatment of Coccidioidomycosis (*Guía mexicana de diagnóstico y tratamiento de la coccidioidomicosis*) are proposed. They are based upon a revision of the disease pathology, evolution, epidemiology, pathogenesis, and diverse clinical manifestations; as well as upon clinical expertise of the Mexican Group for the Study of Coccidioidomycosis (Grupo Mexicano para el Estudio de la Coccidioidomicosis). This group suggests recommendations for the management of this disease, founded on the *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* system. Recommendations are focused on diagnosis and treatment. Diagnosis by laboratory tests is analyzed regarding the pulmonary and extra pulmonary coccidioidomycosis. With respect to the treatment strategies, the management of the therapeutic failures and the surgical management are examined. Special cases are analyzed: coccidioidomycosis and pregnancy, HIV infection, and patient who underwent solid organ transplantation. After that, a revision of certain conditions takes place: beginning of the primary prophylaxis and its interruption, disease treatment, interruption of the secondary prophylaxis (chronic therapy of maintenance) and pediatric cases.

Keywords: Coccidioidomycosis, guidelines, diagnosis, treatment, antifungal, azoles, amphotericine B, voriconazole, posaconazole.

*Neumólogo, Hospital General de Zona No. 2, Hermosillo, Son.

**Grupo Mexicano para el Estudio de la Coccidioidomicosis

⁺Jefe de Neumología, Hospital General del Estado de Sonora, Hermosillo, Son., ⁺⁺Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora, Hermosillo, Son., ⁺⁺⁺Jefe del servicio de Infectología del Hospital Infantil del Estado de Sonora; miembro de la Academia Mexicana de Pediatría, Maestro en Educación Mixta, Hermosillo, Son., ⁺⁺⁺⁺Cirujano de tórax adscrito al servicio de Cirugía, Hospital General del Estado, Hermosillo, Son., [§]Servicio de Infectología, Hospital Infantil del Estado de Sonora, ISSTESON, Centro Médico "Dr. Ignacio Chávez", Hermosillo, Son., ^{§§}M. en C. Ecología Molecular y Biotecnología, Jefe de Laboratorio North Genetics, ^{§§§}Servicio de Neumología, Hospital General del Estado de Sonora, Centro Médico "Dr. Ignacio Chávez", Hermosillo, Son., ^{*}Servicio de Neumología, ISSTESON, ^{**}Profesor de Neumología,

Facultad de Medicina, UABC, Sistema Nacional de Investigadores, CONACyT, Jefe de la Clínica y Laboratorio de Tuberculosis, Hospital General de Tijuana, Tijuana, Baja Calif., ⁺⁺⁺Jefe de Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital Lic. Adolfo López Mateos, ISSTESON, Cd. Obregón, Son., ⁺⁺⁺⁺Departamento de Medicina Interna y Servicio de Neumología, Jefe del Centro de Investigación, Prevención y Tratamiento de Infecciones Respiratorias [CIPTIR], Hospital Universitario de Monterrey, UANL, Monterrey, Nuevo León.

Correspondencia: Andrés Mendoza Mendoza
 Servicio de Neumología, ISSTESON, Bacum 1336, Col. Camino Real, Hermosillo, Son.

Teléfonos: 6621682644, 045662-168-2644

Dirección electrónica: amendozamendoza@icloud.com
 amendoza3@gmail.com

Introducción

El agente etiológico de la coccidioidomicosis incluye dos especies casi idénticas de un hongo dimórfico, el *Coccidioides immitis* y el *Coccidioides posadasii*, por lo general denominadas como especie "californiana" y "no californiana", respectivamente. A pesar de que estas dos especies difieren genéticamente, no es posible distinguirlas con respecto a su fenotipo, y su diferencia genética no parece tener significancia clínica o terapéutica.¹

En el suelo, *Coccidioides spp* se encuentra en su fase saprobia o infectante, compuesta por hifas que contienen estructuras denominadas artroconidios. Las hifas se fragmentan incluso con las corrientes de aire más tenues; los artroconidios así liberados son transportados por el viento, en ocasiones a grandes distancias.² Los artroconidios representan las partículas infectantes del hongo. Estos elementos de propagación penetran en el organismo humano, casi sin excepción por vía respiratoria, alojándose inicialmente en los alveolos pulmonares.^{3,4}

La distribución geográfica de la coccidioidomicosis incluye diversas áreas del continente americano con regiones de alta endemicidad como el suroeste de los Estados Unidos y el norte de México y algunas zonas focalizadas de Brasil, Argentina, Venezuela, Colombia y Ecuador, que registran casos de la enfermedad.⁵ Los estados de California y Arizona, en los Estados Unidos de Norteamérica, son regiones de elevada endemicidad, con tasas que oscilan entre 43 y 63 casos por 100,000 personas, con algunas ciudades como Tucson y Phoenix en Arizona, y Bakersfield en California, que han registrado incrementos de entre 100 y 180 % entre 1990 y 2001. Globalmente, en Estados Unidos se estima que ocurren unos 100,000 casos al año.⁶

El *Boletín de Epidemiología de México* no incluye reportes de coccidioidomicosis desde hace más de 20 años, por lo que no se conoce con precisión la incidencia y prevalencia de esta micosis en nuestro país. Históricamente, la carga de la enfermedad es mayor en el norte del país, con reportes de prevalencia de infección y casos clínicos en los 6 estados fronterizos.⁷⁻¹⁰ En Nuevo León, un estudio de personas jóvenes reportó una prevalencia de 10.1% de positividad a la prueba cutánea.¹¹

Diversas condiciones ambientales han sido vinculadas a su presencia; por ejemplo, se sabe que el hongo crece bien en regiones ubicadas a menos de 1,400 m de altitud, con escasa precipitación pluvial anual (10-50 cm), con veranos muy calurosos, vientos suaves y suelos arenosos, alcalinos y limosos.⁵ En estas regiones, factores como el índice de sequía y los antecedentes de temperatura, velocidad del viento y lluvia durante el último año, incrementan la incidencia de la enfermedad.^{12,13}

C. immitis prospera en el suelo durante los periodos de humedad ambiental que duran varias semanas. Con temperaturas apropiadas, mejoran las condiciones en la textura del suelo, permitiendo el desarrollo de las hifas infectantes. El hongo en su fase saprobia tolera muy bien el calor y el ambiente seco que existen en las capas superficiales del suelo, de donde obtiene nutrientes de la materia orgánica, en descomposición o muerta. Las infecciones suelen ocurrir en temporadas secas, cuando el polvo de la superficie del

suelo es más móvil, permitiendo que las hifas sean elevadas y dispersadas en el viento, donde el huésped se infecta al inhalarlas. Ambos hechos están interrelacionados, ya que la incidencia aumenta después de una intensa temporada de humedad seguida por una sequía prolongada.^{14,15}

En tales condiciones ambientales, se han documentado brotes de la enfermedad durante eventos que favorecen su crecimiento y desarrollo, y facilitan la dispersión como terremotos, tormentas de polvo, excavaciones arqueológicas, así como actividades de la construcción, esto último reportado en visitantes de diversas regiones de Estados Unidos, que estuvieron en el noroeste de México.¹⁶⁻¹⁸

Fisiopatogenia

Después de dos o tres días de haber sido inhalados y depositarse en los alveolos pulmonares, los artroconidios se transforman en una estructura denominada esférula, que posteriormente desarrolla endosporas en su interior; este ciclo constituye la forma de reproducción de *Coccidioides spp.* en los tejidos del hospedero. Durante las primeras fases de la infección, los mecanismos inmunológicos inespecíficos contra el hongo, en un sujeto nunca antes expuesto, son poco eficaces favoreciendo su diseminación a los linfáticos regionales y eventualmente al torrente sanguíneo.^{3,4}

Aproximadamente el 60 % de los individuos que adquieren la infección por *Coccidioides* cursan asintomáticos, teniendo como única manifestación de la infección una prueba cutánea o serológica positiva. El restante 40 % presenta una amplia gama de presentaciones clínicas que van desde un cuadro respiratorio banal autolimitado, hasta formas fulminantes con elevada mortalidad. El periodo de incubación de la infección varía entre una y tres semanas.¹⁹⁻²²

En el desarrollo de la enfermedad, después de aproximadamente 4-8 semanas, en sujetos inmunocompetentes se desarrolla una clona de linfocitos T específicamente sensibilizada para destruir al hongo, favoreciendo la formación de granulomas epitelioides compactos y activando a los macrófagos que desarrollan de esta manera una gran capacidad fagocitaria y lítica. Por ende, la mayor parte de las infecciones por *Coccidioides spp* son auto-limitadas y de curso benigno.^{3,4}

Presentación clínica

La coccidioidomicosis se manifiesta con uno de tres síndromes clínicos: coccidioidomicosis primaria, coccidioidomicosis pulmonar crónica y coccidioidomicosis diseminada aguda o crónica.

Coccidioidomicosis primaria

Si bien es la presentación clínica más frecuente, es también la menos diagnosticada. Se caracteriza por manifestaciones sistémicas que suelen aparecer después de una a

tres semanas de haber adquirido la infección. Usualmente tiene una evolución subaguda y autolimitada. La mayoría de estos casos primarios sintomáticos semejan inicialmente un cuadro tipo influenza (fiebre, cefalea, diaforesis, artralgias, tos y dolor pleurítico), cuadro originalmente descrito como "Fiebre del Valle". Aproximadamente el 50 % de los pacientes presentan manifestaciones cutáneas con diversos tipos de exantemas, que pueden preceder a las manifestaciones respiratorias. Una manifestación temprana, que incluso se presenta de manera previa a la sintomatología respiratoria, es un exantema maculopapular difuso, no pruriginoso, de breve duración y autolimitado que habitualmente ha desaparecido al momento de la evaluación médica inicial. El eritema multiforme y el eritema nodoso, al igual que la artralgia y la pleuritis, son manifestaciones inespecíficas de hipersensibilidad tardía, en este caso a los antígenos del hongo y no representan una afectación tisular por el mismo. Otra manifestación frecuente es la artralgia migratoria, con dolor e inflamación, pero sin destrucción tisular, también habitualmente autolimitada. El eritema nodoso tradicionalmente se ha considerado como un predictor de buen pronóstico.^{4,22}

Los exámenes de laboratorio de rutina rara vez son útiles. Algunos pacientes (5-18 %) presentan eosinofilia sanguínea con cuentas de eosinófilos hasta de 20 %. Las radiografías de tórax pueden mostrar focos neumónicos con opacidades de espacio aéreo poco densas y de límites irregulares, adenopatía hiliar ipsilateral, derrame pleural paraneumónico y ocasionalmente neumotórax. Clínica y radiográficamente, la coccidioidomicosis primaria puede ser indistinguible de una neumonía bacteriana comunitaria;²² algunos datos clínicos, que sugieren que se trata de coccidioidomicosis y no de una infección bacteriana, incluyen los exantemas/eritema, la presencia de adenopatía hiliar y la sintomatología con duración de más de dos semanas, así como la falta de respuesta al tratamiento con antibióticos. Como la coccidioidomicosis primaria suele ser autolimitada, un paciente que recibe antibióticos por sospecha de neumonía bacteriana puede presentar mejoría clínica no relacionada al tratamiento; sin embargo, una proporción sustancial de infecciones primarias presenta un cuadro clínico prolongado y puede beneficiarse de tratamiento antimicótico. Por esta razón, en zona endémica, debe considerarse a la coccidioidomicosis en el diagnóstico diferencial de la neumonía adquirida en la comunidad, no sólo en los residentes de dicha zona, sino también en pacientes que hayan visitado recientemente alguna zona endémica para esta micosis.²³ Como se mencionó, la mayoría de estas formas primarias se resuelven eventualmente en forma espontánea²⁴ y se piensa que confieren inmunidad de por vida a reinfecciones exógenas. De los pacientes con formas pulmonares primarias, una pequeña proporción (~5 %) desarrolla, como secuela de la neumonía, lesiones residuales, ya sea cavidades de paredes delgadas sin reacción inflamatoria pericavitaria y/o nódulos pulmonares; estas lesiones suelen invariablemente ser asintomáticas, con episodios de hemoptisis autolimitada en los pacientes con cavitaciones. De hecho, en un 50 % de los casos, éstas desaparecen espontáneamente en el transcurso de un par de años.⁴

Coccidioidomicosis pulmonar crónica

Ésta es la forma en que más frecuentemente se documenta el diagnóstico. Los huéspedes inmunocompetentes pueden padecer esta forma pero los sujetos con algún tipo de inmunocompromiso, como los diabéticos, son particularmente susceptibles al desarrollo de formas pulmonares crónicas, caracterizadas por complicaciones como el empiema pleural o la fístula broncopleurale. En ellos, las formas pulmonares agudas pueden no resolverse y progresar a neumonía crónica. El cuadro clínico (e imágenes radiográficas) de las formas pulmonares crónicas, es virtualmente idéntico al de la tuberculosis pulmonar, por lo que se debe considerar en el diagnóstico diferencial en aquellas regiones endémicas para ambos padecimientos; de hecho, pueden coexistir, por lo que el diagnóstico de una no excluye a la otra.²⁵

Coccidioidomicosis diseminada

En menos del 1 % de los pacientes con coccidioidomicosis primaria, la infección se disemina fuera del pulmón; la presencia de adenopatía mediastinal o paratraqueal en la radiografía de tórax sugiere diseminación. La coccidioidomicosis diseminada es consecuencia de la diseminación hematógena, que ocurre a partir del pulmón durante la primoinfección; puede ser aguda o crónica y es más común en varones afroamericanos y filipinos, mujeres embarazadas y en pacientes con inmunidad celular deficiente por linfoma, tratamiento inmunosupresor, diabetes mellitus o síndrome de inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA. Los sitios más frecuentemente afectados en la coccidioidomicosis diseminada son la piel, los huesos/articulaciones y el sistema nervioso central; sin embargo, puede afectar cualquier órgano o tejido.²⁶ La piel es uno de los sitios más frecuentemente afectados en la coccidioidomicosis diseminada, reportándose tasas que van desde 15 al 67 %. La inmensa mayoría de los pacientes con lesiones cutáneas por diseminación hematógena tienen focos extrapulmonares adicionales; esto debe orientar al clínico a realizar una exhaustiva evaluación del caso en busca de infección en otros órganos o tejidos. Los sitios cutáneos más frecuentemente afectados incluyen la cara, la piel cabelluda, el cuello y la pared torácica.²² Las lesiones cutáneas de la cara se han asociado a la presencia de meningitis, por lo que se ha recomendado ante su presencia practicar una punción lumbar.²⁷ Las lesiones cutáneas en las formas diseminadas incluyen pápulas, nódulos, pústulas, forúnculos, placas verrugosas, abscesos y ulceraciones. Todas estas lesiones suelen ser indoloras.²² La forma diseminada aguda suele tener un curso fulminante, afectando simultáneamente diversos órganos y sistemas; se asocia a una mortalidad extremadamente elevada. Los pulmones se afectan difusamente durante la diseminación hematógena, observándose en la radiografía de tórax un patrón conocido como miliar. Clínicamente, se manifiesta como síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva.²⁸

