



Enfermedades Infecciosas y Microbiología

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



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

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

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

Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

vol. 35, núm. 2, abril-junio 2015

Mesa Directiva 2014-2016

Dr. Sergio Lazo de la Vega <i>Presidente</i>	Dra. Noris Pavia Ruz <i>Vicepresidente</i>	Dra. Patricia Cornejo Juárez <i>Secretaria Académica</i>
Dr. Luis Fernando Pérez González <i>Secretario General</i>		Dr. José Donís Hernández <i>Tesorero</i>

Vocales

Dra. Alethse de la Torre Rosas <i>Infecciones Nosocomiales</i>	QFB. Fernando Tuz Dzib <i>Microbiología</i>	Dra. Rita Delia Díaz Ramos <i>Educación Continua</i>
Dr. Alfredo Ponce de León Garduño <i>Antibióticos</i>	Dr. Santiago Pérez Patrigeon <i>VIH</i>	Dr. Hugo López-Gatell Ramírez <i>Salud Pública</i>

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 <i>Presidente</i>	Dr. Juan Carlos Tinoco Favila <i>Vicepresidente</i>	Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales <i>Tesorera</i>
---	--	---

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 35, núm. 2, abril-junio 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. 04-2012-10111502500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN: 1405-0994. Responsable de la última actualización de este número, Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, A.C., AMIMC, Montecito 38, piso 24, of. 37, Col. Nápoles, Deleg. Benito Juárez, CP 03810, México, D.F.

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 Álvarez.

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. Pío López

Costa Rica

Dr. Adriano Arguedas

Cuba

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

Chile

Dra. Valeria Prado

España

Dr. Antonio Rodríguez Noriega
Dr. Alberto Pahissa

Estados Unidos

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

Guatemala

Dr. Carlos Ríos Álvarez

Honduras

Dra. Lourdes Araujo

Inglaterra

Dr. Armando González

Panamá

Dr. Eduardo Ortega Barria

Perú

Dr. Eduardo Gotuzzo H.

República Dominicana

Dr. José Brea del Castillo

Venezuela

Dr. Antonio González Mata

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

vol. 35, núm. 2, abril-junio 2015

ÍNDICE

- 49 | • Editorial
Palma Chan, A.G.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 50 | • Detección de VPH de alto riesgo en hombres universitarios a partir de muestras conservadas en congelación
Herrera Ortiz, A. Conde González, C.J.
García Cisneros, S. Sánchez Alemán, M.Á.
Olamendi Portugal, M.L.
- 55 | • Dengue y embarazo. Análisis de una serie de casos
Valencia Serrano, N.
Muñoz Pérez, H.
Mayoral Flores, R.L.
- 60 | • Estudio epidemiológico de factores de riesgo asociados con la presencia de sífilis latente en donadores sanguíneos en la ciudad de México
Ángeles Garay, U. Gasca Leyva, M.L.
Jiménez Rancoño A.R. Méndez Cano, A..
Flores Sánchez, A.* López Herrera, J.
Maldonado Torres, L.

ACTUALIDADES

- 65 | • Benzonatato para niños con tosferina: revisión sistemática de efectividad
Pérez Gaxiola, G.
Carreón Guerrero, J.M.
León Ramírez, Á.R.

CASO CLÍNICO

- 70 | • Meningitis por *Cryptosporidium* en un paciente con SIDA
García Acosta, J.
Aguilar García, C.R.
Gurrola Díaz, J.E.
García Velázquez, N.Y.

INDEX

- 49 | • From the editors
Palma Chan, A.G.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 50 | • Detection of high risk HPV, in university students, from samples preserved in freezing
Herrera Ortiz, A. Conde González, C.J.
García Cisneros, S. Sánchez Alemán, M.Á.
Olamendi Portugal, M.L.
- 55 | • Dengue and Pregnancy. A case series analysis
Valencia Serrano, N.
Muñoz Pérez, H.
Mayoral Flores, R.L.
- 60 | • Epidemiological study of risk factors associated with the presence of latent syphilis in blood donors in Mexico City
Ángeles Garay, U. Gasca Leyva, M.L.
Jiménez Rancoño A.R. Méndez Cano, A..
Flores Sánchez, A.* López Herrera, J.
Maldonado Torres, L.

REVIEW ARTICLES

- 65 | • Benzonatate for children with whooping cough: systematic review of efficacy
Pérez Gaxiola, G.
Carreón Guerrero, J.M.
León Ramírez, Á.R.

CLINICAL CASE

- 70 | • *Cryptosporidium* meningitis in a patient with AIDS
García Acosta, J.
Aguilar García, C.R.
Gurrola Díaz, J.E.
García Velázquez, N.Y.

Dr. Adolfo Gonzalo Palma Chan
Jefe de Enseñanza, Capacitación e Investigación
Hospital General "Dr. Agustín O'Horán", SSY
Mérida, Yucatán

Editorial

Dengue y embarazo, una amenaza creciente



From the editors
Dengue and pregnancy, a growing threat

En América, la fiebre por Dengue se presenta en brotes cíclicos cada 3 a 5 años. En el presente encontramos en los últimos meses reportes de un incremento de incidencia en países como Perú, con más de 3 mil casos, aunque un pequeño porcentaje requiere hospitalización, también informan de pacientes con manifestaciones de Dengue grave.¹ Se ha considerado la enfermedad transmitida por vector más importante a nivel mundial en términos de morbilidad, siendo la población de mayor riesgo la que presenta mayores carencias de servicios de salud.²

En nuestro continente, se ha observado que afecta principalmente a la población adulta en edad reproductiva; aunque en nuestro país se ha reportado en todas las edades. Su comportamiento epidemiológico inicial fue diferente si lo comparamos con los países asiáticos en donde ocurre principalmente en niños, mientras que en América se encuentra un predominio en adultos, como reporta Halstead en el año 2006.³ Torres-Galicia y cols., en una publicación del año 2014, realizan un análisis del comportamiento epidemiológico desde 1990 a 2010 y demuestran que en la última década la incidencia se desplazó a la población de 15 a 24 años, con el consiguiente incremento en el número de casos de fiebre hemorrágica por dengue (FHD) en la población infantil y juvenil, principalmente en los últimos 5 años. Los estados de la república mexicana con mayor incidencia fueron los estados de Colima, Guerrero, Oaxaca, Tamaulipas, Yucatán, Tabasco, San Luis Potosí, Morelos y Michoacán. Otro aspecto importante en esta publicación es que en los últimos 5 años, se ha demostrado la circulación de todos los serotipos del dengue, con predominio del DENV-1 y DENV-2.⁴

En este número de la revista, Valencia-Serrano y Cols., publican el análisis retrospectivo del expediente clínico de 34 pacientes con dengue y embarazo atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Villahermosa, Tabasco, uno de los estados considerados dentro de los primeros 10 en incidencia en el país.⁵ Sus resultados concuerdan con lo publicado en otras series de casos y confirman que el dengue durante el embarazo puede alterar los cambios compensatorios del sistema cardiovascular, renal y hematológico, incrementando la posibilidad de la extravasación del plasma, la tendencia a la hemorragia con graves consecuencias para la madre y el feto⁶ y que muchas veces no es diagnosticado o confundido con complicaciones obstétricas, por lo que debe tener presente esta posibilidad en las zonas endémicas y en épocas epidémicas. En las formas graves del dengue se hace difícil diferenciar los casos hemorrágicos del síndrome de HELLP, con el que se comparten manifestaciones por la hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetopenia, así como la hemoconcentración y el dolor abdominal.⁷

La mujer embarazada con dengue puede complicarse con parto pretérmino, hemorragia grave en la cesárea e incremento de la muerte fetal y probablemente de abortos.⁸

Desde el año 2009, la Organización Mundial de la Salud, ha establecido una guía para el diagnóstico, prevención y control del dengue, facilitando una mejor vigilancia de los pacientes, identificando los factores de riesgo (como es el caso del embarazo) y principalmente identificando los signos de alarma que permiten actuar con oportunidad, principalmente antes las formas graves del dengue, para conducir a un tratamiento eficiente y disminuir por consiguiente la morbilidad de los pacientes.⁹

Existe poca información sobre los efectos del dengue en el embarazo y el feto. Los autores del artículo, mencionan solo 2 casos de transmisión vertical. En nuestro Hospital General O'Horán en Mérida, Yucatán, zona endémica del dengue, también hemos demostrado la transmisión vertical (artículo aceptado para publicación), pero con frecuencia el diagnóstico inicial en los recién nacidos es el de sepsis.¹⁰

Por tal motivo, es trascendente el diagnóstico temprano en las embarazadas con fiebre, fundamentado en la sospecha clínica, epidemiológica y la confirmación mediante pruebas de laboratorio específicas, lo que permitirá un tratamiento adecuado y oportuno, logrando la mejoría clínica de la madre y la disminución de los riesgos para el producto, en quien, ante la presencia de manifestaciones clínicas, se debe considerar esta enfermedad, en el diagnóstico diferencial del síndrome séptico.

Referencias

1. <http://www.promedmail.org/2015-05-08>.
2. Kouri G, Pelegrino JL, Munster BM, Guzmán MG. Sociedad, economía, inequidades y dengue. *Rev Cub Med Trop*. 2007;59:177- 185.
3. Halstead SB. Dengue in Americas and Southeast Asia: Do they Differ? *Rev Panam Salud Pública*. 2006;20: 407-15.
4. Torres-Galicia I, Cortes-Poza D, Becker I. Dengue en México: un incremento en la población juvenil durante la última década. *Bol Méd Hos Infant Méx*. 2014; 71: 96-201.
5. Valencia Serrano N, Muñoz Pérez H, Mayoral Flores RL. Dengue y Embarazo. Análisis de un serie de casos. *Enfermedades Infecc y Microb* 2015; 35 (2):
6. Waduge R, Malavige G, Pradeepan M, Wijeyaratne C, Fernando S, Seneviratne S. Dengue infections during pregnancy: a case series from Sri Lanka and Review of the literature. *J Clin Virol*. 2006; 37: 27-33.
7. Seneviratne S, Malavige G, De Silva H. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2006; 100: 608-614.
8. Perret , Chanthavanich P, Pengsaa K, et al. Dengue infection during pregnancy and transplacental antibody transpher en Tai Mothers. *J Infect*. 2005; 51: 287-293.
9. "Dengue" en Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition, October 2009.
10. Castellanos-Morfin J, Hernández-Pérez P, Arellano-Cortés B, Newton-Sánchez AN, Espinoza-Gómez F. Reporte de un caso de dengue neonatal. *Bol Méd Hosp Infant Méx*. 2006; 63: 202-206.

Detección de VPH de alto riesgo en hombres universitarios a partir de muestras conservadas en congelación

Herrera Ortiz, Antonio*
García Cisneros, Santa*
Olamendi Portugal Ma. Leónidez*
Conde González, Carlos Jesús**
Sánchez Alemán, Miguel Ángel*

Detection of high risk HPV,
in university students, from samples
preserved in freezing

Fecha de aceptación: marzo 2015

Resumen

ANTECEDENTES. En población masculina, el virus del papiloma humano puede ocasionar cáncer anal y de pene, sin embargo, los hombres están involucrados principalmente en la transmisión del virus a sus parejas. La genotipificación e identificación del VPH a partir de muestras almacenadas se ha empleado en mujeres, pero se desconoce la utilidad de este tipo de muestras en población masculina.

MATERIAL Y MÉTODOS. En el año 2002-2005 se conformó un banco de muestras genitales colectadas de estudiantes universitarios, en ese periodo se procesaron por el método de captura de híbridos II (CH-II) para detectar VPH de alto riesgo (VPH-AR). En el año 2013 las muestras preservadas bajo congelación, se procesaron mediante un método de PCR en tiempo real (PCR-TR). A partir de estos resultados se analizaron factores demográficos y de comportamiento sexual asociados a la infección, además se compararon los resultados del PCR-TR con los datos de CH-II.

RESULTADOS. De 298 muestras, se detectaron 180 sin beta globina (control interno), 15 positivas y 103 muestras negativas; de las 180 muestras sin beta globina, 176 fueron clasificadas como negativas por CH-II. La prevalencia de VPH-AR por PCR-TR fue de 12.7 %, encontrándose 2.5 % de VPH-16 y 1.7 % de VPH-18. En tanto que por CH-II la prevalencia de VPH-AR fue de 4.0 %. El incremento de la edad, el mayor número de parejas sexuales, el alto consumo de alcohol y el no uso de condón, estuvieron asociados a la infección por VPH-AR.

CONCLUSIONES. Se encontró una baja recuperación de ADN a partir de las muestras almacenadas, sin embargo se detectó una relativa alta prevalencia de VPH-AR en esta población estudiantil con comportamientos sexuales de bajo riesgo.

Palabras clave: VPH, adultos jóvenes, conducta sexual, congelación.

Abstract

BACKGROUND. Human papillomavirus could cause anal cancer and penile cancer among male population. However, the main epidemiological feature is the male HPV transmission to their partners. HPV genotyping and identification from stored samples has been used in women, but the usefulness of these samples is unknown among male population.

MATERIAL AND METHODS. In the years 2002 to 2005 a biological bank was formed from genital samples provided by college students, the samples were processed by hybrid capture II test (HC-II) to detect high-risk HPV (HR-HPV). The samples kept frozen were processed in 2013 by a real-time PCR test (RT-PCR). From these results, the demographic and sexual behavior characteristics were associated with HR-HPV infection. The HR-HPV results were compared between RT-PCR and HC-II.