La forma diseminada crónica es insidiosa, diseminándose progresivamente a diversos órganos, presentando periodos de remisión y recurrencia, aún cuando el paciente reciba tratamiento antifúngico. Los sitios más frecuentemente afectados son la piel, el sistema nervioso central y esquelético. La forma más grave de la forma diseminada crónica es la infección meníngea, que se presenta en menos

del 1 % de los casos de coccidioidomicosis diseminada. Se trata de una meningitis crónica, caracterizada por cefalea persistente, náusea, fotofobia, rigidez de nuca y alteración del estado de alerta. La presencia de déficits neurológicos focales y crisis convulsivas son el resultado de vasculitis o masas encefálicas. La concentración de *Coccidioides* en el líquido cefalorraquídeo suele ser muy baja, y los cultivos rara vez son positivos. Las complicaciones más frecuentes de la meningitis incluyen hidrocefalia, infartos cerebrales y vasculitis.²⁹

Se debe sospechar la co-infección con *Coccidioides* en pacientes con diagnóstico demostrado de tuberculosis que no mejora, a pesar de estar bajo un régimen apropiado de fármacos antituberculosos.³⁰

Una presentación infrecuente de la coccidioidomicosis tiene lugar después del inóculo del hongo por vía percutánea, con la subsecuente diseminación al sistema linfático regional, con desarrollo de abscesos y eventualmente diseminación hematogena.³¹

Coccidioidomicosis en situaciones especiales

• Embarazo

El embarazo es considerado un estado de relativa inmunodeficiencia. Por lo tanto, es uno de los factores de riesgo más comúnmente identificados para el desarrollo de la coccidioidomicosis grave y diseminada. El 17 beta estradiol producido durante el embarazo tiene la capacidad de estimular el crecimiento y maduración del hongo. Otra característica de la infección por coccidioidomicosis en el embarazo, consiste en que cuanto más tardía es la adquisición de la infección coccidioidal durante el desarrollo del embarazo, más grave es la enfermedad materna, con mayor severidad aun si aparece durante el período inmediatamente posterior al parto.^{32,33}

• Coccidioidomicosis pediátrica

La presentación pediátrica pulmonar es la más frecuente (grupos etarios preescolar, escolar y adolescente); en lactantes la enfermedad reviste mayor gravedad.³⁴

En pacientes pediátricos la infección aguda (Fiebre del Valle) rara vez se diagnostica en forma oportuna, predominando las presentaciones crónicas de la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan manifestaciones sistémicas (fiebre, pérdida de peso, ataque al estado general), acompañando a las manifestaciones locales, siendo las más frecuentes de ellas, las respiratorias (tos no productiva, dolor pleurítico), las linfadenopatías y las lesiones cutáneas. Las cadenas ganglionares más frecuentemente afectadas en orden de frecuencia son las cervicales, supraclaviculares, inguinales y preauriculares.³⁵ Las presentaciones clínicas diseminadas crónicas, donde las más frecuentes en la edad pediátrica son osteoarticulares (aportan el mayor número de casos), linfáticas y meníngeas.³⁶ La severidad del cuadro es mayor cuando se presenta compromiso mediastinal, y en aquellos pacientes con títulos elevados de fijación de complemento ($\geq 1:128$).³⁷

Respecto a la evolución previa al diagnóstico, éste se retrasa en promedio hasta un año, pero en algunos casos, el retraso diagnóstico puede ser hasta de 5 años.³⁶

• Coccidioidomicosis en receptor de trasplante

Los reportes de que coccidioidomicosis puede complicar el trasplante de órganos sólidos han aparecido en la literatura médica desde 1967.³⁸⁻⁴⁰

En el huésped sano, la coccidioidomicosis tiene un curso habitualmente autolimitado, mientras que en el receptor de trasplante puede convertirse en una complicación grave. La infección por *Coccidioides* tiene una variedad de presentaciones clínicas en el paciente inmunocomprometido. La enfermedad diseminada es más común y tiene una elevada morbilidad.⁴⁰

La incidencia anual es más alta (5 %) en el primer año postrasplante y disminuye entre los 2 y 5 años postrasplante. El tratamiento inmunosupresor del rechazo agudo es otro factor de riesgo para desarrollar la enfermedad.^{39,42} El riesgo de coccidioidomicosis después del trasplante es mayor si existe historia previa de coccidioidomicosis o cualquier resultado serológico positivo obtenido justo antes del trasplante.

• Pacientes bajo tratamiento con

inhibidores de factor de necrosis tumoral
Existen algunas series en donde la incidencia anual de coccidioidomicosis en pacientes con artritis reumatoide se duplica bajo terapia con FNT- α (infliximab). El riesgo se incrementa aún más con la combinación de varios fármacos modificadores de la enfermedad (por ejemplo, uso de metotrexate, ciclosporina, etc.) Por esto es necesario, en áreas endémicas, investigar si existe infección latente mediante serología antes de iniciar terapia con este tipo de medicamentos.⁴³⁻⁴⁵ (B3)

• Coccidioidomicosis y VIH

Antes del surgimiento de la terapia antirretroviral, la coccidioidomicosis era de las infecciones oportunistas más frecuentes observadas en pacientes con VIH, de áreas endémicas.

La inmunidad celular es crítica en el control de coccidioidomicosis. En los pacientes con infección por VIH, la respuesta inmune a *Coccidioides spp.* disminuye en relación directa al número de linfocitos CD4+ (recuento < 250 células $/\mu\text{l}$), con ello se incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad sintomática en las áreas donde la enfermedad es endémica.

Al inicio de la epidemia por el virus de la inmunodeficiencia tipo 1 (HIV-1), la co-infección con *Coccidioides spp.* se asociaba a un pronóstico sombrío, con una muy elevada mortalidad, presentándose cuadros de coccidioidomicosis diseminada con neumonía rápidamente progresiva. La radiografía en estos casos mostraba un patrón reticulonodular difuso; en ocasiones, se presentaba con opacidades de espacio aéreo, indistinguibles de las observadas en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

(que por supuesto podían coexistir, dado el grado de inmunosupresión). Era frecuente que se presentaran linfadenopatías extratorácicas, hepatoesplenomegalia y meningitis.⁴⁶ Con el advenimiento de la terapia antirretroviral de alta eficiencia (HAART), el panorama para los pacientes con enfermedad por HIV-1 cambió radicalmente con respecto a las infecciones oportunistas incluyendo la infección por *Coccidioides*.^{47,48} Aun hoy, los pacientes con infección por VIH-1 y cuentas de CD4 < 200 células/ml que presentan coccidioidomicosis primaria, tienen un elevado riesgo de desarrollar formas diseminadas de esta micosis. Los sitios de diseminación más frecuentes incluyen la piel, los tejidos blandos, huesos/articulaciones y las meninges.

Diagnóstico por el laboratorio

Se cuenta con varias pruebas útiles para el diagnóstico de coccidioidomicosis: intradermoreacción, serología, microscopía, cultivo y métodos moleculares.

Únicamente las últimas tres se consideran, de manera independiente, confirmatorias del diagnóstico de enfermedad activa, mientras que las dos primeras brindan información complementaria. La búsqueda del hongo puede hacerse en cualquier secreción o fluido corporal, así como en tejidos obtenidos por biopsias.

Intra-dermoreacción a coccidioidina

El principio de esta prueba es muy semejante al del PPD utilizado en TB. Es una prueba que evalúa la respuesta inmunológica a los antígenos micóticos; se aplica 0.1 ml del antígeno, el cual puede ser de origen micelial o de fase parásita (esferulina). Se aplica por vía intradérmica en la cara anterior del antebrazo y la lectura se realiza a las 48 y 72 horas. Una induración mayor de 5 mm se considera positiva.⁴⁹

Esta prueba indica que el paciente estuvo en contacto con el antígeno, pero no es útil por sí sola como prueba diagnóstica. Una prueba cutánea negativa ante títulos elevados de fijación de complemento se considera en general como indicadora de anergia y con ello de mal pronóstico.⁵⁰

Microscopía

La muestra de cualquier secreción o fluido corporal (expectoración, líquido de lavado bronquial, líquido cefalorraquídeo, sinovial, líquidos purulentos, etc.) se puede examinar de manera directa o mediante citopatología con alguna de las siguientes técnicas de tinción: Para las muestras frescas examinadas directamente se recomienda el uso de KOH. Para las muestras procesadas y fijadas se recomiendan tinciones de plata como la de Grocott, pero también son útiles las tinciones de Wright, Hematoxilina-Eosina, PAS, Giemsa, y Papanicolaou. Las esférulas se identifican por una imagen característica: estructuras circulares con doble pared birrefringente, con múltiples endosporas circulares en el interior.

En biopsias de tejidos infectados por *Coccidioides spp* se encuentra por lo general la forma parásita (esférulas); se ha reportado también la presencia de formas saprobitas (micelial), especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.⁵¹

Los hallazgos histopatológicos, incluyen una respuesta granulomatosa, semejante a la de la tuberculosis con neutrófilos, polimorfonucleares, macrófagos, células gigantes multinucleadas, con células epiteloideas en empaquetada, caseificación, hialinización o fibrosis.⁵²

Cultivo

El cultivo se considera como el "estándar de oro" para el diagnóstico de la coccidioidomicosis; sin embargo es necesario contar con una cabina de bioseguridad nivel 3 [BSL3] y personal capacitado para el manejo de este agente etiológico, debido a que en los cultivos se desarrolla la forma saprobia, que es la infectante, constituyendo un serio riesgo de contagio; por ello deben sembrarse en tubos sellados y nunca en cajas de petri. El hongo crece en diversos medios, sin embargo, los medios más utilizados son Sabouraud (agar, dextrosa y peptonas), Sabouraud más antibióticos y medio Converse (mezcla de sales, glucosa y el detergente N-Tamol; Rohm & Haas Co., Philadelphia, Pa.). El medio se incuba a temperatura de 28 °C, de 2 a 8 días; se desarrollan colonias blancas, vellosas, secas, de crecimiento ilimitado, que en ocasiones, al envejecer, se pueden tornar de color café. La observación de los artroconidios debe realizarse con precaución, inyectando a través del tapón del tubo de cultivo, solución salina formulada al 5 %, para su examen; al microscopio se observan hifas septadas, hialinas, con artroconidios, los cuales se encuentran separados entre sí por una membrana denominada artículo.⁵³

Serología

Las pruebas inmunológicas detectan anticuerpos IgM e IgG en el suero o en líquidos corporales, los cuales son específicos contra antígenos de *Coccidioides*. De las diferentes técnicas disponibles, las cuatro recomendadas son: aglutinación en látex, fijación de complemento, inmunoensayo enzimático e inmunodifusión.⁵⁴ Los anticuerpos IgM usualmente indican infección primaria reciente pero pueden encontrarse elevadas en casos crónicos con diseminación. Los anticuerpos IgG indican cronicidad de la infección pero pueden persistir aun en casos en remisión. Los resultados reportados como positivos o negativos son difíciles de interpretar y de utilizar para confirmar o descartar el diagnóstico de enfermedad activa. Por el contrario, el reporte de títulos altos de anticuerpos séricos puede ser de utilidad diagnóstica en el contexto clínico adecuado. La presencia de anticuerpos positivos en cualquier título en un líquido corporal como líquido cefalorraquídeo o derrame pleural, se considera diagnóstico de infección activa.

Agglutinación en látex (LA)

En este método se pueden valorar las precipitinas y aglutininas, anticuerpos IgM que aparecen en las 2-3 primeras semanas de la enfermedad, y que tienden a desaparecer alrededor de la cuarta semana, por lo que son poco útiles para el diagnóstico.⁵⁵

Fijación de complemento (FC)

Es una prueba más eficiente, en donde se valoran los anticuerpos de clase IgG, los cuales se presentan cuando las precipitinas disminuyen o desaparecen, y es muy útil para

el seguimiento de la enfermedad; títulos superiores a 1:2 se consideran positivos y títulos $> 1:16$ suelen indicar que la enfermedad se encuentra diseminada asociándose a mal pronóstico, sobre todo si la prueba de coccidioidina es negativa.⁵⁵

Inmunoensayo enzimático o inmunoanálisis enzimático (ELISA)

En esta prueba se detectan anticuerpos de clase IgM e IgG; este método posee una especificidad del 95-98 % y una sensibilidad del 71 al 74 %. Se recomienda realizar también la prueba de inmunodifusión en gel para confirmar los resultados negativos.⁵⁶

Inmunodifusión en gel (ID)

Con este método, se pueden detectar anticuerpos IgG e IgM. Esta prueba es muy específica y relativamente sensible. Se basa en el principio de doble difusión, donde un anticuerpo y su antígeno homólogo soluble se dispensan en orificios diferentes en un medio de difusión de agar; entre los orificios se desarrolla un gradiente de concentración de cada componente de la reacción y en el punto de equilibrio se forma una curva de precipitación visible; cuando es positiva. Es la prueba que se recomienda para la confirmación del diagnóstico serológico.⁵⁷

Las pruebas más recomendables en la práctica clínica son la fijación de complemento, el inmunoanálisis enzimático y la inmunodifusión en gel pero se tiene el inconveniente de que deben ser realizadas en laboratorios de referencia.

Métodos moleculares

Los métodos moleculares permiten identificar en el cultivo al género *Coccidioides* mediante sondas genéticas de ADN (Accuprobe®; Gen-Probe, San Diego CA); este método no diferencia a *C. immitis* de *C. posadasii*.

Se han introducido recientemente ensayos de biología molecular para la detección de *Coccidioides spp.* en especímenes clínicos. Un ensayo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha utilizado directamente en muestras clínicas, incluyendo secreciones respiratorias, tejidos en fresco y tejidos fijados en formol y parafina. Estas pruebas tienen buena sensibilidad (80-98 %) y especificidad (98-100 %) dependiendo esto del tipo de muestra analizada.⁵⁸

Tratamiento de la coccidioidomicosis

Debido a la diversidad de presentaciones clínicas que causa esta infección, su tratamiento puede ser muy simple en algunos casos, pero impone un gran reto en otros. Algunos pacientes requieren sólo observación sin ninguna medicación. Otros necesitarán medicamentos orales seguros y efectivos y otros medicamentos más tóxicos que se administrarán por vía intravenosa e inclusive intratecal. La duración del tratamiento en los casos leves puede ser por unos cuantos meses, requerir años de medicación en las formas pulmonares crónicas o terapia de por vida en la afección meníngea. Las guías de tratamiento actuales deben aplicarse de manera individualizada a las condiciones de cada paciente.⁵⁹⁻⁶¹

Existen varios medicamentos antifúngicos, pertenecientes a los grupos de los polienos, los azoles y las equinocandinas, que pueden ser utilizados en el tratamiento de la coccidioidomicosis. Entre los polienos, la anfotericina es el más útil. Dentro de los azoles, el itraconazol y el fluconazol son los más recomendados, pero además se cuenta con el posaconazol para los casos refractarios.⁵⁹⁻⁶³

El uso de equinocandinas se ha reportado en casos aislados y no se consideran medicamentos de primera línea.^{64,65}

Otros azoles, como voriconazol, pudieran ser útiles en casos muy individualizados.⁶⁶

Nuevos azoles como el isavuconazol, actualmente está siendo probado en esta infección, con resultados prometedores.⁶⁷ A continuación se comentarán las principales características de los medicamentos más útiles y recomendados en la actualidad.^{59,60}

El aumento del riesgo de enfermedad activa en pacientes con una historia positiva o prueba serológica puede ser atenuada después de la operación mediante el inicio de la terapia antifúngica profiláctica.