RESULTS. From 298 samples analyzed, 180 were detected without beta globin (internal control), 15 positive samples and 103 negative samples; of 180 samples without beta globin, 176 were negative samples by HC-II. The RT-PCR prevalence of HR-HPV was 12.7 %, being 2.5 % of HPV-16 and 1.7 % of HPV-18. The HC-II prevalence of HR-HPV was 4 %. The increasing age, the largest number of sexual partners, high consumption of alcohol and lacking condom use, were associated with HR-HPV infection.

CONCLUSIONS. A poor recovery of DNA was found from the stored samples. However, a high HR-HPV prevalence was detected among male university students, a population with low risk sexual behaviors.

Keywords: HPV, young adults, sexual behavior, freezing.

*Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

**Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México.

Correspondencia: Miguel Ángel Sánchez Alemán
Av. Universidad No. 655, col. Santa María Ahuacatitlán, cerrada Los Pinos y Caminera, C.P. 62100, Cuernavaca, Mor. México.
Dirección electrónica: msanchez@insp.mx
Teléfono: (777) 329 30 00 ext. 2406.

Introducción

La infección por el virus del papiloma humano es causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer. En población masculina, los genotipos de alto riesgo se han asociado a cáncer anal y de pene, pero menos del 1 % de la población infectada llega a tener alguna complicación. Sin embargo, el hombre juega un papel muy importante en la transmisión del VPH a sus parejas.^{1,2} El VPH pertenece a la familia *Papillomaviridae*, tiene una doble cadena de ADN con aproximadamente 7900 pares de bases, este virus carece de envoltura y presenta 72 capsómeros que forman su cápside icosaédrica. Su material genético presenta tres regiones, una región de control, una región temprana y una región tardía. Aproximadamente 40 genotipos pueden infectar el tracto ano-genital, de los cuales algunos están clasificados como de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), los genotipos 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 y 70.³

Entre las infecciones de transmisión sexual (ITS), la originada por el VPH es de las más comunes, en nuestro país se han desarrollado diversos estudios en población masculina. En estudiantes universitarios se detectó un 8.5 % de VPH-AR,⁴ entre hombres que buscaban hacerse la vasectomía se detectó un 8.8 % de VPH-AR,⁵ en una muestra de hombres asistentes a clínicas de primer nivel el 20.4 % tuvieron VPH,⁶ entre población de 18-70 años la prevalencia de VPH-AR fue de 30.4 %⁷ y entre militares la frecuencia de VPH-AR fue de 34.8 %.⁸ Entre la población joven, existen diversos comportamientos sexuales de riesgo para la adquisición de ITS, como el incremento en el número de parejas sexuales, el inicio temprano de vida sexual y el no uso de preservativos, entre otros.⁹⁻¹¹

Por otra parte, entre mujeres se ha estudiado el empleo de muestras biológicas preservadas a lo largo del tiempo para la detección y genotipificación de VPH, se reporta una recuperación de entre el 90-98 % de muestras, dependiendo del tiempo de almacenamiento, la temperatura y la solución amortiguadora en que se encuentran las muestras.¹²⁻¹⁴ El objetivo del presente trabajo fue evaluar la recuperación de ADN a partir de muestras biológicas almacenadas durante 10 años bajo congelación, provenientes de estudiantes universitarios hombres, así como determinar la frecuencia y genotipificación de VPH, y analizar los factores asociados a la infección.

Materiales y métodos

Durante los años 2002 a 2005 se realizó una investigación en la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, los estudiantes firmaron un consentimiento informado, contestaron un cuestionario sobre características demográficas y de comportamiento sexual y proporcionaron una muestra genital mediante auto-toma practicada por raspado epitelial del pene y del glande con un hisopo. En los tres meses posteriores a la toma de muestras, éstas se procesaron mediante el método captura de híbridos II (CH-II) para la detección de VPH de alto riesgo (VPH-AR), posteriormente se mantuvieron a -20 °C. El resultado final de la CH-II se obtiene mediante una lectura de quimioluminiscencia en

valores de RLU, aquellas muestras mayores o iguales a 1.0 se consideran como positivas. En el año 2013 las muestras almacenadas se analizaron con un equipo automatizado (sp2000 Abbott) para el aislamiento de ADN y posterior detección de VPH con una prueba comercial de PCR en tiempo real (Abbott real-time PCR HR-HPV). Mediante el empleo de sondas Taqman se detecta un fragmento del gen de beta globina como control interno, además de los genotipos de VPH-16, VPH-18 y otros VPH de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68), estos últimos se detectan en su conjunto, no se distinguen entre sí. El PCR tiempo real (PCR-TR) utiliza el ciclo umbral (CT) para definir la presencia o ausencia de beta globina o VPH.

A partir del cuestionario sobre características demográficas y de comportamiento sexual se formó una base de datos, entre las variables analizadas se encuentran la edad; el consumo de alcohol categorizado como alto (entre 1 y 4 veces a la semana) y bajo (2 veces al mes o menos); el uso de métodos anticonceptivos (condón y pastillas anticonceptivas) se refiere a la última relación sexual; el número de parejas sexuales en toda la vida y parejas concurrentes (haber tenido relaciones sexuales con dos parejas diferentes en el mismo mes). El análisis estadístico y epidemiológico se realizó con el programa SPSS 15.0, se obtuvo la prevalencia de VPH con intervalos de confianza al 95 %, además se llevó a cabo un análisis de asociación para determinar razones de momios con intervalos de confianza al 95 %. Se realizaron pruebas no paramétricas con U-Mann Whitney para la comparación de los resultados de CH-II y PCR-TR, empleándose la mediana y el intervalo intercuartil (IIC) para su descripción.

Resultados

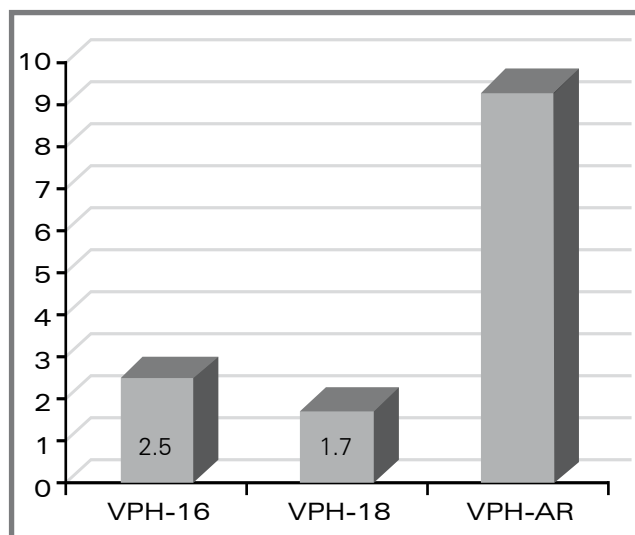
Se procesaron 298 muestras mediante CH-II en los tres meses posteriores a la obtención de las muestras, detectándose una prevalencia de 4.0 % (12/298; IC_{95 %} 2.3-7.0 %). Las muestras se mantuvieron a -20 °C hasta el año 2013, al procesarlas mediante PCR-tiempo real se encontraron 180 muestras sin beta globina, 15 muestras positivas y 103 negativas, la prevalencia de VPH-AR fue de 12.7 % (15/118; IC_{95 %} 7.8 %-20.0 %), la frecuencia del genotipo VPH-16 fue de 2.5 % (3/118; IC_{95 %} 0.5 %-7.5 %), para el VPH-18 la prevalencia fue de 1.7 % (2/118; IC_{95 %} 0.08 %-6.3 %) y los otros genotipos de alto riesgo se detectaron en el 9.3 % (11/118; IC_{95 %} 5.1 %-16.1 %), tal como se presenta en la figura 1.