Se consideran como casos especiales a los pacientes con compromiso inmunológico. Entre las consideraciones para el diagnóstico, los individuos inmunocomprometidos, incluyendo los receptores de trasplantes, no son reactivos a las pruebas cutáneas, por lo que este tipo de evaluación no es sensible para los pacientes con enfermedad activa.⁶⁸

Anfotericina B y formulaciones lipídicas

La coccidioidomicosis debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de un padecimiento pulmonar febril en una mujer embarazada que resida en área endémica, o que tiene una historia de viaje a dichas áreas. Los azoles son un grupo de antifúngicos que surgieron como alternativa a la anfotericina; sin embargo, poco después de su introducción, se documentaron sus efectos teratogénicos. Los antifúngicos azoles inhiben al CYP51, enzima necesaria para la esteroidogénesis, esencial para el desarrollo y término del embarazo.

La anfotericina B fue el tratamiento de elección por muchos años pero ha sido desplazada por los azoles. El deoxicolato de anfotericina B⁶⁹ actúa uniéndose al ergosterol, componente esencial de la membrana fúngica, aumentando su permeabilidad. Sólo puede administrarse por vía intravenosa o intratecal. Para evitar su precipitación, no debe diluirse con electrolitos. Es común que durante su administración inicial, se presente una reacción severa caracterizada por fiebre, escalofrío y taquicardia, además de náusea y vómito. La administración por varias dosis ocasiona alteraciones hidroelectrolíticas con pérdidas severas de potasio. Las dosis acumuladas pueden ser nefrotóxicas y causar daño irreversible. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B^{70,71} se desarrollaron con la idea de disminuir este tipo de complicaciones. Existen tres variantes de estos compuestos: anfotericina B liposomal, anfotericina B de complejos lípidos y anfotericina B coloidal. Todas requieren dosis más altas que la anfotericina B simple. Su principal inconveniente es su costo muy alto además de su falta de disponibilidad. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B se recomiendan para aquellos casos que requieren anfotericina B, pero son intolerantes a ella.

En receptores de trasplante tratados con ciclosporina, la formulación liposomal de anfotericina B causa menos nefrotoxicidad cuando se compara con la anfotericina B convencional.⁷²

Azoles

Estos compuestos actúan inhibiendo la síntesis de ergosterol. Los más potentes y menos tóxicos son los clasificados como triazoles, siendo los recomendados como de primera línea el itraconazol y el fluconazol.

Del itraconazol⁷³ existen dos presentaciones orales, en cápsulas y en suspensión. También se tiene disponible para uso intravenoso. Debido a que es muy lipofílico, la administración de las capsulas junto con alimentos o refrescos de cola aumenta su absorción. Lo contrario ocurre con la suspensión. Los efectos adversos más comunes, náuseas, dispepsia y retención de líquidos, habitualmente son leves y no ocasionan suspensión del tratamiento. Las dosis recomendadas son de 400 mg por día por varios meses, con resultados exitosos de alrededor del 60 %. Pueden usarse dosis mayores en casos seleccionados.

Fluconazol⁷⁴ posee dos presentaciones: oral e intravenosa. A diferencia del itraconazol, el fluconazol es muy hidrofílico, por lo que puede pasar en altas concentraciones a las meninges. Los efectos adversos también son leves y permiten el uso por largo tiempo. Los más comunes son anorexia, alopecia y cefalea. La dosis usual es de 400 mg por día, pero puede incrementarse. La eficacia es semejante a la del itraconazol.

Existen otros dos azoles que se han usado en el tratamiento de la coccidioidomicosis, el voriconazol, muy parecido al fluconazol y el posaconazol, más parecido al itraconazol. El voriconazol tiene presentaciones oral e IV. El posaconazol también tiene presentaciones para uso oral o IV.^{59,62,63}

En la lactancia, se dispone de pocos datos sobre el uso de antifúngicos azoles. Se sabe que tanto el fluconazol e itraconazol pasan a la leche materna, pero no se dispone de información para posaconazol o voriconazol. La Academia Americana de Pediatría considera que el fluconazol es seguro durante la lactancia materna, pero para itraconazol, posaconazol o voriconazol, no se dispone de datos.³³

Recomendaciones

Estas recomendaciones son producto del trabajo del Grupo Mexicano para el Estudio de la Coccidioidomicosis, y para ello se ha utilizado el sistema GRADE.

El sistema fue creado por el grupo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que comenzó su trabajo en el año 2000, como una colaboración informal entre personas interesadas en abordar las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación en la atención sanitaria. Los objetivos del sistema fueron desarrollar un método común y razonable para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, logrando una clara y evidente separación entre ambas, como la base para disponer de un criterio global que permitiera mejorar y calificar la calidad de las evidencias, así como de un proceso transparente de llevar la evidencia a las recomendaciones, mediante una clara y pragmática interpretación de la fuerza

y la debilidad de las recomendaciones. Los beneficios del sistema se enfocan a clínicos, pacientes y responsables de las políticas en salud.⁷⁵

Las recomendaciones se clasifican en varios niveles de calidad (Cuadro 1):

- **Alta.** Es poco probable que estudios futuros nos hagan cambiar la confianza en el resultado estimado
- **Moderada.** Es probable que estudios futuros tengan impacto importante en el efecto y se pueda cambiar la confianza del resultado
- **Baja.** Es muy probable que exista un impacto importante en la confianza del efecto
- **Muy baja.** El efecto estimado es incierto

Calidad de la evidencia	Código
Alta	A
Moderada	B
Baja	C
Muy baja	D
Fuerza de la recomendación	Código
Fuerte a favor de la intervención	1
Débil a favor de la intervención	2
Débil contra la intervención	2
Fuerte en contra de la intervención	1

Diagnóstico

En zonas endémicas de coccidioidomicosis, se deberá considerar la posibilidad de la presencia de la enfermedad, así como ordenar estudios diagnósticos ante la presencia de (A1):

1. Exantemas agudos: eritema nodoso y eritema multiforme
2. Fatiga, fiebre y/o artralgias por más de dos semanas
3. Neumonía adquirida en la comunidad
4. Eosinofilia periférica inexplicable
5. Síntomas respiratorios que no han mejorado con antibioticoterapia
6. Meningitis aséptica
7. Infiltrados fibrocavitario y baciloscopia negativa
8. Cavernas de paredes delgadas
9. Consolidaciones cavitadas
10. Imagen radiológica de micetoma intracavitario
11. Diagnóstico diferencial de la tuberculosis pulmonar

Diagnóstico por laboratorio

Una vez que se tiene la sospecha clínica de coccidioidomicosis, se deberá tratar de demostrar la presencia del hongo en las secreciones, líquidos o muestras de tejido del órgano enfermo. El grado de invasividad en los procedimientos diagnósticos dependerá, entonces, de la localización de la infección.

Coccidioidomicosis pulmonar

La búsqueda directa del hongo en esputo mediante tinciones específicas es de poca utilidad, ya que se tiene una muy baja sensibilidad. El cultivo del esputo tampoco aporta mucha utilidad al proceso confirmatorio del diagnóstico. Lo más recomendado es tomar una muestra de lavado alveolar mediante broncoscopia, la cual se debe procesar tanto para tinciones directas con KOH, como para citología con tinciones específicas para hongos (sensibilidad 30 %). Asimismo, se debe ordenar cultivo del lavado: esto último es lo que tiene mayor sensibilidad diagnóstica (sensibilidad 50 %).

Por su baja sensibilidad, los resultados negativos, tanto en las tinciones como en el cultivo, no descartan el diagnóstico de coccidioidomicosis.

En los casos con alta sospecha en que no se demuestra el hongo en las secreciones pulmonares, se debe considerar la toma de biopsias, tratando siempre de ser lo menos invasivo posible. De esta manera se puede proceder primeramente a biopsias por broncoscopia y en segundo término a biopsias por toracoscopia o por toracotomía. En los pacientes con nódulos, como primer paso se puede intentar una aspiración guiada por TAC o bien considerar su extirpación.

La intradermorreacción en el contexto de un caso activo tiene poca utilidad diagnóstica: una reacción negativa puede indicar anergia, mientras que una reacción positiva puede indicar sólo memoria inmunológica por exposición previa. Si se puede demostrar que el paciente no está anérgico, una prueba negativa hace muy poco probable el diagnóstico de coccidioidomicosis.

La serología en estos casos sirve más como un factor pronóstico y de monitoreo, que como herramienta diagnóstica. La excepción sería en pacientes con títulos muy altos y alta sospecha clínica, lo cual justifica el inicio de tratamiento empírico.

Coccidioidomicosis extrapulmonar

Cuando la infección afecta cavidades formadoras de líquido como la pleura, el peritoneo, las articulaciones y las meninges, se deberá buscar el hongo con tinciones y cultivos como primer paso. Habitualmente es fácil tomar una muestra de estos sitios, pero desafortunadamente, la sensibilidad diagnóstica es aun más baja que en las secreciones respiratorias. Estos líquidos deben ser evaluados mediante la búsqueda de anticuerpos: un valor positivo a cualquier título es diagnóstico de la infección.

En los tejidos con secreciones purulentas, se debe tomar muestras tanto para microscopia como para cultivos.

En ocasiones, es necesario tomar biopsias de tejidos enfermos, por ejemplo piel, pleura y hueso. Además de enviarse a patología, una porción de la biopsia debe conservarse en solución fisiológica y procesarse en el laboratorio para cultivo de hongos. La muestra que se envía a patología debe rotularse con la sospecha diagnóstica de coccidioidomicosis para que se realicen las tinciones específicas para hongos. Se debe recordar que el reporte de patología puede mencionar el hallazgo de granulomas y esto ser confundido con tuberculosis.

De la misma manera que ocurre en las formas pulmonares, la intradermorreacción y la serología no permiten

confirmar el diagnóstico. Sus resultados se interpretarán en el contexto clínico de cada paciente.

Estrategias de tratamiento

Los pacientes en riesgo de desarrollar la enfermedad deben ser identificados de manera temprana para iniciar tratamiento profiláctico antimicótico. Se recomienda la profilaxis secundaria porque las activaciones son frecuentes.^{38,41}

Si bien hay recomendaciones generales de tratamiento (Figura 1), la decisión final debe ser individualizada basándose en tres factores: localización de la infección, cronicidad y riesgo de muerte o diseminación.⁵⁸⁻⁶⁰

La mayoría de los pacientes pueden ser tratados con un solo medicamento, ya sea un azol o anfotericina B. (A1) Algunos casos pueden requerir procedimientos quirúrgicos para el manejo de complicaciones locales o drenajes de abscesos, pero la resección pulmonar no se recomienda en la mayoría de los casos.

Las formas agudas vistas en la primoinfección habitualmente son autolimitadas. Sólo requieren tratamiento cuando son extensas o en pacientes inmunosuprimidos. (B2) Las formas pulmonares crónicas invariablemente requieren tratamientos prolongados. (B3) Las formas asintomáticas, hallazgos radiológicos de nódulos o cavidades pulmonares, pueden ser observadas únicamente si no hay crecimiento, a menos que el paciente tenga alguna inmunosupresión o sea diabético. (B3) La cronicidad puede determinarse fácilmente en base a los síntomas y los datos radiológicos. El riesgo de muerte se establece por la afección de órganos vitales y por la presencia de factores de riesgo de enfermedad diseminada, principalmente diabetes, VIH y uso de medicamentos inmunosupresores. La afección extrapulmonar se considera una forma diseminada por vía hematogena con mayor riesgo de complicaciones y muerte.^{58,59} El diagnóstico confirmado por la presencia del hongo ya sea en biopsias o en cultivos de cualquier origen, justifica el inicio del tratamiento a la brevedad. (A1) El tratamiento empírico puede justificarse ante una alta sospecha de afección meníngea. La duración del tratamiento en las formas crónicas, pulmonares o extrapulmonares, requiere un mínimo de tratamiento de un año si hay buena respuesta, pero puede extenderse por 2 o más años en casos refractarios.⁶⁰ (A2)

Los pacientes con meningitis deberán continuar con el tratamiento de por vida aunque tengan una buena respuesta inicial ya que la posibilidad de recaídas es muy alta.^{76,77} (A2)

En la mayoría de los casos el manejo inicial se hará con itraconazol o fluconazol. Ambos azoles se recomiendan indistintamente,⁵⁸⁻⁶⁰ si bien se prefiere el itraconazol en las infecciones óseas⁶⁷ (A1) y el fluconazol en la meningitis.⁷⁸⁻⁸⁰ (B2)

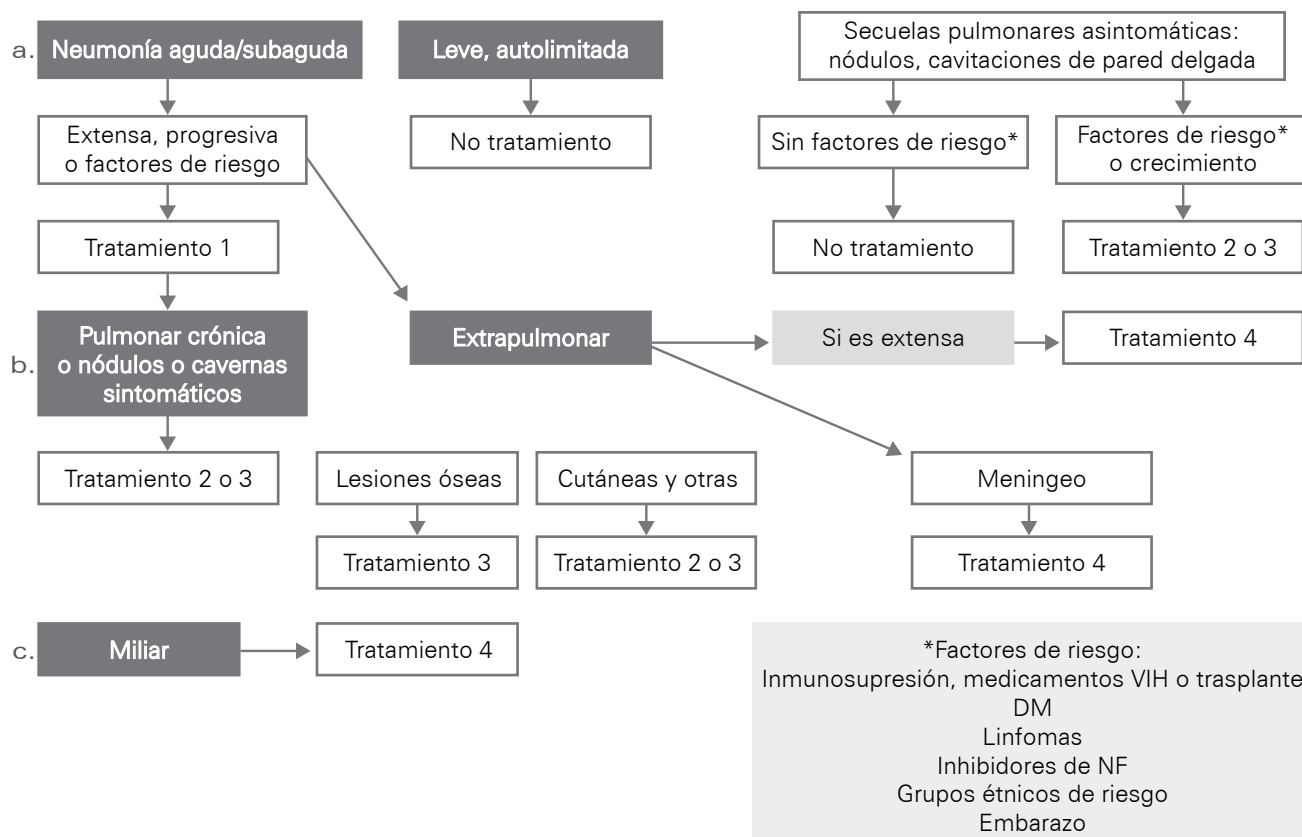
De los otros azoles disponibles, el posaconazol es el más recomendado para los casos refractarios a los tratamientos de primera línea. (B1) Los resultados reportados de eficacia son muy alentadores.^{61,81} El uso de voriconazol es anecdótico^{65,82} y el papel que tendrá el isavuconazol aún se desconoce.