Entre las 180 muestras negativas a beta globina (PCR-TR), 176 fueron clasificadas como muestras negativas por el método de CH-II y 4 muestras fueron positivas. Entre las 12 muestras positivas por CH-II, 7 muestras fueron positivas por PCR-TR, 1 muestra fue negativa y en 4 no se detectó beta globina. Las 7 muestras positivas por ambos métodos presentaron una mediana de 22.97 RLU (IIC 3.46-815.5) en comparación con las 5 muestras negativas o sin beta globina del PCR-TR pero previamente positivas a CH-II, que tuvieron una mediana de 1.73 RLU (1.33-1.92), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0.018, U-Mann-Whitney). Las 7 muestras positivas por ambos mé-

todos presentaron una mediana de CT de 30.05 (IIC 23.66-32.41), las muestras positivas por PCR-TR pero negativas a CH-II, tuvieron una mediana de CT de 30.32 (IIC 26.95-34.07) sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.536$, U Mann-Whitney).

Al analizar los factores demográficos y de comportamiento sexual asociados a la infección con base en los resultados de PCR-TR, se encontró que los estudiantes con 26 o más años de edad presentaron la mayor prevalencia de VPH-AR (50.0 %) en comparación con los estudiantes de 18-20 años (4.8 % de VPH-AR), aquellos estudiantes con un alto consumo de alcohol tuvieron cuatro veces mayor riesgo de presentar la infección en comparación con los estudiantes con bajo consumo de alcohol. Considerando a la población sexualmente activa, el uso de pastillas anticonceptivas y el no uso de condón en la última relación sexual se asociaron con un mayor riesgo de infección por VPH, aunque no fue estadísticamente significativo. Al incrementarse el número de parejas sexuales, aumentó la frecuencia de VPH-AR entre los estudiantes, pasó de un 7.1 % en aquellos que reportaron una pareja sexual, hasta un 25 % en los universitarios que mencionaron 5 o más parejas sexuales en toda la vida, tal como se presenta en el cuadro 1.

Figura 1
Prevalencia de VPH por PCR-TR a partir de muestras conservadas en congelación de estudiantes universitarios



Cuadro 1
Factores demográficos y de comportamiento sexual asociados a la infección por VPH-AR con el método de PCR-TR, en una población de hombres universitarios

		n	%	RM (IC ₉₅ %)
Edad	26 o más años	6	50.0	20.0 (2.8-144.3) [§]
	21-25 años	49	18.4	4.5 (1.1-17.6) [§]
	18-20 años	63	4.8	1.0
Consumo de alcohol	Alto	16	31.3	4.2 (1.2-14.5) [§]
	Bajo	102	9.8	1.0
Relaciones sexuales	Sí	93	15.1	4.3 (0.5-34.0)
	No	25	4.0	1.0
Edad primer pareja sexual	20 o más	14	28.6	2.8 (0.7-10.5)
	19 o menos	79	12.7	1.0
Pastillas anticonceptivas	Sí	9	33.3	3.3 (0.7-15.2)
	No	84	13.1	1.0
Condón	No	31	22.6	2.3 (0.7-7.3)
	Sí	62	11.3	1.0
Parejas toda la vida	5 o más	28	25.0	4.3 (0.8-23.1)
	2-4	37	13.5	2.0 (0.4-11.3)
	1	28	7.1	1.0
Parejas concurrentes	Sí	19	21.1	1.7 (0.5-6.2)
	No	74	13.5	1.0

§ Estadísticamente significativo

Discusión

En principio, se debe asentar la limitación particular de este trabajo en que a partir de 298 muestras genitales, se detectó beta globina en solamente 118, el 39.6 % de las mismas, una baja recuperación de ADN de las muestras. Por otra parte, se desconoce la calidad original de las muestras, estudios que han empleado auto-tomas genitales en población masculina, reportan entre un 92.1 % a un 97.2 % de muestras con presencia de beta-globina.¹⁵⁻¹⁶ En nuestro caso no fue posible determinar el impacto del almacenamiento y las condiciones en que se mantuvieron las muestras, al no haberse detectado beta globina en el estudio original.¹⁷ Se encontraron 5 muestras positivas originalmente por CH-II, que posteriormente se detectaron negativas por PCR-TR o sin beta globina, dichas muestras presentaron una menor medición de RLU para CH-II, que las muestras positivas por ambos métodos. En estudios previos se ha reportado que aquellas muestras con un bajo RLU deben confirmarse por otra metodología, e incluso se ha planteado la opción de aumentar el punto de corte de RLU, además de que el método de CH-II puede presentar reacciones cruzadas con genotipos de VPH bajo riesgo,¹⁸⁻²⁰ por otra parte el método de CH-II actualmente considera una etapa de extracción de ADN, paso que no se realizaba anteriormente.²¹ El método de PCR-TR detectó una prevalencia de casi el triple que por CH-II, sin embargo, al ser pruebas que se realizaron en diferentes momentos en el tiempo, con diferentes desarrollos tecnológicos, la comparación directa entre ambos métodos no es la más adecuada.

La prevalencia de 12.5 % de VPH-AR detectada con PCR-TR es baja en comparación con otras poblaciones masculinas de México,⁶⁻⁸ sin embargo aunque la población universitaria es considerada como un grupo con comportamientos sexuales de bajo riesgo, presenta una frecuencia de infección considerable, que debe de tomarse en cuenta para plantear la posibilidad de vacunación de VPH en hombres, tal como se hace en la mujer, recordando que

se puede evitar el cáncer anal, de pene y de manera más importante controlar la transmisión de VPH a la mujer.

Los estudiantes con una primera pareja sexual de 20 años o mayor presentaron casi tres veces más riesgo de tener VPH-AR, posiblemente debido a que dichas parejas sexuales de mayor edad presentan comportamientos sexuales de riesgo, tal como se ha descrito en adolescentes.²² Por otra parte se encontró que a mayor edad se incrementa el riesgo de infección por VPH-AR, debido a que en la población analizada diversos comportamientos sexuales de riesgo se asociaron con un incremento de la edad como el número de parejas sexuales, el tener relaciones con trabajadoras sexuales y el tener parejas concurrentes. Los estudiantes que no utilizaron condón en la última relación sexual tuvieron un mayor riesgo de infección por VPH, condición igualmente ilustrada en una revisión reciente de estudios de cohorte, que corroboró la efectividad del condón para prevenir la infección por VPH.¹⁰ Entre los comportamientos sexuales, el incremento en el número de parejas sexuales es el principal factor de riesgo para la adquisición de VPH, al igual que para las infecciones de transmisión sexual en general.²³ Este trabajo confirma a su vez la relevancia de esa variable asociada a la infección por VPH.