El uso de la anfotericina B se limita al manejo de pacientes con infección severa y progresiva, que condiciona

insuficiencia respiratoria y riesgo de muerte. Una vez que se estabilizan estos casos, se recomienda cambiar a un azol para completar la terapia. La anfotericina B es el único antifúngico que puede ser usado durante el embarazo, ya que todos los azoles están contraindicados.⁵⁸⁻⁶⁰ (A1)

El uso de anfotericina B en las meningitis requiere su aplicación intratecal, ya que no pasa la barrera hematoencefálica.⁸³

Figura 1
Tratamiento de las formas clínicas más comunes de la coccidiomicosis



1. Fluconazol o itraconazol 400 mg/día oral por 3 a 6 meses
2. Fluconazol 400 - 800 mg/día oral por 12-18 meses, la administración IV es una alternativa
3. Itraconazol 200 mg c/8 o c/12 h oral por 12-18 meses
4. Anfotericina B 0.5-1.5 mg/kg/día por varios días o semanas hasta estabilización, seguido por azole hasta completar un año
5. Fluconazol 400 - 1 000 mg/día o itraconazol 400 - 600 mg/día + anfotericina B intratecal, 0.1 mg a 1.5 mg/día. El azol debe ser mantenido de por vida.

Nota: los pacientes inmunosuprimidos pueden requerir prolongar los esquemas mientras persista la inmunosupresión.

*Complicaciones locales como empiema o fístula broncopulmonar pueden requerir drenaje o resección quirúrgica.
La destrucción ósea puede requerir reparación quirúrgica.

Figura tomada de Welsh O. Vera-Cabrera L. Rendón A., González G., Bonifaz A. "Coccidiomycosis". Clin Dermatol 2012 Nov-Dec, 30(6), 573-591, Uso y traducción permitido por Elsevier.

Nota: posaconazole es la única alternativa documentada como efectiva para los casos refractarios a tratamientos recomendados.

Manejo de las fallas terapéuticas

Estos casos son sumamente complicados y hay varias alternativas de manejo: se puede incrementar la dosis del mismo azol usado inicialmente, incrementándola en un 50 a 100 %, se puede cambiar por otro azol a su dosis convencional, itraconazol por fluconazol y viceversa, o se puede usar alguno de los otros azoles mencionados.⁵⁸

El posaconazol es el único que tiene ensayos clínicos en los que ha demostrado su utilidad, en este tipo de pacientes.⁶¹ Otra opción terapéutica es el uso de anfotericina B. La combinación de medicamentos, incluyendo azoles con anfotericina B, ha sido reportada, pero no se considera una recomendación estándar en el manejo de la coccidiomycosis.⁸⁴⁻⁸⁷ (B3).

Manejo quirúrgico

Un porcentaje pequeño de pacientes requiere cirugía como tratamiento definitivo o adyuvante a la terapia antifúngica convencional. Así pues, la infección fúngica al no resolverse, puede resultar en secuelas pulmonares, incluyendo nódulos, cavidades y otras complicaciones que requieren la atención del cirujano torácico. Algunos pacientes son referidos por pensarse que las cavidades o los nódulos son de origen neoplásico; en otras ocasiones son referidos por las complicaciones de cavitaciones persistentes como tos crónica, hemoptisis, síntomas sistémicos, ruptura de la cavidad a pleura con los consiguientes neumotórax o hemotórax, fístulas broncopleurales o por infecciones secundarias.(B1)

El tratamiento quirúrgico está indicado también para el drenaje de abscesos o lesiones destructivas, sequestros óseos, inestabilidad de columna o compresión de órganos, como en la pericarditis con derrame pericárdico o tejidos vitales, como un absceso que comprime médula espinal. Se puede requerir la colocación de drenajes con válvula en hidrocefalia.¹

Las complicaciones más frecuentes de la cirugía son: fuga aérea prolongada por más de 5 días y fístulas broncopleurales, que se presentan mayormente en enfermedad cavitaria que en nódulos. Se sugiere que todos los pacientes se mantengan con terapia antifúngica posoperatoria. La mortalidad global es menor al 2 %. El manejo deberá ser hecho por un cirujano torácico calificado y con experiencia en el manejo de esta enfermedad.⁸⁸ (B2)

Coccidioidomicosis y embarazo

La anfotericina B se considera como la terapia de elección para la coccidioidomicosis durante el embarazo, ya que carece de efectos teratogénicos; sin embargo, su toxicidad, su obligada administración intravenosa, y la falta de eficacia para la meningitis coccidioidal (excepto cuando se instila directamente en el líquido cefalorraquídeo), limitan su utilidad. El uso de azoles durante el embarazo se ha asociado a anomalías craneofaciales y esqueléticas.⁸⁸⁻⁹⁰

Si se desarrolla la enfermedad por *Coccidioides* en el embarazo, en el primer trimestre se puede mantener a la paciente en observación, con estrecha vigilancia de complicaciones, sin tratamiento antifúngico; en caso de enfermedad diseminada se recomienda iniciar anfotericina B.(B1)

Las mujeres con infección previa al embarazo, sin evidencia de enfermedad activa, tienen un riesgo bajo de recaída durante el embarazo. Se recomienda seguimiento clínico, incluyendo exámenes serológicos seriados, con pruebas cada 6 a 12 semanas, sin tratamiento antifúngico.³³ (B1)

La aparición de un resultado serológico positivo o un título creciente sugiere reactivación de la enfermedad y se debe considerar el inicio de terapia antifúngica con anfotericina B, durante el primer trimestre e iniciar azoles en los últimos dos trimestres.^{33,74} (C2)

Coccidioidomicosis e infección por VIH

Los pacientes con infección por VIH-1 y cuentas de CD4 < 200/ml que presentan coccidioidomicosis pulmonar primaria deben ser considerados como candidatos a tratamiento con azoles y seguidos al menos por un año, para asegurarse de

que el cuadro se resolvió por completo y de que no existen complicaciones (B3).⁵⁹

Tanto los azoles como los antirretrovirales inhibidores de proteasa y los inhibidores de nucleósidos de la transcriptasa inversa, se metabolizan por el citocromo P-450; esto se puede asociar a niveles subóptimos de los fármacos, por lo que se debe prestar especial atención al seleccionar el régimen antirretroviral con el fin de evitar esta interacción medicamentosa.⁴⁶

No se recomienda la terapia profiláctica en pacientes infectados con VIH habitantes de áreas endémicas. Todos los casos con formas activas deberán recibir tratamiento antifúngico independientemente del nivel de linfocitos CD4 de manera semejante a como se manejan los pacientes sin VIH.⁵⁸ (B2)

La incidencia de pacientes con VIH y coccidioidomicosis ha disminuido drásticamente, por lo que en la actualidad el tratamiento profiláctico en áreas endémicas para pacientes con infección con VIH no se recomienda.⁵⁹ (D3)

Paciente sometido a trasplante de órgano sólido

Los azoles se han utilizado tanto para la profilaxis primaria (sujeto aún no infectado) para pacientes de alto riesgo, como para la profilaxis secundaria (paciente portador de infección latente). Se recomienda la profilaxis secundaria porque las reactivaciones son frecuentes. Los pacientes en riesgo de desarrollar la enfermedad, por tener historia previa de coccidioidomicosis o por tener una serología positiva, deben ser identificados de manera temprana para iniciar tratamiento profiláctico inmediatamente después del trasplante.^{42,45} La duración óptima de la terapia profiláctica es desconocida y tiende a ser prolongada (6-12 meses o más) e individualizada.^{55,59} (Nivel 1)

Los azoles tienen interacción medicamentosa con la ciclosporina y el tacrolimus incrementando el riesgo de nefrotoxicidad.^{42,58}

El tratamiento de la coccidioidomicosis activa después del trasplante es igual al tratamiento en el huésped inmunocompetente.

Inicio de la profilaxis primaria

Dentro de un área donde la enfermedad es endémica, una prueba serológica positiva indica un mayor riesgo para el desarrollo de la infección activa y se recomienda el tratamiento si el conteo de LCD4 + es < 250 células /μl. (B3) Es razonable realizar pruebas serológicas anuales en pacientes con VIH positivo, que habitan áreas endémicas. (C3)

Interrupción de la profilaxis primaria

La profilaxis primaria puede interrumpirse cuando la cuenta de LCD4 en sangre periférica sea ≥ 250 células /μl durante 6 meses (C3). La profilaxis primaria debe ser reiniciada si el número de LCD4 + es < 250 células /μl.⁷⁷ (B3)

Tratamiento de la enfermedad

Para los pacientes con infección clínicamente leves, como la neumonía focal, o que tienen una prueba serológica positiva coccidioidal sola, se debe iniciar la terapia inicial con un triazol antifúngico.(B2) Los datos son limitados en lo que respecta a los triazoles nuevos y voriconazol, posaconazol,

pero estos agentes pueden ser útiles en los casos que no responden a fluconazol o itraconazol.

El voriconazol se debe utilizar con precaución con inhibidores de la proteasa del VIH y efavirenz.

Para los pacientes, con compromiso pulmonar difuso o pacientes gravemente enfermos con enfermedad diseminada extratorácica, la anfotericina B es el tratamiento de elección (A2).

La terapia con anfotericina B debe continuar hasta que se observe mejoría clínica. Algunos autores recomiendan terapia combinada con un antifúngico triazol simultáneamente y anfotericina B continuando el triazol una vez que se suspende anfotericina B.⁵⁹ (B3)

En los pacientes con meningitis por *Coccidioides*, se requiere la consulta con un especialista. El tratamiento debe iniciarse con un triazol antifúngico con penetración a la barrera hematoencefálica como fluconazol intravenoso. (A2) En los casos con falla al tratamiento con triazoles se recomienda anfotericina B intratecal. (A3)

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

No se han observado casos de síndrome de reconstitución inmunológica con coccidioidomicosis.

Interrupción de la profilaxis secundaria (terapia crónica de mantenimiento)

Los pacientes con neumonía coccidioidal focal que han respondido clínicamente a la terapia antifúngica parecen tener un bajo riesgo de recurrencia de la coccidioidomicosis si el conteo de LCD4+ es > 250 células / μ l y están recibiendo tratamiento antirretroviral. Un plan razonable para el tratamiento de estos pacientes es suspender la profilaxis secundaria tras 12 meses de tratamiento, con monitoriza-

ción continua de recidivas utilizando radiografías de tórax seriadas y serología. (C3)

En los pacientes con enfermedad pulmonar difusa o coccidioidomicosis diseminada no meníngea, las recaídas se producen en un 25 % - 33 %, incluso en pacientes sin infección por VIH o aquellos infectados con LCD4+ > 250 células / μ l, por ello junto con tratamiento antirretroviral potente, la terapia antifúngica se debe continuar indefinidamente (A3). En los casos con meningitis, las recaídas se pueden presentar hasta el 80 % si se suspenden los triazoles. Sobre la base de esta evidencia, la terapia para la meningitis debe ser de por vida.^{59,91,92} (A2)

Pediatría

Tradicionalmente, como en la edad pediátrica rara vez es posible demostrar la presencia del hongo, el diagnóstico se sustenta en la suma de criterios que incluyen factores de riesgo como residir en área endémica, en casos de neumonía adquirida en la comunidad que no responden a los antibióticos, especialmente cuando la radiografía muestre adenopatías hilar y/o mediastinal; asimismo en aquellos pacientes con adenopatías, o lesiones óseas, una intradermorreacción positiva a la coccidioidina y resultados de la serología para coccidioidomicosis. Una excepción es la coccidioidomicosis ganglionar. Se puede identificar el agente por métodos microbiológicos o histopatológicos.³⁴⁻³⁶ (A1)

Indicaciones absolutas de tratamiento en pacientes pediátricos (C1): a) recién nacidos y lactantes; b) presencia de adenopatía mediastinal; c) enfermedad diseminada; d) pacientes con inmunocompromiso (VIH/SIDA, linfomas, leucemias, etc.) y e) persistencia de manifestaciones clínicas después de un mes de evolución.

Referencias

1. Laniado-Laborín R. "Coccidioidomicosis: Más que una enfermedad regional". *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2006 Dec;19(4): 301-308.
2. Laniado-Laborín R. "Expanding understanding of epidemiology of coccidioidomycosis in the western hemisphere". *Ann NY Acad Sci*. 2007;1111: 19-34.
3. Castañón-Olivares LR, Aroch-Calderón A, Bazán-Mora E, Córdova-Martínez E. "Coccidioidomicosis y su escaso conocimiento en nuestro país". *Rev Fac Med UNAM* 2004; 47: 145-48.
4. Laniado-Laborín R, Alcantar-Schramm JM, Cazarres-Adame R. "Coccidioidomycosis: An Update". *Curr Fungal Infect Rep* 2012; 6:113-120.
5. Lopes-Colombo A, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Tello F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Micol* 2011; 49: 785-798.
6. DiCaudo DJ. "Coccidioidomycosis: a review and update". *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 929-49.
7. Padua y Gabriel A, Martínez-Ordaz VA, Velasco-Rodriguez VM, Lazo-Sáenz JG, Cicero R. "Prevalence of skin reactivity to coccidioidin and associated risks factors in subjects living in a northern city of Mexico". *Arch Med Res* 1999 Sep-Oct;30(5): 388-92.
8. González-Benavides J, Macotela-Ruiz E. "Panorama de la Coccidioidomicosis en Nuevo León de 1978 a 1988" sept-oct. 1991; 127(5): 427-33, 1991.
9. Laniado-Laborín R. "Coccidioidomycosis and other endemic mycoses in Mexico". *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 249-258.
10. Aguilar JA, Summerson C, Granda MC, Jiménez C, de La Torre S. "Pericarditis por coccidioidomicosis. Informe de un caso". *Arch Cardiol Mex* 2001; 71 (4): 313-8.
11. Rendon A, G Guajardo, G Martínez. "Prevalence of Sensitivity to Coccidioidin in the Northeast of Mexico". *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177: A684.
12. Komatsu K, Vaz V, McRill C, Colman T, Comrie A, Sigel K, et al. "Increase in coccidioidomycosis-Arizona, 1998-2001". *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* February 14, 2003; 52(06): 109-112.
13. Kolivras K, Comrie A. "Modeling valley fever (coccidioidomycosis) incidence on the basis of climate conditions". *Int J Biometeorol* 2003; 47: 87-101.