La recuperación de ADN a partir de muestras almacenadas en población masculina fue baja, debido posiblemente a que desde un inicio las muestras de auto-toma genital en población masculina presentaban una cantidad mínima de ADN. Sin embargo, se pudo realizar un análisis epidemiológico y detectar factores asociados a la infección, como la edad, el número de parejas sexuales y la edad de la pareja. Se requiere la implementación de programas para la prevención de VPH y otras infecciones de transmisión sexual en población universitaria, que tomen en cuenta la posible vacunación contra VPH en hombres, además de fortalecer los programas educativos.

Referencias

1. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3:S3/1-10.
2. Partridge J M, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 21-31.
3. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-527.
4. Sánchez-Alemán MA, Uribe-Salas F, Conde-González CJ. La infección por el virus del papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. *Salud Publica Mex* 2002; 44: 442-447.
5. Vaccarella S, Lazcano-Ponce E, Castro-Garduño JA, Cruz-Valdez A, Díaz V, Schiavon R, *et al.* Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in men attending vasectomy clinics in Mexico. *Int J Cancer*. 2006; 119: 1934-1939.
6. Parada R, Morales R, Giuliano AR, Cruz A, Castellsagué X, Lazcano-Ponce E. Prevalence, concordance and determinants of human papillomavirus infection among heterosexual partners in a rural region in central Mexico. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 223.
7. HPV Study group in men from Brazil, USA and Mexico. Human papillomavirus infection in men residing in Brazil, Mexico, and the USA. *Salud Publica Mex* 2008; 50: 408-418.
8. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdéz A, Aguilar LV, Franceschi S, Henández-Ávila M, *et al.* Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1710-1716.
9. Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, Roh JW, Ju YH, Oh JK, *et al.* Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea. *J Infect Dis* 2004; 190: 468-476.
10. Lam JU, Rebolj M, Dugué PA, Bonde J, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic

- review of longitudinal studies. *J Med Screen* 2014; 21: 38-50.
11. Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, Winer RL, Weaver BA, Xi LF, *et al.* Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis* 2007; 196: 1128-1136.
 12. Rabelo-Santos SH, Levi JE, Derchain SF, Sarian LO, Zeferino LC, Messias S, *et al.* DNA recovery from Hybrid Capture II samples stored in specimen transport medium with denaturing reagent, for the detection of human papillomavirus by PCR. *J Virol Methods* 2005; 126: 197-201.
 13. Agreda PM, Beitman GH, Gutierrez EC, Harris JM, Koch KR, LaViers WD, *et al.* Long-term stability of human genomic and human papillomavirus DNA stored in BD SurePath and Hologic PreservCyt liquid-based cytology media. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 2702-2706.
 14. Castle PE, Solomon D, Hildesheim A, Herrero R, Conception Bratti M, Sherman ME, *et al.* Stability of archived liquid-based cervical cytologic specimens. *Cancer* 2003; 99: 89-96.
 15. Hernandez BY, McDuffie K, Goodman MT, Wilkens LR, Thompson P, Zhu X, *et al.* Comparison of physician and self-collected genital specimens for detection of human papillomavirus in men. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 513-517.
 16. Hernandez BY, Wilkens LR, Unger ER, Steinau M, Markowitz L, Garvin K, *et al.* Evaluation of genital self-sampling methods for HPV detection in males. *J Clin Virol* 2013; 58: 168-175.
 17. Sánchez-Alemán MA. *Incidencia y factores asociados a la infección por el virus del herpes simple tipo 2 y el virus del papiloma humano en una cohorte dinámica de estudiantes universitarios* (Tesis de Doctorado). Cuernavaca: Escuela de Salud Pública de México/ Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
 18. Castle PE, Solomon D, Wheeler CM, Gravitt PE, Wacholder S, Schiffman M. Human Papillomavirus Genotype Specificity of Hybrid Capture 2. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2595-2604.
 19. Seme K, Fujs K, Kocjan BJ, Poljak M. Resolving repeatedly borderline results of Hybrid capture 2 HPV DNA test using polymerase chain reaction and genotyping. *J Virol Methods* 2006; 134: 252-256.
 20. Poljak M, Marin IJ, Seme K, Vince A. Hybrid capture II HPV test detects at least 15 human papillomavirus genotypes not included in its current high-risk probe cocktail. *J Clin Virol* 2002; 25 (Suppl. 3), S89-S97.
 21. Digene Corporation. Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test package insert no. L00665 rev. 2. Qiagen, Gaithersburg, MD. 2013.
 22. Morrison-Beedy D, Xia Y, Passmore D. Sexual risk factors for partner age discordance in adolescent girls and their male partners. *J Clin Nurs*. 2013; 22: 3289-3299.
 23. Swartzendruber A, Zenilman JM, Niccolai LM, Kershaw TS, Brown JL, Diclemente RJ, *et al.* It takes 2: partner attributes associated with sexually transmitted infections among adolescents. *Sex Transm Dis* 2013; 40: 372-378.

Valencia Serrano, Nicolás*
Muñoz Pérez, Humberto**
Mayoral Flores, Rosa Luz***

Dengue y embarazo. Análisis de una serie de casos

Dengue and Pregnancy.
A case series analysis

Fecha de aceptación: noviembre 2014

Resumen

INTRODUCCIÓN. En estudios epidemiológicos, se han identificado como factores de riesgo: la edad adulta, el sexo femenino, el índice de masa corporal alto, la cepa del virus y variantes genéticas del Sistema HLA. Durante el embarazo se incrementa el riesgo de gravedad del dengue, sobre todo en pacientes con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de las pacientes que egresaron del hospital con diagnóstico de dengue y embarazo del periodo de junio de 2011 a diciembre de 2013, que cumplieran con los criterios clínicos de diagnóstico de infección por el virus del dengue.

RESULTADOS. Se incluyeron 34 pacientes. Tuvieron un promedio de edad de 26 años, (rango de 15 a 37 años). Todas cursaron con fiebre (100 %) con un rango de 4 a 10 días, mialgias en 15 (44.1 %), artralgias en 20 (58.8 %), cefalea de predominio frontal en 17 (50 %), manifestaciones hemorrágicas en 8 (23.5 %): 1 con gingivorragia, 3 con epistaxis, 1 con hemorragia trasvaginal, 2 con hematuria, 1 con purpura vascular. Solo una paciente falleció.

CONCLUSIONES. La asociación de dengue/embarazo constituye una situación clínica de suma gravedad, que obliga al médico a realizar una valoración integral de la paciente desde su ingreso, así como a realizar una estrecha valoración y monitorización del binomio madre-hijo. Deberá evitarse la administración indiscriminada de corticoesteroides y concentrados plaquetarios, manteniendo una adecuada hidratación y evitando el uso de AINES.

Palabras clave: dengue, embarazo, fiebre, hemorragia.

Abstract

INTRODUCTION. Epidemiological studies have identified risk factors for severe dengue: the adult age, female sex, high body mass index, the virus strain and genetic variants of the HLA system. During pregnancy the risk of dengue severity increases, mainly in patients with pregnancy-induced hypertensive disease.

MATERIALS AND METHODS. A retrospective review of clinical records of patients discharged from hospital with a diagnosis of Dengue and Pregnancy from June 2011 to December 2013 that met the clinical criteria for diagnosis of Dengue virus infection.

RESULTS. 34 patients were included, median age 26 years old (range 15-37 years). All had fever (100 %) with a range of 4-10 days, 15 (44.1 %) had myalgia, 20 (58.8 %) arthralgia, frontal headache in 17 (50 %), hemorrhagic manifestations in 8 (23.5 %), 1 gingivorragia, 3 epistaxis, 1 with transvaginal bleeding, hematuria 2, 1 with vascular purpura. Only one patient died.

CONCLUSIONS. The dengue and pregnancy association is a very difficult clinical situation that required a particular assessment of the mother and their newborn. The use of corticosteroids, platelets and NSAIDs should be avoided if possible.

Keywords: dengue, pregnancy, fever, hemorrhage.

*Médico infectólogo y jefe del servicio de Infectología.

**Médico internista y nefrólogo, jefe del servicio de Nefrología.

***Residente de Ginecología y Obstetricia.

Hospital de Alta Especialidad "Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez".
Villahermosa, Tabasco.

Correspondencia:

Dr. Nicolás Valencia Serrano

Hospital Regional de Alta Especialidad Gustavo A. Rovirosa Pérez
Calle 3 S/N Colonia el Recreo. 86020 Villahermosa, Tabasco

Dirección electrónica: nuvine11@hotmail.com

Introducción

La fiebre por dengue, es una vieja enfermedad que ha vuelto a emerger en los últimos 20 años, con una amplia distribución geográfica de los serotipos del virus, así como de los vectores, lo cual ha incrementado su actividad epidemiológica, con el desarrollo de hiperendemicidad (co-circulación de múltiples serotipos a la vez) y la reemergencia del dengue hemorrágico como manifestación de infección secundaria por serotipos diferentes. En 1998, la enfermedad, transmitida por picadura del mosquito *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*, se convierte en una de las enfermedades tropicales de mayor importancia después del paludismo, con un estimado a 100 millones de casos por fiebre por dengue, 500 000 casos por fiebre hemorrágica y 25 000 muertes anualmente.^{1,2}

Son cuatro los serotipos del virus, conocidos como DEN-1; DEN-2, DEN-3 y DEN-4. Pertenece al género de los flavivirus, familia *flaviviridae*. Es relativamente pequeño, 40 a 50 nm, de forma esférica con una envoltura lipídica, un genoma de aproximadamente 11 000 bases, está constituido por 3 proteínas estructurales y 7 no estructurales.³

En diversos estudios se ha demostrado que los linfocitos CD4⁺ CD8⁻ y CD4⁺ CD8⁺ presentan memoria inmunológica específica para cada serotipo de virus del dengue, y que estos linfocitos son detectados en el suero humano después de alguna infección. La infección por un serotipo induce reacción inmunológica sero específica y reacción inmunológica cruzada con células T CD4⁺ de memoria, cuando los linfocitos CD8⁺ tienen solo actividad citotóxica específica al serotipo del virus.^{4,5}

En estudios epidemiológicos se han identificado como factores de riesgo: la edad adulta, el sexo femenino, el índice de masa corporal alto, la cepa del virus y variantes genéticas del Sistema HLA, Clase I, relacionado con la secuencia de la fosfolipasa B y C épsilon de los genes, como factores de riesgo para dengue grave.⁶

Durante el embarazo se incrementa el riesgo de la gravedad del dengue sobre todo en las pacientes con enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo que les origina endoteliosis sistémica, lo cual puede potencializarse con la endoteliosis de origen inmunológico del dengue hemorrágico.⁷

La viremia solo está presente durante los primeros 5 días del inicio de las manifestaciones clínicas.⁸

En este estudio se revisa la presentación clínica y la evolución de las mujeres embarazadas además con diagnóstico de dengue, atendidas en el Hospital "Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez".

Material y métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de las pacientes que egresaron del hospital con diagnóstico de dengue y embarazo del periodo entre junio de 2011 y diciembre de 2013. Se incluyeron pacientes embarazadas que además tuvieran síndrome febril acompañado de manifestaciones sugestivas de infección por virus del dengue y cumplieran los criterios clínicos de acuerdo a la clasificación de la OMS.^{9, 10} y la NOM-032-SSA2-2002

para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector.¹¹

A todas las pacientes se les realizó biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, incluyendo tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina. Se solicitó evaluar los anticuerpos IgG e IgM contra el virus del dengue en los casos con más de 6 días de evolución, así como determinación de NS1, a los menos de 6 días de evolución. Se les realizó USG obstétrico al ingreso y controles subsecuentes mínimo cada 12 hrs, con monitorización fetal cada 8 hrs.

Resultados

Se revisaron 35 expedientes clínicos, de los cuales uno fue excluido, debido a patologías no relacionadas con embarazo y dengue.

El promedio de edad de las 34 pacientes estudiadas fue de 26 años (rango 15 a 37 años); 34 pacientes (100 %) presentaron fiebre en un rango de 4 a 10 días, mialgias en 15 (44.1 %), artralgias en 20 (58.8 %), cefalea de predominio frontal en 17 (50 %), manifestaciones hemorrágicas en 8 (23.5 %): 1 con gingivorragia, 3 con epistaxis, 1 con hemorragia trasvaginal, 2 con hematuria, 1 con purpura vascular (cuadro 1).

Cuadro 1
Manifestaciones clínicas en 34 mujeres embarazadas con dengue

Manifestaciones clínicas	(n = 34) (%)
Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	34 (100)
Mialgias	15 (44.1)
Artralgias	20 (58.2)
Cefalea de predominio frontal	17 (50)
Manifestaciones hemorrágicas:	8 (23.5)
Gingivorragia	1 (2.9)
Epistaxis	3 (8.8)
Hemorragia trasvaginal	1 (2.9)
Hematuria	2 (5.8)
Purpura	1 (2.9)
Exantema	0
Dolor abdominal	1 (2.9)
Hipotensión arterial	1 (2.9)
Síndrome de choque por dengue	3 (8.8)
Diarrea	1 (2.9)
Signo de torniquete positivo	1 (2.9)

Evolución clínica de las pacientes con embarazo e infección por virus del dengue distribuidas de acuerdo con la edad gestacional: primer trimestre, una paciente que terminó en aborto espontáneo; segundo trimestre, 15 pacientes, sólo se presentaron manifestaciones de dengue hemorrágico, sin signos de alarma; tercer trimestre, 18 pacientes, de los cuales, 5 casos se resolvieron con cesárea, 4 partos por vía vaginal, y 3 pacientes evolucionaron con manifestaciones de choque por dengue, dos se resolvieron con cesárea, al mejorar clínicamente y una paciente falleció. Se documentó la transmisión vertical de la infección por virus del dengue en dos casos (cuadro 2).