14. Zender CS, Talamantes J. "Climate controls on valley fever incidence in Kern County, California". *Int J Biometeorol* 2006; 50: 174-182.
15. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. "Coccidioidomycosis. Infect Dis Clin N Am 2003; 17: 41-57, viii.; Comrie AC. Climate factors influencing coccidioidomycosis seasonality and outbreaks". *Environ Health Perspect* 2005; 113: 688-692.
16. Cairns L, Blythe D, Kao A, Pappagianis D, Kaufman L, Kobayashi J, Hajjeh R. "Outbreak of coccidioidomycosis in Washington state residents returning from Mexico". *Clin Infect Dis*. 2000 Jan;30(1): 61-64.
17. Petersen LR, Marshall SL, Barton-Dickson C, Hajjeh RA, Lindsley MD, Warnock DW, Panackal AA, Shaffer JB, Haddad MB, Fisher FS, Dennis DT, and Morgan J. "Coccidioidomycosis among workers at an archeological site, Northeastern Utah". *Emerg Inf Dis* 2004; 10 [4]: 637-641.
18. Zurlo J, Crook T, Green W, Adams J, Freer C, Ratner J, M'ikanatha N, Rankin J, Stetson L, Yeager S, Pappagianis D. "Coccidioidomycosis in travelers returning from Mexico—Pennsylvania", 2000. *MMWR* 2000; 49(44): 1004-1006.
19. Hector RF, Laniado-Laborín R. "Coccidioidomycosis-A Fungal Disease of the Americas". *PLoS Med* 2005; 2(1): 15-18, e2.
20. De Deus Filho A. "Chapter 2: coccidioidomycosis". en *J Bras Pneumol* [online]. 2009, vol.35, n.9, pp. 920-930. ISSN 1806-3713. http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n9/en_v35n9a14.pdf
21. Vikram HR, Dhaliwal G, Saint S, Simpson CB. "Clinical problem-solving. A recurrent problem". *N Engl J Med*. 2011 Jun 2;364(22):2148-54. doi: 10.1056/NEJMcps1000691.
22. Blair JE. "State-of-the-Art Treatment of Coccidioidomycosis. Skin and Soft-Tissue Infections". *Ann NY Acad Sci*, 2007; 1111: 411-421.
23. Kim MM, Blair JE, Carey EJ, Wu Q, Smilack JD. "Coccidioid pneumonia, Phoenix, Arizona, USA, 2000–2004". *Emerg Infect Dis*. 2009;15:397-401.
24. Ampel NM. "New perspectives on Coccidioidomycosis". *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7: 181-185.
25. Castañeda-Godoy R, Laniado-Laborín R. "Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomycosis. Presentación de dos casos clínicos". *Rev Inst Nal Enf Resp* 2002; 15: 98-101.
26. Murthy MH, Blair JE. "Coccidioidomycosis" *Curr Fungal Infect Rep*. 2012; 3(1): 7-14.
27. Arsura EL, Kilgore WB, Caldwell JW, Freeman JC, Einstein HE, Johnson RH. "Association between facial cutaneous coccidioidomycosis and meningitis". *West J Med* 1998; 169:13-16.
28. Spinello IM, Munoz A, Johnson RH. "Pulmonary Coccidioidomycosis." *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29(2): 166-173.
29. Blair JE. "Coccidioid meningitis: update on epidemiology, clinical features, diagnosis, and management". *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11: 289-295.
30. Cadena J, Hartzler A, Hsue G, Longfield RN. "Coccidioidomycosis and tuberculosis coinfection at a tuberculosis hospital. Clinical features and literature review". *Medicine*. 2009; 88(1): 66–76.
31. Hernández M, Sosa LR, Ramos M E. "Complejo cutáneo-ganglionar de la Coccidioidomycosis". *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59(3): 174-178.
32. Spinello IM, Johnson RH, Baqi S. "Coccidioidomycosis and pregnancy: a review". *Ann NY Acad Sci*. 2007; 1111: 358-364.
33. Bercovitch RS, Catanzaro A, Schwartz BS, Pappagianis D, Watts DH, Ampel NM. "Coccidioidomycosis During Pregnancy: A Review and Recommendations for Management Clinical Infectious Diseases 2011"; 53: 363-368.
34. Cano RM, Álvarez HG, Durazo AM, Peralta VI. "Coccidioidomycosis pulmonar; 24 años de experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora". *Rev Mex Ped* 2008; 75(4): 162-167.
35. Cano RM, Dorame CR, Gómez RN, Contreras SJ. "Coccidioidomycosis Diseminada con Afección de Nódulos Linfáticos: Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (1983-2004)." *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2006; 23(1): 10-14.
36. Cano RM, Álvarez HG, Contreras SJ, Dorame CR, Peralta VI. "Coccidioidomycosis diseminada con afección osteoarticular: experiencia del Hospital Infantil del Estado de Sonora, 1979-2004". *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2008; 25(2): 63-70.
37. McCarty JM, Demetral LC, Dabrowski L, Kajal AK, Bowser AM, Hanhn JE. "Pediatric coccidioidomycosis in central California: a retrospective case series". *Clin Infect Dis* 2013 Jun;56(11): 1579-1585.
38. Zeluff BJ. "Fungal pneumonia in transplant recipients". *Semin Respir Infect* 1990;5(1): 80-89.
39. Hall KA, Copeland JG, Zukoski CF, Sethi GK, Galgiani JN. "Markers of coccidioidomycosis before cardiac or renal transplantation and the risk of recurrent infection". *Transplantation* 1993; 55(6): 1422-1424.
40. Holt CD, Winston DJ, Kubak B, Imagawa DK, Martin P, Goldstein L, Olthoff K, Millis JM, Shaked A, Shackleton CR, Busuttil RW. "Coccidioidomycosis in liver transplant patients". *Clin Infect Dis* 1997;24(2): 216-221.
41. Blair JE, Logan JL. "Coccidioidomycosis in Solid Organ Transplantation". *Clin Infect Dis* 2001; 33(9): 1536-44.
42. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttil RW. "Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial". *Ann Intern Med* 1999; 131(10): 729-737.
43. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, Tesser J, Posever J, Miller M, Araujo J, Kageyama DM, Berry M, Karl L, Yung CM. "Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists". *Arthritis Rheum*. 2004 Jun;50(6): 1959-1566.
44. Mertz LE, Blair JE. "Coccidioidomycosis in rheumatology patients: incidence and potential risk factors" *Ann NY Acad Sci* 2007; Sep;1111:343-357.
45. Limper AH, Knox KS, Sarosi BA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, Davies SF, Dismukes WE, Hage CA, Marr KA, Mody CH, Perfect JR, Stevens DA. "American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients". *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(1): 96-128.
46. Ampel NM. "Coccidioidomycosis in Persons Infected with HIV-1". *Ann NY Acad Sci* 2007; 1111: 336-342.
47. Masannat FY, Ampel NM. "Coccidioidomycosis in Patients with HIV-1 Infection in the Era of Potent Antiretroviral Therapy". *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1-7.
48. Huang JY, Bristow B, Shafir S, Sorvillo F. "Coccidioidomycosis associated Deaths, United States, 1990-2008". *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1723-8.

49. Castañón L. "Coccidioidomycosis". *Portal de la Facultad de Medicina, UNAM*, 2011 [<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/coccidiomycosis.html>]
50. Laniado LR, Cárdenas MR. "Tijuana: zona endémica de infección por *Coccidioides immitis*". *Salud Pública Méx* 1991; 33(3): 235-239.
51. Muñoz-Hernández B, Martínez-Rivera MA, Palma-Cortés G, Manjarrez E. "Innovation of the Parasitic Cycle of *Coccidioides* spp. 2008". [http://cdn.intechopen.com/pdfs/31807/InTech-Innovation_of_the_parasitic_cycle_of_coccidioides_spp_.pdf]
52. Carpenter JB, Feldman JS, Leyva WH, DiCaudo DJ. "Clinical and pathologic characteristics of disseminated cutaneous coccidioidomycosis". *J Am Acad Dermatol* 2010.
53. Simental F, Bonifaz A. "Coccidioidomycosis en la Región Lagunera de Coahuila, México". *Dermatología Rev Mex* 2011;55(3): 140-151.
54. Lindsley, Morrison CJ, Warnock DW. 2006. "Serological and molecular diagnosis of fungal infections", p. 569-605. En B. Detrick, R. G. Hamilton, and J. D. Folds (ed.), *Manual of molecular and clinical laboratory immunology*, 7th ed. ASM Press, Washington, DC.
55. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. Mc Graw Hill, 3ra edición, 2010; pp. 223-239.
56. Humbría GL, Hernández VR, Pérez BM, García HL, Mendoza M, Zambrano E. "Evaluación del inmunoanálisis enzimático en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con coccidioidomycosis". *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* [revista en Internet]. 2011 Jun [citado 2013 Jul 11]; 31(1): 42-47. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562011000100009&lng=es
57. Moroyoqui NL, Figueroa SR. "Coccidioidomycosis". *Med Int Mex* 2008;24(2):125-141.
58. de Macêdo RCL, Rosado AS, da Mota FF, Cavalcante MA, Eulálio KD, D Filho A, Martins LM, Lazéra MS, Wanke B. "Molecular identification of *Coccidioides* spp. in soil samples from Brazil". *BMC Microbiol* 2011; 11: 108.
59. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. "Coccidioidomycosis". *Clin Infect Dis*. 2005;41: 1217-1223.
60. Welsh O, Vera-Cabrera L, Rendon A, Gonzalez G, Bonifaz A. "Coccidioidomycosis". *Clin Dermatol* 2012; 30(6): 573-591.
61. Catanzaro A, Cloud GA, Stevens DA, Levine BE, Williams PL, Johnson RH, Rendon A, Mirels LF, Lutz JE, Holloway M, Galgiani JN. "Safety, tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with non-meningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis". *Clin Infect Dis* 2007; 1;45(5):562-568.
62. Stevens DA, Rendon A, Gaona-Flores V, Catanzaro A, Anstead GM, Pedicone L, Graybill JR. "Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis". *Chest*. 2007;132(3): 952-958.
63. Antony S. "Use of the Echinocandins (Caspofungin) in the Treatment of Disseminated Coccidioidomycosis in a Renal Transplant Recipient". *Clin Infect Dis*. (2004) 39(6): 879-880.
64. Hsue G, Napier JT, Prince RA, Chi J, Hospenthal DR. "Treatment of meningeal coccidioidomycosis with caspofungin". *J Antimicrob Chemother* 2004; 54(1): 292-294.
65. Proia L, Tenorio A. "Successful use of voriconazole for treatment of *Coccidioides* meningitis". *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(6): 2341.
66. Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. "New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage". *Clin Infect Dis* 2006; 15;43(8): 1060-1068.
67. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Johnson RH, Williams PL, Mirels LF, Nassar F, Lutz JE, Stevens DA, Sharkey PK, Singh VR, Larsen RA, Delgado KL, Flanagan C, Rinaldi MG. "Comparison of Oral Fluconazole and Itraconazole for Progressive, Nonmeningeal Coccidioidomycosis: A Randomized, Double-Blind Trial." *Ann Intern Med*. 2000;133(9): 676-686.
68. Winn WA. "The use of amphotericin B in the treatment of coccidioidal disease". *Am J Med*. 1959;27(4):617-635.
69. Antony S, Dominguez DC, Sotelo E. "Use of liposomal amphotericin B in the treatment of disseminated coccidioidomycosis". *J Natl Med Assoc* 2003; 95(10): 982-985.
70. González GM, Tijerina R, Najvar LK, Bocanegra R, Rinaldi MG, Graybill JR. "Efficacies of amphotericin B (AMB) lipid complex, AMB colloidal dispersion, liposomal AMB, and conventional AMB in treatment of murine coccidioidomycosis". *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6): 2140-2143.
71. Ringdén O, Andström E, Remberger M, Svahn BM, Tollemar J. "Safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) in 187 transplant recipients treated with cyclosporine". *Bone Marrow Transplant* 1994;14 Suppl 5:S10-S14.
72. Lopez-Berestein G, Bodey GP, Fainstein V, Keating M, Frankel LS, Zeluff B, Gentry L, Mehta K. "Treatment of systemic fungal infections with liposomal amphotericin B". *Arch Intern Med* 1989;149(11): 2533-2536.
73. Catanzaro A, Galgiani JN, Levine BE, Sharkey-Mathis PK, Fierer J, Stevens DA, Chapman SW, Cloud G. "Fluconazole in the treatment of chronic pulmonary and nonmeningeal disseminated coccidioidomycosis. NIAID Mycoses Study Group". *Am J Med* 1995; 98(3): 249-256.
74. Peterson CM, Schuppert K, Kelly PC, Pappagianis D. "Coccidioidomycosis and pregnancy". *Obstet Gynecol Surv* 1993;48(3):149-156.
75. Marzo CM, Coello PA. "Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones". GRADE Working Group. *Aten Primaria*. 2006;37(1): 00-00.
76. Dewsnup DH, Galgiani JN, Graybill JR, Diaz M, Rendon A, Cloud GA, Stevens DA. "Is it ever safe to stop azole therapy for *Coccidioides immitis* meningitis?" *Ann Intern Med* 1996; 124(3): 305-310.
77. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H. "Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America". *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR04):1-198.
78. Tucker J, Galgiani D, Denning, Hanson LH, Graybill JR, Sharkey K, Eckman MR, Salemi C, Libke R, Klein RA, Stevens DA. "Treatment of coccidioidal meningitis with fluconazole". *Rev Infect Dis* 1990; 12(Suppl 3):S380-S389.
79. Galgiani J, Catanzaro A, Cloud G, Higgs J, Friedman BA, Larsen RA, Graybill JR. "Fluconazole therapy for coccidioidal meningitis: the NIAID-Mycoses Study Group". *Ann Intern Med* 1993; 119(1): 28-35.
80. Tucker RM, Denning DW, Dupont B, Stevens DA. "Itraconazole therapy for chronic coccidioidal meningitis". *Ann Intern Med* 1990; 112(2): 108-112.