Cuadro 2
Evolución clínica del dengue durante el embarazo,
de acuerdo con la edad de gestación, por trimestre

1^{er} trimestre 1 paciente	Aborto	
2^o trimestre 15 pacientes	Evolución clínica satisfactoria y resolución del cuadro	
3^{er} trimestre 18 pacientes	Cesárea: 5 pacientes Parto vaginal: 4 pacientes Síndrome de choque por dengue Transmisión vertical 2 casos	Defunciones: 1

Las patologías asociadas al diagnóstico de base se definen en el cuadro 3: infección urinaria en 4 pacientes (11.7 %), diabetes mellitus tipo 2, 2 pacientes (5.8 %), toxemia gravídica 2 (5.8 %), síndrome convulsivo 1 (2.9 %), líquido libre en cavidad abdominal 3 (8.8 %), hepatomegalia 6 (17.64 %), esplenomegalia en 5 (14.7 %).

Cuadro 3
Comorbilidades demostradas y complicaciones
agregadas (10/34)

Infección de vías urinarias	4
Diabetes mellitus tipo 2	2
Toxemia gravídica	2
Síndrome convulsivo	1
Líquido libre en cavidad abdominal	3
Hepatomegalia	6
Esplenomegalia	5

Cuadro 4
Datos de laboratorio: (n = 34 pacientes)

Biometría hemática	Rango (promedio)
Hemoglobina	8.15-16.4 (12.45 g/dl)
Hematocrito	26.8-48 (37.09 %)
Leucocitos totales	2 710-16 000 (9 655/mm ³)
Neutrófilos	2 4090-11 600 (7 045/mm ³)
Linfocitos	580-2 900 (1 740/mm ³)
Plaquetas	11 000-93 000 (9 500/mm ³)
Química sanguínea	
Glucosa	88-135 (111.5 mg/dl)
Urea	14-39 (26.5 mg/dl)
Creatinina	0.35-0.80 (0.57 mg/dl)
Pruebas de funcionamiento hepático	
Bilirrubina total	0.41-1.34 (0.85 mg/dl)
Bilirrubina directa	0.00-0.99 (0.45 mg/dl)
Bilirrubina indirecta	0.35-0.41 (0.38 mg/dl)
Fosfatasa alcalina	202-420 (311 UI/L)
Aspartato aminotransferasa	17-647 (344 UI/L)
Alanino aminotransferasa	12-267 (139.5 UI/L)
Deshidrogenasa láctica	118-2,150 (1116 UI/L)
Proteínas totales	4.7-6.5 (5.6 gr/dl)
Albumina	2.1-2.6 (2.3 gr/dl)
Globulinas	2.6-3.9 (3.25 gr/dl)
Tiempo parcial de protrombina	9.2 -14.9 segundos (12.05")
Tiempo parcial de tromboplastina	95.5 -22 segundos (58.75")

En los estudios de laboratorio, en la biometría hemática destaca la presencia de linfopenia (linfocitos en promedio de 1,740/mm³, con rango de 580 a 2 900/mm³) y la plaquetopenia (promedio de 9 500/mm³, con un rango de 8 000 a 11 000/mm³). En las pruebas de funcionamiento hepático destaca la elevación de fosfatasa alcalina de 311 mg/dl, con rango de 202 a 420 UI/L, alanino aminotransferasa de 344 UI/L, con rango de 17 a 647 UI/L, aspartato aminotransferasa de 139.5 UI/L, con un rango de 12 a 267 UI/L y, especialmente, la deshidrogenasa láctica 1 116 UI/L, con un rango de 118 a 2 150 UI/L. Las pacientes presentaron importantes alteraciones en los tiempos de coagulación, el tiempo parcial de tromboplastina se prolongó hasta un promedio de 58.72 segundos (cuadro 4). Las alteraciones de laboratorio más frecuentes fueron la presencia de anemia y datos de hemoconcentración, trombocitopenia severa de menos de 100 000/mm³, con cifras de hasta 8 000/mm³, en la cifra más baja, los tiempos de coagulación se vieron más alterados en el tiempo parcial de tromboplastina con prolongación del mismo de hasta 58.75 segundos. En las pruebas de funcionamiento hepático se documentó la elevación de transaminasas, más que de las bilirrubinas, así como elevación importante de la DHL (cuadro 4).

El diagnóstico serológico de infección por virus del dengue se realizó con la determinación de IgM positiva a virus del dengue en 16 pacientes, IgG positiva en 18 casos, IgG e IgM positiva en 12 casos; determinación de NS1 en 7 casos (cuadro 5).

Cuadro 5
Diagnóstico serológico en 34 embarazadas con dengue

IgM positiva	16
IgG positiva	18 casos
IgM e IgG positiva	12 casos
NS1 positiva	7 casos
Serología de los casos de choque por dengue	Edad gestacional
IgM positiva	36.2 semanas (1)
IgG e IgM positiva	36 semanas (1)
IgG e IgM positiva	37 semanas (1)

Discusión

De acuerdo con la edad gestacional, la única paciente del primer trimestre, terminó con aborto como resolución del embarazo; en las mujeres del segundo trimestre, 15 en total evolucionaron de manera satisfactoria, con los cuidados generales y vigilancia médica multidisciplinaria; las pacientes

del tercer trimestre, 18 pacientes, mostró ser el grupo de mayor riesgo debido a las patologías asociadas a la infección dengue/embarazo: diabetes mellitus tipo2, toxemia gravídica, síndrome convulsivo e infecciones de vías urinarias.

El líquido libre en cavidad abdominal, la presencia de hepatomegalia y esplenomegalia que constituyen signos de alarma, se resolvieron de manera espontánea, al ceder el proceso infeccioso de base.

De las 34 pacientes incluidas en el estudio sólo una falleció, lo cual da una mortalidad de 2.9 %, mientras que en la población en general se reporta de hasta 10 a 20 %.^{2,12}

La asociación de dengue/embarazo constituye una situación clínica de suma gravedad, lo que obliga al médico a realizar una valoración integral de la paciente desde su ingreso, así como a realizar una estrecha valoración y monitorización del binomio madre-hijo, evitando como se ha descrito en la literatura la administración indiscriminada de corticosteroides,^{13,14} así como de concentrados plaquetarios,¹⁵ manteniendo una adecuada hidratación¹⁶ y evitando el uso indiscriminado de AINES;^{16,17} el paracetamol fue el antipirético de uso preferencial en el control de la fiebre de las pacientes.