81. Stevens DA, Rendon A, Gaona-Flores V, Catanzaro A, Anstead GM, Pedicone L, Graybill R. "Posaconazole therapy for chronic refractory coccidioidomycosis". *Chest*. 2007;132(3): 952-258.
82. Krcmery V Jr, Huttova M, Masar O. "Teratogenicity of fluconazole". *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(9): 841.
83. Strushkevich N, Usanov SA, Park HW. "Structural basis of human CYP51 inhibition by antifungal azoles". *J Mol Biol* 2010; 397(4): 1067-1078.
84. Goodyear SR, Aspden RM, Talbot R, Gudersen TE, Blomhoff R, Henderseon C, Wolf CR, Tickle C. "Cholesterol metabolism: the main pathway acting downstream of cytochrome P450 oxidoreductase in skeletal development of the limb". *Mol Cell Biol* 2009; 29(10): 2716-2729.
85. Prabhu RM, Bonnell M, Currier BL, Orenstein R. "Successful Treatment of Disseminated Nonmeningeal Coccidioidomycosis with Voriconazole". *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39(7): e74-e77.
86. Stevens DA, Shatsky SA. "Intrathecal amphotericin in the management of coccidioid meningitis". *Semin Respir Infect* 2001; 16(4): 263-269.
87. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK, CDC, "National Institutes of Health, Infectious Diseases Society of America. Treating Opportunistic Infections among HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America". *Clin Infect Dis* 2005; 40(Supplement 3): S131-S235.
88. Sugar AM. "Use of amphotericin B with azole antifungal drugs: what are we doing". *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(9): 1907-1912.
89. Park DW, Sohn JW, Cheong HJ, Kim WJ, Ja M, Kim JH, Shin C. "Combination therapy of disseminated coccidioidomycosis with caspofungin and fluconazole". *BMC Infectious Diseases*. 2006;6: 26.
90. Jasroszewski DE, Halabi WJ, Blair JE, Coakley BJ, Wong RK, Parish JM, Vaszar LT, Kisne S, Vikran HR, DeValeria PA, Lanza LA, Arabia FA. "Surgery for Pulmonary Coccidioidomycosis: A 10-Year Experience". *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1765-1772.
91. Proia et al. "Endemic Fungal Infections in Solid Organ-Transplant Recipients". 2009; 9 (Suppl 4): S199-S207.
92. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, Rosenstein NE, Mosley D, Boyd D, England B, Perkins BA, Ampel NM, Hajjeh RA. "Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention". *J Infect Dis* 2000; 181: 1428-1434.

Reyna Figueroa, Jesús*,**
García Beristáin, Juan Carlos*
Limón Rojas, Ana Elena*
Madrid Marina, Vicente**

El papel del ecosistema intestinal en la colitis neutropénica

The role of the intestinal ecosystem in neutropenic Colitis

Fecha de aceptación: julio 2014

Resumen

La coexistencia de los microorganismos con antígenos de superficie encontrados en el tejido intestinal favorece la formación de anticuerpos inmunológicamente tolerantes, manteniendo el nicho ecológico ocupado y funcional e impidiendo la colonización de bacterias consideradas patógenas. Los niños con enfermedades hemato-oncológicas, pueden presentar como complicación colitis neutropénica y sepsis de origen abdominal, una vez que son tratados con agentes quimioterapéuticos que producen una disminución en el conteo sanguíneo total de neutrófilos. La alteración en el microambiente intestinal produce las condiciones necesarias para que los microorganismos permanentes, y los que se encuentran de manera transitoria como residentes en este nicho ecológico, desarrollen los mecanismos de virulencia que los caracterizan como patógenos.

Palabras clave: *disbiosis, colitis neutropénica, leucemia, microbiota.*

Abstract

Coexistence between microorganisms with surface antigens found in intestinal tissue promotes the formation of antibodies immunologically tolerant so in this way the ecological niche gets occupied and functional preventing the bacterial colonization considered as pathogenic. Children with hematological diseases also oncological can present neutropenic colitis and abdominal sepsis as a complication once they are treated with chemotherapeutic agents who produce a decrease in total number of neutrophil in blood. The alteration in the intestinal microenvironment promotes that permanent microorganisms and another ones that are transient as residents in this ecological niche develop virulence mechanisms that characterize them as pathogens.

Keywords: *Dysbiosis, Neutropenic colitis, Leukemia, Microbiota.*

Introducción

Entre los ejemplos biológicos de un sistema que opera fuera del equilibrio, que mantiene flujos constantes de energía y que esta interconectado de manera no lineal entre sus múltiples vías y componentes, el ecosistema intestinal es de los más representativos. La conjunción de sus procesos integra un sistema auto organizado en el que se reconocen sistemas dinámicos inestables y fluctuantes.¹

A partir del concepto de estructura no solo como forma física de un ente, sino con base en las propiedades físico químicas que componen un fenómeno, el micro

ecosistema intestinal cumple los requisitos básicos para considerarse un sistema autopoyético, dado que se caracteriza por una red de procesos u operaciones que lo hace distinguible de los demás sistemas y que pueden crear o destruir elementos de él mismo, como respuesta a las perturbaciones del medio. Aunque el sistema cambie estructuralmente, dicha red permanece estable durante toda su existencia, manteniendo la identidad y cumpliendo con el requisito de un sistema autopoyético molecular: "están vivos sólo mientras están en autopoyesis".²

*Servicio de Pediatría, Hospital Central Sur Petróleos Mexicanos

**Programa de Doctorado en Ciencias Médicas en Salud Pública con concentración en Enfermedades Infecciosas. Instituto Nacional de Salud Pública

Correspondencia: M. en C. Jesús Reyna Figueroa
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos,
Blvd. Adolfo Ruíz Cortines No. 4091, Col. Fuentes del Pedregal
Delegación Tlalpan C.P. 14140 México D.F.
Dirección electrónica: jesusreynaf@gmail.com

La estructura del ecosistema intestinal establece fenómenos irreversibles y, por tanto, fuertemente disipativos que tiene entre sus mecanismos funciones compensatorias para poder mantenerse. Esto es; la microbiota, considerada un componente esencial del medio intestinal, siempre estará presente como parte de esa estructura; las condiciones pueden cambiar, pero el fenómeno colonizador se mantendrá a pesar de la disminución o proliferación de las bacterias adaptadas a las condiciones. El nicho ecológico cambiará de colonizadores pero nunca dejará de estar ocupado, incluso los microorganismos pueden coexistir en condiciones de óxido reducción del medio con modificación en el papel que juegan en su relación con el huésped; pasando de una normobiosis a una disbiosis como consecuencia de la modificación.^{3,4}

En condiciones ideales la relación de la microbiota con el huésped se mantiene en un ambiente de mínima respuesta inflamatoria, la suficiente para mantener la relación y homeostasis del organismo. Si consideramos que dicha inflamación existe prácticamente desde el nacimiento, producto de las interacciones entre sustancias microbianas, epitelio intestinal, irrigación sanguínea y la respuesta inmune local; es de esperarse que los mecanismos pro inflamatorios estén vigentes y activos en una baja intensidad, mientras las condiciones microambientales sean suficientes para la persistencia del equilibrio. Existirán en el transcurso de la existencia del huésped factores que modifiquen el ambiente intestinal y alteren la normobiosis habitual, una y otra vez recuperable mediante mecanismos establecidos en esas interacciones, manteniendo lo más cercano al equilibrio al sistema.⁵

El pool genético microbiano excede considerablemente la complejidad del genoma humano, el número de bacterias alcanza valores diez veces superiores al de las células del organismo, lo que constituye colectivamente un órgano activo, cuyo metabolismo influye de forma decisiva en el mantenimiento de la homeostasis del individuo, de tal forma que en términos metabólicos, la interacción humano/microbiota intestinal se cataloga como supra o superorganismo,⁶ constituyendo un complejo ecosistema integrado por más de 400 especies bacterianas. La gran mayoría de estas bacterias no son dañinas para la salud, y muchas son beneficiosas. Se calcula que solamente 100 pueden llegar a ser perjudiciales. El equilibrio depende, además, de un complejo número de factores fisiológicos como la capa de moco, el peristaltismo intestinal, la velocidad de recambio del epitelio, la acidez y la actividad enzimática endógena.⁷

En este contexto, existen grupos de individuos con un riesgo incrementado de desarrollar un proceso séptico; los niños con enfermedades hemato-oncológicas particularmente leucémicos, quienes presentan mayores cifras de la enfermedad que la población en general hasta en un 30%, y cuyo origen se establece a partir de la traslación bacteriana intestinal que se produce posteriormente al tratamiento con agentes quimioterapéuticos como metotrexato, ciclosporina, etopósido y vincristina; y a la disminución en las cifras sanguíneas de neutrófilos totales, presentando como datos clínicos fiebre y dolor abdominal diarrea o constipación, y alteraciones en imágenes ultrasonográficas o por tomografía computarizada que evidencian un engrosamiento de la pared intestinal mayor de 4 mm, conocido como colitis neutropénica.^{6,8}

Dinámica de la microbiota en el intestino

Las especies que conforman la microbiota interactúan con los numerosos y diversos oligosacáridos que se unen a apomucina, al ser sintetizadas por la adición secuencial de cinco diferentes azúcares por acción de las glucosil transferasas del aparato de Golgi, estas generan diversas señales por unión a diferentes ligandos en bacterias, virus, lectinas, moléculas de adhesión, factores de crecimiento y citocinas, manteniendo las subpoblaciones microbianas en límites permisibles.⁸ Una vez establecida la microbiota transforma la fibra dietética o los mucopolisacáridos en azúcares simples, ácidos grasos de cadena corta y otros nutrientes que pueden ser absorbidos, producen vitamina K, vitamina B12 y ácido fólico. Además de que participa en el metabolismo y recirculación de ácidos biliares, en la transformación de carcinógenos potenciales como los compuestos N-nitroso y aminas heterocíclicas y la activación de algunos compuestos bioactivos como fitoestrógenos. Otras funciones de las bacterias gastrointestinales cuyos mecanismos aún no se comprenden en su totalidad incluye la regulación de la angiogénesis.⁹

Reportes recientes han dividido a la microbiota en tres diferentes poblaciones, el resultado de esto puede ser el punto de inicio para explicar enfermedades como la obesidad y la enfermedad intestinal inflamatoria, y para en un futuro personalizar la medicina. En este contexto, los géneros dominantes *Bacteroides spp* se conocen por su adecuado metabolismo de carbohidratos, *Prevotella* tiende a degradar el moco en el intestino pudiendo participar en el dolor intestinal que se presenta en la enfermedad inflamatoria. Algunos *Ruminococcus* ayudan a absorber azúcares lo cual puede contribuir a la ganancia de peso. No se ha establecido el papel que juegan en la colitis neutropénica.^{10,11}

Normobiosis intestinal y el sistema inmune

La pregunta de ¿por qué el sistema inmune es permisivo con estos microorganismos?, contra los que no monta una respuesta inmune para erradicarlos, ha tratado de ser explicada desde diferentes puntos de vista: 1) La existencia de títulos bajos de anticuerpos contra bacterias, virus y hongos que habitan en el intestino, son consecuencia de la estimulación antigénica de la flora. Sin embargo este bajo contenido de anticuerpos es suficiente para mantener la actividad microbiana en términos de normobiosis y evitar una posible invasión de los integrantes de la microbiota; 2) Los anticuerpos formados por el estímulo de los antígenos de la flora intestinal puede presentar coincidencias estructurales con los antígenos de superficie encontrados en los tejidos del individuo, lo que favorece el reconocimiento cruzado por parte de anticuerpos inmunológicamente tolerantes hacia ambos. Cuando esto no es así, existe una reactividad cruzada, argumento que explica la relación que se ha estudiado en los últimos años entre la microbiota y las enfermedades autoinmunes como es el caso del lupus eritematoso, donde se forman anticuerpos contra el ADN. Esto es, ellos no se formaron contra el ADN del huésped, sino por estímulo antigénico de lipopolisacáridos de la microbiota intestinal;¹² 3) También se ha establecido que las células dendríticas son las responsables de inducir la tolerancia a las bacterias, transportando una muestra de ellas de la luz intestinal a

los nódulos linfoides locales, donde las bacterias son presentadas a células activando el sistema inmune innato y adaptativo; y 4) La interacción entre las inmunoglobulinas, particularmente la IgA que se secreta en la mucosa y los microorganismos, mantiene el nicho ecológico ocupado y funcional, lo que impide la colonización de bacterias consideradas patógenas; o la expresión de sus mecanismos de virulencia, y mantiene las poblaciones en cantidades mínimas (casi siempre <100 mil ufc) y el metabolismo bacteriano reducido al mínimo; gracias a la producción de sustancias que inhiben su desarrollo (antibióticos y bacteriocinas). Cuando la microbiota disminuye por factores como el uso de antimicrobianos, el cambio en el pH intestinal, o las alteraciones en la irrigación sanguínea de los tejidos, las condiciones cambian y permiten que microorganismos con potencial patógeno comprobado produzcan enfermedad.¹²

Cuadro 1
Microorganismos asociados a colitis neutropénica

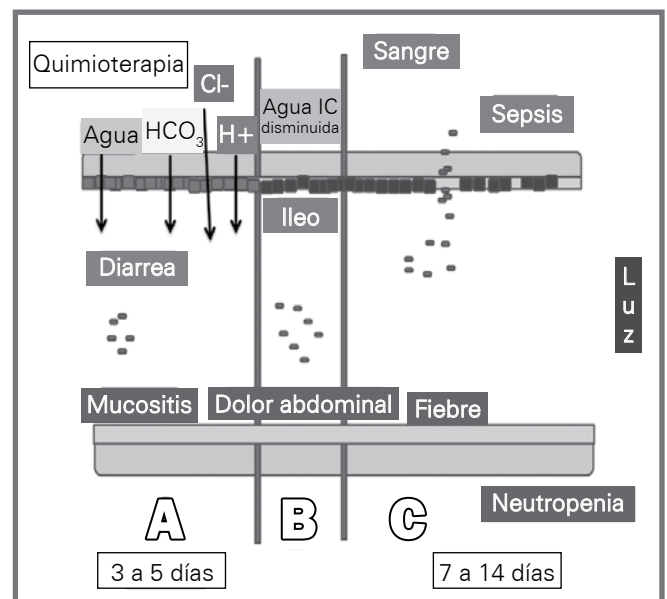
Poco Frecuentes	Frecuentes
<i>Lactobacillus spp</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Achromobacter</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
<i>Acidaminococcus frementans</i>	<i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Aeromonas spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Bacteroides spp.</i>	<i>Enterococcus sp</i>
<i>Bifidobacterium spp.</i>	<i>Alcaligenes xilosoxidans</i>
<i>Campylobacter spp.</i>	<i>Bacillus spp</i>
<i>Clostridium spp.</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Corynebacterium spp.</i>	<i>Propionibacterium spp.</i>
<i>Eubacterium spp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Flavobacterium spp.</i>	
<i>Fusobacterium spp.</i>	
<i>Ruminococcus bromii</i>	
<i>Sarcina spp.</i>	
<i>Veillonella spp.</i>	
<i>Vibrio spp.</i>	

La barrera epitelial intestinal mantiene por su parte una separación entre el medio interno y el externo, en la que existe una estrecha comunicación entre el huésped y la microbiota. Principalmente, dos grupos de receptores de la familia de los Toll-like receptor (TLR) y el receptor del do-

minio de la oligomerización de nucleótidos (NOD), modulan la respuesta inflamatoria al estar presentes en la membrana externa intestinal, sitio donde reconocen a las bacterias y activan (NFκB) la subsecuente respuesta inflamatoria. En apariencia estos TLR proveen una resistencia natural y previenen la adherencia de bacilos entéricos patógenos.¹³

Contrariamente a la interacción que presupone el beneficio mutuo de un microambiente ecológicamente equilibrado; la disbiosis intestinal en una superficie extensa del organismo (250 m²), refleja falla en los mecanismos de defensa locales, ausencia de sustratos habituales y aumento en los productos del metabolismo de sustratos secundarios. Las funciones básicas intestinales como la absorción, la digestión de alimentos y la eliminación de sustancias no digeridas, todas ellas se encuentran alteradas, lo que establece las condiciones necesarias para que desaparezcan los microorganismos permanentes y los que se encuentran de manera transitoria como residentes en este nicho ecológico (microbiota intestinal), dando oportunidad a microorganismos con mecanismos de virulencia que los caracterizan como patógenos a desplazarlos del nicho ecológico.^{14,15}

Figura 1
Consecuencias del uso de quimioterapia a nivel del microambiente intestinal



- Durante los primeros cinco días de quimioterapia, se produce esfacelación e inflamación de la mucosa (mucositis) a nivel intestinal, existe salida de electrolitos monovalentes a la luz intestinal, y como consecuencia de la inflamación disminuye la absorción de agua, lo que produce diarrea mucosa (secretora y exudativa).
- Posterior al uso de la quimioterapia, puede existir constipación aunque en menor porcentaje que la diarrea, la inflamación se perpetúa y produce dolor abdominal. La proliferación bacteriana aumenta e incrementa el metabolismo de los azúcares, con mayor producción de gas intestinal, mayor distensión abdominal, se agrega náusea y vómitos.
- Siete a 14 días después de la quimioterapia, y si las condiciones se perpetúan, existe incremento en la isquemia, necrosis, se producen ulceraciones, lo que permiten el paso de bacterias al torrente sanguíneo de un individuo con neutropenia y favorece así las infecciones sistémicas graves.

Como se mencionó antes, diversos factores deben confluir para que se presente el daño en el epitelio intestinal, la alteración de la respuesta inmune primaria y la activación de la respuesta inflamatoria sistémica como un síndrome. La quimioterapia a nivel tumoral impide la reproducción celular, paraliza su crecimiento al lesionar los ácidos nucleicos, o bien al interferir en funciones biológicas vitales para el crecimiento y desarrollo celular, y condiciona, como efecto secundario, toxicidad a nivel de médula ósea, inflamación, daño en barreras mucosas y daño epitelial en aparato gastrointestinal con desfacelación y ulceración sobre todo del íleon terminal y ciego. Estos eventos condicionan un incremento en la presión intraluminal, isquemia en la submucosa y traslación bacteriana con sepsis, lo que predispone a una mayor necrosis tisular, perforación y peritonitis.¹⁶ (Figura 1) La neutropenia por su parte es un problema habitual asociado a la quimioterapia y su presencia incrementa el riesgo de morbilidad por procesos infecciosos agregados. Se presenta en un intervalo de tiempo estipulado entre 7 y 14 días posteriores a la administración de los medicamentos, y es uno de los tres eventos necesarios para el daño ulcerativo de la mucosa, hemorragia submucosa, invasión bacteriana y necrosis parietal del ciego, colon, intestino delgado, recto y esófago.¹⁷

Los eventos previos, implican que entre 3 y 5 días posteriores al inicio de la quimioterapia los individuos pueden desarrollar mucositis dato que es tomado por algunos autores como un signo de alarma en el probable desarrollo de colitis neutropénica.¹⁸

El tercer factor, que junto con la neutropenia y el daño a la mucosa intestinal interviene en la génesis de la colitis neutropénica y la sepsis, se refiere a la pérdida de la interacción entre los microorganismos componentes de la microbiota, las células de defensa del huésped y los sustratos existentes en la luz intestinal obtenidos de las diferentes fases del metabolismo.¹⁹

Disbiosis intestinal y colitis neutropénica

Como respuesta primaria al daño endotelial por acción de los quimioterapéuticos, una serie de sustancias proinflamatorias son liberadas por activación del sistema monocito-macrófago; entre ellos el TNF alfa, o la cascada de interleucinas proinflamatorias. Clínicamente aparece la fiebre, la dificultad respiratoria, alteraciones en signos vitales como taquicardia, y de la presión arterial. Las enzimas intracelulares convierten la glucosa en dióxido de carbono, agua y fosfatos de alta energía (ATP), y ocurre la reducción de equivalentes como el dinucleótido de adenilflavina (FADH2) y el dinucleótido de nicotinamida-adenina reducido (NADH2), que en presencia de oxígeno y ante citocromos mitocondriales se reducen formando grandes cantidades de ATP y agua.²⁰

La comunicación intercelular genera la respuesta de la célula responsable de los cambios inevitables isquémicos a ese nivel y afecta fundamentalmente a las células diana, dando lugar a la activación de fosfolipasa A2, amplificación de la producción de citoquinas, inducción de la síntesis de óxido nítrico, expresión de moléculas de adhesión, activación del sistema de complementos y la coagulación, peroxidación lipídica, activación del sistema de bradicinina e inducción de apoptosis, donde por intercomunicación

celular se produce destrucción bacteriana y necrosis (proceso de inflamación y destrucción celular). Al romperse el equilibrio entre apoptosis y necrosis, ocurren tormentas citoquinas y se forman, en las primeras 40 horas, radicales libres y enzimas proteolíticas. Explicando el porqué de las principales manifestaciones del paciente séptico resultantes de la lesión endotelial, miocardiopatía, encefalopatía, nefropatía, estado de hipercatabolia e hipercoagulabilidad. O sea, el paciente séptico presenta un trastorno grave en la utilización de los sustratos.^{20,21}

Los estados de la enfermedad, y las terapias asociadas a la diarrea o constipación ocasionadas por la quimioterapia alteran la composición de la microflora, existe cambio del pH intestinal, la absorción se ve alterada debido al daño de las vellosidades y a que se reduce el área de superficie para la absorción resultando en diarrea.²¹

Se han establecido cinco fases para comprender el fenómeno de las alteraciones intestinales en la mucosa: 1) formación de radicales de oxígeno que activan factores nucleares Kappa- B (NFkB) durante la fase de iniciación; 2) inducción de señales moleculares como Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), produciendo inflamación en el tejido relacionada con el tratamiento y apoptosis al existir una sobreexpresión de la inducción de señales; 3) amplificación de moléculas mensajeras en la fase de señalización, lleva a más inflamación y apoptosis; 4) discontinuidad de la barrera epitelial resultante de la apoptosis durante la fase ulcerativa promueve la traslación bacteriana; y 5) fase de reparación, que se da espontáneamente mediante proliferación celular.²²

Aunque existen reportes que evidencian la afectación directa en la mucosa intestinal de la formación de metabolitos tóxicos activos de ciertos quimioterapéuticos por parte de la microbiota, en apariencia no juegan un papel protagónico en la producción de mucositis, pero si representa un vértice de atención en la producción de sepsis secundaria a traslación bacteriana observada en las fases III y IV en un huésped con neutropenia.^{22,23}

Conclusiones

El papel de la microbiota intestinal en niños con colitis neutropénica, adquiere importancia desde el punto de vista biológico; dado que más del 90 % de los casos de sepsis se asocia a ella; convirtiéndose en el estímulo que detona la respuesta inflamatoria sistémica e incrementa el daño endotelial del intestino produciendo en casos extremos necrosis del tejido.

De manera inicial; y a pesar de que el pensamiento generalizado es que la microbiota intestinal, fuera de un contexto de "normalidad" en individuos que recibieron quimioterapia, es el punto inicial del problema inflamatorio del colon, el enfoque de la interacción microbiana con el huésped revela que en realidad la disbiosis intestinal debe analizarse como una consecuencia de la convergencia de dos factores principales: la quimioterapia y la neutropenia con otros factores secundarios (abusos de antibióticos, anemia, hipoxemia, daño epitelial, etc.)

Referencias

- Goñi J, García JM. "Dinámica de Sistemas Biológicos: modelando complejidad". *Inilnv* 2006; 1: r1. Disponible en revistaselectronicas.ujaen.es/index.php/inilnv/article/download/235/217
- Bourguine P, Stewart J. "Autopoiesis and Cognition" *Artificial Life* 2004;10: 327-345.
- Sissons CH, Anderson SA, Wong L, Coleman MJ, White DC: "Microbiota of Plaque Microcosm Biofilms: Effect of Three Times Daily Sucrose Pulses in Different Simulated Oral Environments". *Caries Res* 2007;41:413-422 (DOI: 10.1159/000104801)
- Polechova J. "Ecological niche" disponible en http://bartongroup.icapb.ed.ac.uk/resources/papers/Ecological_niche_811.pdf
- Lora V.H, Midtvedt M, Gordon J. "How host microbial interactions shape the nutrient environment of mammalian intestine". *Annual Review of Nutrition* 2002; 22: 283-307.
- Van Vliet M, Harmsen H, de Bont E, Tissing W. "The role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy- Induced Mucositis". *PLoS Pathogens* 6(5)
- Mazmanian S. "The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease". *Nature Reviews Immunology* 2009; 9, 313-323.
- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Coxam V, Davicco MJ, Léotoing L, Wittrant Y, Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM, Meheust A. "Prebiotic effects: metabolic and health benefits". *Br J Nutr.* 2010; ;104 Suppl 2:S1-63.
- Hooper LV. "Bacterial contributions to mammalian gut development". *Trends Microbiol.* 2004;12(3):129-134.
- Franchi L, Warner N, Viani K, Nunez G (2009) "Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense". *Immunol Rev* 227: 106-128.
- Duran PEG, Rivera BC, Banda LMI, Collazo JJ, Asela LAN, Casasola CJC. "Enterocolitis neutropénica en el paciente con neoplasia hematológica". *Medicina Interna de México.* 2008; 24: 89-97.
- Dai D, Walker WA. "Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut". *Adv Pediatr.* 1999; 46:353-382.
- Macpherson AJ, Slack E. "The functional interactions of commensal bacteria with intestinal secretory IgA". *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23(6):673-678.
- Arumugam, M. *et al.* "Social network wants to sequence your gut". *Nature Advance* publicación en línea doi:10.1038 /nature09944 (2011).
- Sanz Y, Collado MC, Dalmau J. "Contribución de la microbiota intestinal y del género *Bifidobacterium* a los mecanismos de defensa del huésped frente a patógenos gastrointestinales". *Acta Pediatr Esp.* 2006; 64: 74-78.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al: "Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis". *Chest.* 1992;101:1644-1655.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A, *et al.* « International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics". *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(1):2-8.
- Soler MC. "Presión intrabdominal y sepsis". *Rev Cubana Med* 2001;40:49-51.
- Jofre Leonor. "Coinfección por virus y bacterias en niños con leucemia y sepsis". *Rev. chil. infectol.* 2008, .25:133.
- Van VMJ, Harmsen HJM, Vonn M, Tissing W. "The Role of Intestinal Microbiota in the Development and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis". *PLoS Pathogens.* 2010. 6, available in: www.plospathogens.org.
- Sanz Y, Collado M.C, Haros M, Dalmau J. "Funciones metabólico- nutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos". *Acta Pediatr Esp* 2004; 62: 520-526).
- Stringer MA, Gibson JR, Bowen J, Keefe D. "Chemotherapy- Induced Modifications to Gastrointestinal Microflora: Evidence and Implications of Change". *Current Drug Metabolism,* 2009, 10:79-83).
- Gibson JR, Keefe D. "Cancer chemotherapy- induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies". *Support Care Cancer* 2006;14:890-900.

Taboada Aguirre, Edgar*
Dávalos Torres, María Mercedes**

Infección por *Shewanella putrefaciens* en un paciente con úlceras vasculares en el primer nivel de atención

Shewanella putrefaciens infection in a patient with vascular ulcers in primary care

Fecha de aceptación: octubre 2014

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino habitante del municipio de General Escobedo en el Estado de Nuevo León, México, con cultivos positivos en los que se identificó *Shewanella putrefaciens* con antecedente de úlceras vasculares crónicas en miembros pélvicos. Si bien los casos reportados en la literatura son escasos, se ha identificado su relación directa con pacientes con enfermedades crónicas degenerativas o con deficiencias nutricionales. Las dos únicas especies relacionadas con infecciones en humanos son *Shewanella putrefaciens* y *Shewanella algae*. Una buena parte de los casos de infección están relacionados con los ambientes acuáticos, pero ha aumentado los casos en las que no se circunscribe el origen de la bacteria a estos ambientes. En el caso de la paciente atendida fue tratada con amikacina con una buena respuesta, reduciendo las úlceras, mejorando el estado general de la paciente. Este es el segundo caso documentado en México de infección por *Shewanella putrefaciens*.

Palabras clave: *Shewanella putrefaciens*, infección, úlceras.

Abstract

The case of a female patient inhabitant of the municipality of General Escobedo in the State of Nuevo Leon, México, with a history of chronic vascular ulcers in lower extremities and that had a positive cultures with *Shewanella putrefaciens* is presented. Cases reported in the literature are scarce and has identified a direct relationship in patients with chronic degenerative diseases or nutritional deficiencies. The only two species associated with human infections are *Shewanella putrefaciens* and *Shewanella algae*. Most of the infections are related to aquatic environments, but there are other cases in which the origin of the bacteria is not limited to these environments. In the present case, the patient was treated with amikacin with a good response, reducing ulcers, improving the general condition of the patient. This is the second *Shewanella putrefaciens* infection case documented in México.

Keywords: *Shewanella putrefaciens*, infection, cutaneous ulcers.

Introducción

Las bacterias del género *Shewanella* son bacilos gramnegativos, que pertenecen a la familia *Vibrionaceae* e incluye entre otras, las especies *Shewanella putrefaciens*, *S. haredai*, *S. benthica* y *S. algae*. La primera descripción se realizó en 1931, por Derby y Hammer, quienes la aislaron a partir de mantequilla putrefacta y en dispensadores de agua.¹ Se encuentra distribuida ampliamente en la naturaleza y con frecuencia se le halla en muestras tomadas de tejido

animal.² Su hábitat natural son, principalmente, reservorios acuáticos: marinos, de agua dulce y en aguas residuales. También en productos alimenticios de procedencia animal como peces, aves, lácteos y cárnicos.^{3,4}

La mayoría de las infecciones, en humanos, son causadas por la especie *S. algae*, la cual fue inicialmente aislada, a partir de algas rojas.⁵ Algunas cepas de *S. algae* se han relacionado también, con la producción de tetradotoxinas (toxina

*Maestro en Salud Pública, Unidad de Medicina Familiar # 43 Delegación Regional Nuevo León, Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Maestra en Salud Pública Unidad de Medicina Familiar # 31 Delegación Regional Nuevo León, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: MSP Edgar Taboada Aguirre
Unidad de Medicina Familiar # 43, Delegación Regional Nuevo León, Celestino Gasca s/n., esq. Guanajuato, Col. Celestino Gasca, C.P. 66050 Escobedo, Nuevo León, México.

Teléfono: +52 81-83-97-09-90

Dirección electrónica: edgar.taboada@imss.gob.mx

proteica), que se acumulan en la musculatura y en ciertos tejidos de peces tetraodontiformes, los que al prepararse de manera inadecuada pueden ocasionar intoxicaciones alimentarias de tipo neurotóxico. Esta intoxicación alimentaria es la más frecuente en el Japón y suele ser letal en un tiempo breve.⁶

Las infecciones más comunes asociadas a estas bacterias son las de piel y tejidos blandos, principalmente, las úlceras, lesiones traumáticas además que se ha podido identificar en casos de bacteremias.⁷

S. putrefaciens ha sido asociada al deterioro aeróbico en frío de muchos peces de aguas templadas, y produce trimetilamina (TMA), sulfuro de hidrógeno (SH₂) y otros sulfuros volátiles que dan lugar a olores y sabores extraños sulfurosos, como los típicos olores sulfurosos.⁸ Se le ha relacionado, indistintamente, a diferentes casos de infecciones oportunistas.

Las infecciones por *Shewanella*, en humanos, son poco frecuentes y se han reportado principalmente, en áreas geográficas con climas cálidos (Estados Unidos, Latinoamérica, Australia, Asia, Sudáfrica y la parte sur de Europa).⁹

Shewanella putrefaciens se le reconoce como germen oportunista, pues con frecuencia se reporta causalmente asociado a otros agentes, infecciones en enfermos seriamente emaciados por diversos padecimientos, encontrándose con la peculiaridad de que ordinariamente la *Shewanella* está asociada a otras bacterias infecciosas.^{10,11}

La *Shewanella putrefaciens* es generalmente resistente a penicilinas y cefalosporinas pero susceptible a aminoglucósidos.¹²

En la revisión de PUBMED (1975-2013) se encontraron menos de 50 reportes de casos de infección por *S. putrefaciens*.

En México, solo se tiene conocimiento de un caso previo de infección por *S. putrefaciens* en un lactante mayor de 14 meses de edad con diagnóstico de septicemia mixta.¹³

Presentación del caso

Femenino de 66 años de edad originaria y residente del municipio de General Escobedo, Nuevo León, México con insuficiencia cardíaca de 15 años de evolución, insuficiencia mitral con remplazo valvular en el 2008 y úlceras varicosas en miembros inferiores a nivel de maléolo externo de ambos tobillos. La paciente inicia con ulceraciones en miembros inferiores a nivel de maléolo externo desde el año 2002 con curaciones continuas. Se presenta infección en úlceras en ambos miembros pélvicos el 01 julio de 2012 cuando inicia secreción purulenta en las úlceras, además de presentar fiebre persistente de 39 °C durante 3 días. Se identifica infección en úlceras de miembros inferiores de las cuales se toma cultivo por personal de enfermería que realiza curaciones diarias (Fotografías 1-2). Se inicia tratamiento antibiótico empírico en el departamento de urgencias con amikacina 500 mg, intramuscular, cada 24 hrs, durante 10 días. La fiebre remite al segundo día de tratamiento y las secreciones purulentas disminuyen. En el resultado del cultivo se identifica *Shewanella putrefaciens*. La paciente presenta una mejoría clínica posterior al inicio

del antibiótico remitiendo la fiebre y la secreción purulenta al término del tratamiento. El tamaño de las úlceras se redujo y la coloración del tejido circundante mejoró en los miembros pélvicos. Se realiza cultivo de control en septiembre de 2012 el cual resulta negativo dando de alta a la paciente del servicio de epidemiología.

Fotografía 1



Fotografía 2



Procedimientos bacteriológicos

Se tomó de cultivo en las heridas en los maléolos externos de ambos miembros pélvicos se obtuvo mediante un hisopó poliéster. Se procedió a sembrar en agar sangre, agar chocolate, así como Muller-Hinton, Klinger y Mac-Konkey, la cepa fue productora de oxidasa positiva con producción de S₂H en TSI dejándose incubar y obteniendo el crecimiento de las colonias de color salmón y marrón bronceado. Además se realizó tinción de Gram con resultado de bacilos gramnegativos. Se utilizaron medios BD (*Becton, Dickinson and Company*) que se incubaron en un equipo

automatizado Phoenix 100 de BD que los reporta positivos a las 48 h. La identificación del aislamiento de la *Shewanella* fue confirmada mediante sistema automatizado; no fue posible hacer sensibilidad por difusión en Kirby-Bauer. El reporte fue *Shewanella putrefaciens* en los cultivos de los dos miembros pélvicos, sensible a amikacina. (Cuadro 1)

Cuadro 1
Sensibilidad antibiótica

Antibiótico	CMI/Conc	SIR
Amikacina	<=8	Sensible
Aztreonam	<=2	Sensible
Ceftazidima	<=0.5	Sensible
Ciprofloxacino	>2	Resistente
Gentamicina	4	Sensible
Trimetoprim-Sulfametoxazol	>2/38	Resistente

Discusión y conclusiones

Este es el primer caso reportado en México de infección en úlceras de origen vascular por *Shewanella putrefaciens*. En este caso, la bacteria se cultivó como único agente, de las secreciones purulentas de las úlceras en los miembros pélvicos, de una adulto mayor, ama de casa, no encontrando

exposición al ambiente acuático como en otros casos reportados, se encontraba con su sistema inmunológico deteriorado, debido a su edad y comorbilidad (úlceras crónicas de origen vascular).^{14,15}

De acuerdo con la literatura, 60 % de las infecciones por *Shewanella* son mixtas. Sin embargo, el número de reportes de infecciones por este germen, en los que se ha recuperado en cultivo puro, como ocurrió en este caso, se ha ido incrementando en los últimos años, lo que sugiere su potencial patogénico.

En la revisión de la literatura, se encontraron reportes previos en los que se documentó la relación de este agente a úlceras infectadas sobre todo en personas que presentaban desnutrición y relacionadas con actividades de pesca o indocumentados en embarcaciones.

Este reporte puede estimular la investigación de esta bacteria en el país, ya que en México existen amplios litorales y la cantidad de trabajadores de la industria pesquera es amplia, para alertar al personal de los servicios de salud del riesgo del germen en ciertos cuadros clínicos como los descritos, en pacientes con exposición previa a ambientes marinos y también en inmunocomprometidos.

El género *Shewanella* se puede identificar fácilmente con los equipos automatizados, disponibles en la mayoría de los hospitales y las clínicas del Instituto Mexicano del Seguro Social en el país.

Agradecimientos: al Jefe de Laboratorio Sergio Gómez de la Unidad de Medicina Familiar # 43 del Instituto Mexicano del Seguro Social Delegación Regional Nuevo León por su aporte y valioso apoyo en el procesamiento y análisis de las muestras de este caso. A la Enfermera María Isabel Villarreal Heredia, del servicio de urgencias por su interés en el cuidado de los pacientes con úlceras de origen vascular además de los valiosos aportes a este trabajo.

Referencias

1. Benu D, Rama C, Bajjayanti MM, Rajiv A. "Isolation of *Shewanella putrefaciens* from a rheumatic heart disease patient with infective endocarditis". *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2394.
2. Botelho NE, Gouriet F, Rovey C, Paris P, Roux V, Raoult D, Brouqui P. "First case of osteomyelitis due to *Shewanella algae*". *J Clin Microbiol* 2005; 43(10): 5388-5390.
3. Khashe S, Janda JM. "Biochemical and pathogenic properties of *Shewanella alga* and *Shewanella putrefaciens*". *J Clin Microbiol* 1998; 36: 783-787.
4. Leong J, Mirkazemi M, Kimble. "*Shewanella putrefaciens* hand infection". *Aust N Z J Surg* 2000; 70: 816-817.
5. Dominguez H, Fonnesbech B, Gram L, Hoffman S, Shael S. "*Shewanella algae* bacteremia in two patients with lower leg ulcers". *Clin Infect Dis*. 1996; 22:1036-1039.
6. Mira Gutierrez J, García Martos P. "Vibrios de origen marino en patología humana". *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Volumen 15 Número 7. Agosto-Septiembre 1997.
7. Kim JH, Cooper RA, Welty KE, Harrell LJ, Swadyk P, Klotman ME. "*Pseudomonas putrefaciens* bacteremia". *Rev Infect Dis* 1989; 11: 97-104.
8. Khashe S, JM Janda. "Biochemical and pathogenic properties of *Shewanella alga* and *Shewanella putrefaciens*". *J Clin Microbiol*. 1998; 36:783-787.
9. Molina E, Ureña Sofía, Ramírez A, Oropeza G. "*Shewanella algae* en un paciente con diarrea crónica. Primer caso en Costa Rica". *Acta méd. costarric* [revista en la Internet]. 2009 Sep [citado 2013 Jun 20]; 51(3): 172-174. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022009000300009&lng=es.
10. Papanou K, Marshmann G, Gordon LA, Lumb R, Gordon DL. "Concurrent infection due to *Shewanella putrefaciens* and *Mycobacterium marinum* acquired at the beach". *Australas J Dermatol* 1998; 39: 92-95.
11. Wang K, Lee MH, Chen YM, Huang CC. "Polymicrobial bacteremia caused by *Escherichia coli*, *Edwardsiella tarda* and *Shewanella putrefaciens*". *Chan Gung Medical J* 2004; 27(9): 701-704.
12. Holt HM, Gahrn-Hansen B, Bruun B. "*Shewanella algae* and *Shewanella putrefaciens*: clinical and microbiological characteristics". *Clinical Microbiol Infect*. 2005; 11:347-352.

13. Huerta RJF, Montoya GE, Rosa Barragán JL, Cázares GLR. "Sepsis de etiología mixta con aislamiento de *Shewanella putrefaciens*. Reporte de un caso". *Rev Mex Pediatr* 2008; 75 (5).
14. Appelbaum PC, Bowen AJ. "Opportunistic infection of chronic skin ulcers with *Pseudomonas putrefaciens*". *Br J Dermatol* 1978;98:229-231.
15. Yohe S, Fishbain JT, Andrew M. "*Shewanella putrefaciens* abscess of the lower extremity". *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3393.

El Comité Editorial de la revista
"Enfermedades Infecciosas y Microbiología"
 agradece la participación como Revisores en
 el año 2014 al siguiente grupo de profesionistas,
 gracias a los cuales se busca mantener un nivel
 adecuado de las publicaciones incluidas en cada
 número.

Agradecimiento a revisores | Acknowledgement to Reviewers

Dra. Celia M. Alpuche Aranda

Dr. Humberto Diaz Ponce

Dra. Rita D. Díaz Ramos

MC Irma Gabriela Echaniz Aviles

Dr. Eric M. Flores Ruiz

Dra. Tania Gadea Alvarez

Dra. Ileri García Juárez

Dra. Gloria C. Huerta García

Dr. José Antonio Hurtado Montalvo

Dr. Hugo López Gatel

Dr. Federico J. Ortiz Ibarra

Dr. Leoncio Peregrino Bejarano

Dra. Roselia Ramírez Rivera

Dra. Rosa Patricia Vidal Vazquez

Dra. Rosa Ma. Wong Chiu

Dra. Irma Zamudio Lugo

Fe de erratas

Por un error en el proceso de edición de la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* en Editorial del vol. 34, núm. 2, abril-junio 2014, página 48: "La Presidencia de la AMIMC, una gran experiencia" aparece bajo el nombre de otro autor (Dra. Irma Zamudio Lugo), debe ser:

Dra. Celia M. Alpuche Aranda
Directora Adjunta del Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas,
Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud.
Dirección electrónica: celia.alpuche@insp.mx.

Normas para autores

1. El texto deberá entregarse a doble espacio, indicando el título del artículo y el nombre del autor principal. Los artículos son exclusivos para la revista, en el entendimiento de que no han sido publicados en ningún otro medio. Deben ser originales, ya que todo texto proveniente de la internet será rechazado, dado que el plagio está penado internacionalmente.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: En la primera página debe figurar el título del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres completos de los autores, servicios o departamentos de institución (es) a que pertenece (n), y los cargos que tienen cada uno de ellos. También debe incluir los datos completos, para la correspondencia, del primer autor: nombre, dirección completa (calle y número .) Colonia, Delegación, Ciudad, País, correo electrónico y teléfono.
3. La extensión mínima de los originales será de 15 hojas, de los casos clínicos 8 hojas, y cuatro gráficas o cuadros. Las revisiones no excederán de 15 hojas.
4. En la primera página debe figurar el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución (es) a que pertenece (n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes, pero a una misma institución, el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con uno hasta cuatro asteriscos (*); si son más autores, utilice números en superíndice.
5. Para fines de identificación, cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo superior derecho el número progresivo de hojas.
Todo material gráfico deberá enviarse en diapositivas, en color o en blanco y negro, nítidas y bien definidas. En cada diapositiva se anotará la palabra clave que identifique el trabajo, el número de ilustración, apellido del primer autor y con una flecha se indicará cuál es la parte superior de la imagen. Si la diapositiva incluyera material previamente publicado, deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. Las *gráficas, dibujos y otras ilustraciones* deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al texto.
7. Los *cuadros* (no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo incluir las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. *Tipo de artículos.* La revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. *Resumen.* La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 250 palabras, estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura, se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen, se proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave.
10. *Abstract.* Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. *Texto.* Deberá contener: introducción, material y método, resultados y discusión, si se trata de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales, no deben utilizar este formato.

- a. *Introducción.* Expresar brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
- b. *Material y método.* Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos).

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-315) y se ajustan a las siguientes normas:

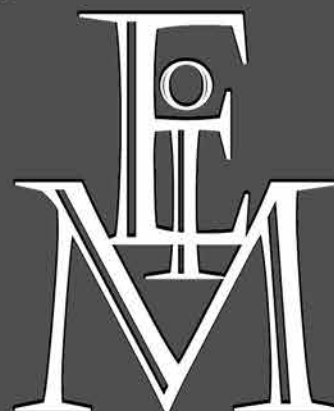
Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c. *Resultados.* Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
- d. *Discusión.* Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
- e. *Referencias.* Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia se anotará después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Si se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado ese año, cítese como "observaciones no publicadas". Se mencionan todos los autores cuando éstos sean seis o menos; cuando sean más se añadirán las palabras *et al.* Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, se agregará suppl X entre el volumen y la página inicial.
La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente manera en caso de *revista*: Torres BG, García RE, Robles DG *et al.* "Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático". *Rev Gastroenterol Mex* 1992; 57: 226-229.
Si se trata de *libros o monografías*, se referirá de la siguiente manera: Hernández RF. *Manual de anatomía*. 2ª edición. México: Méndez Cervantes, 1991: 120-129.
Si se trata del capítulo de un libro, se indicará el o los autores del capítulo, "nombre del mismo", nombre del editor o compilador, *título del libro*, ciudad de la casa editorial, año y páginas.

12. *Transmisión de los derechos de autor.* Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, que contenga el siguiente párrafo: El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, que será propietaria de todo el material remitido para publicación. Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir sin autorización ningún material publicado en la revista.

Enfermedades Infecciosas y Microbiología se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio, en aras de una mejor comprensión del texto, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse a la dirección electrónica: amimc.ac@gmail.com

Suscríbase a:



*Enfermedades Infecciosas
y Microbiología*



Suscripciones:
(55) 5659 9416 / 5575 5171

Contacto:
grapondi@gmail.com

Consulta la revista en: <http://www.amimc.org.mx>