Referencias

1. Guha Shapi D, Schimmer B. Dengue fever: new paradigms for a changing epidemiology. *Emerg Themes epidemiol* 2005; 2:1
2. Stephenson JR. The problem with dengue. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005; 59: 643-646
3. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *N Engl J Med.* 2005; 353:924-932.
4. Navarrete CR. *El internista*. Edición 2013:1404-1413.
5. Martina BE, Koraka P, Osterhaus AD. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22:564-581.
6. Cameron PS, Jeremy JF, Nguyen VV, and Bridget W. Dengue. Review. *New Engl J Med* 2012; 366: 1423-1432.
7. César AD, Tania ML, Jorge AP. Fisiopatología y Diagnóstico del dengue. *Rev Med Hondur* 2010; 78: 113-168.
8. Lezama JF, Burgos GGS, Castañeda JR. Genética de las poblaciones virales y transmisión del Dengue. *Salud Pública de México* 2009; 51. Supl3: S403-S409.
9. *Dengue hemorrhagic Fever- detailed guidelines are presented in Laboratory biosafety manual.* 2nd ed. Geneva. World Health Organization. 1993.
10. Dengue. *Guías de atención para enfermos en la región de las Américas*. Edición 2010. OPS.
11. *NOM-032_SSA2-2002 Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector.* Secretaría de Salud. México.
12. Monath TP. Dengue and yellow fever—challenges for the development and use of vaccines. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2222-2225.
13. Kularatne SA, Walathara C, Mahindawansa SI, Wijesinghe S, Pathirage MM, Kumarasiri PV, Dissanayake AM. Efficacy of low dose dexamethasone in severe thrombocytopenia caused by dengue fever: a placebo controlled study. *Postgrad Med J.* 2009; 85: 525-529.
14. Panpanich R, Sornchai P, Kanjanaratanakorn K. Corticosteroids for treating dengue shock syndrome. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2006 Jul 19;(3): CD003488. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 014; 7: CD003488.
15. Whitehorn J, Rodriguez Roche R, Guzman MG, Martinez E, Gomez WV, Nainggolan L, et al. Prophylactic platelets in dengue: survey responses highlight lack of an evidence base. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(6): e1716.
16. Bridget AW, Nguyen MD, Ha TL, Tran T et al. Comparison of three Fluid Solutions for resuscitation in Dengue Shock syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:877-889.
17. Martínez RA. Treatment of acute phase of dengue fever: a systematic review. *Asoc Colombiana Infect* 2008;12: 277-286.

Estudio epidemiológico de factores de riesgo asociados con la presencia de sífilis latente en donadores sanguíneos en la ciudad de México

Ángeles Garay, Ulises*
 Jiménez Rancano Alma Rafaela*
 Flores Sánchez, Agustín*
 Maldonado Torres, Lulia*
 Gasca Leyva, ML**
 Méndez Cano, Andrea F.*
 López Herrera, Javier*

Epidemiological study of risk factors associated with the presence of latent syphilis in blood donors in Mexico City

Fecha de aceptación: fecha 2015

Resumen

FUNDAMENTO. La sífilis es una enfermedad infecciosa transmitida sexualmente, que puede llegar a un periodo de infección latente sub-clínica y que puede además transmitirse a través de transfusiones por sangre contaminada.

MÉTODO. Se realizó un estudio de casos y controles de enero a diciembre de 2012. Los casos fueron donadores de sangre con prueba positiva para anticuerpos contra *Treponema pallidum*. Los controles fueron aquellos con prueba negativa. Se evaluó la Razón de Momios de los factores de riesgo y conductas sexuales entre los donadores de sangre con diagnóstico de sífilis.

RESULTADOS. Durante el periodo se tuvieron 102 723 candidatos a donación, 13 717 fueron rechazados por factores de riesgo para transfusión. El banco de sangre realizó 89 006 muestras serológicas y 629 fueron positivas para anticuerpos contra *Treponema pallidum*. Se confirmaron 332 casos de sífilis latente. Se estudiaron 283 casos, 209 hombres (73.9 %) y 566 controles. La media de edad en los casos fue de 39.63 años y 37.26 para los controles, $p = 0.004$. Los factores de riesgo para sífilis latente fueron: tener sexo con migrantes RM= 21.3 (IC 95 % 4.95-92.03, $p < 0.01$); tener sexo con bisexuales RM= 5.15 (IC 95 % 1.12-23.71); tener sexo con prostitutas RM= 20.17 (IC 95 % 4.66-87.24); antecedente de sífilis RM= 9.04 (IC 95 % 3.67-22.31); antecedente de violación sexual RM= 29.3 (IC 95 % 3.83-224); y antecedente de gonorrea RM= 11.78 (IC 95 % 3.42-40.56).

INTERPRETACIÓN. Recomendamos que en el interrogatorio médico durante la revisión, se incluya preguntas que permitan identificar conductas de riesgo sexual para adquirir enfermedades infecciosas. Además de considerar las conductas sexuales como riesgo para la presencia de sífilis latente entre los donadores de sangre.

Palabras clave: sífilis, sexo comercial, conducta sexual, donadores de sangre.

Abstract

BACKGROUND. Syphilis is a sexually transmitted infectious disease, which can reach a latent period of sub-clinical infection and can also be transmitted through contaminated blood transfusions.

METHOD. Cases and controls study from January to December 2012 was performed. Were considered cases those blood donors with positive test for antibodies to *Treponema pallidum*. Controls were those with negative test. The odds ratio of risk factors and sexual behavior among blood donors with a diagnosis of syphilis was evaluated.

RESULTS. During the period 102 723 donor candidates were taken, 13,717 were rejected by risk factors for transfusion. The blood bank serological made 89 006 and 629 samples were positive for antibodies to *Treponema pallidum*. 332 cases of latent syphilis were confirmed. 283 cases were studied, 209 men (73.9 %) and 566 controls. The average age of cases was 39.63 years and 37.26 for controls, $p = 0.004$. Risk factors for latent syphilis were migrant sex with OR = 21.3 (95 % CI 4.95-92.03, $p < 0.01$); sex with bisexual OR = 5.15 (95 % CI 1.12-23.71); sex with prostitutes OR = 20.17 (95 % CI 4.66-87.24); history of syphilis OR = 9.04 (95 % CI 3.67-22.31); history of sexual violation OR = 29.3 (95 % CI 3.83-224); and history of gonorrhea OR = 11.78 (95 % CI 3.42-40.56).

INTERPRETATION. We recommend questions that identify sexual risk behaviors for acquiring infectious diseases is included in the medical interview during the review. In addition to considering sexual behaviors such as irrigation for the presence of latent among blood donors syphilis.

Source: Central Bank of blood from Mexican Social Security Institute.

Keywords: Syphilis, commercial sex, sexual behavior, blood donors.

*División de Epidemiología Hospitalaria de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional "La Raza" (UMAE-CMNR) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

**Banco Central de Sangre de la UMAECMNR

Correspondencia: Ulises Ángeles Garay

Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS. División de Medicina Preventiva y Epidemiología. 6° Piso Lado "A". Seris y Zaachila S/N, col. La Raza, Azcapotzalco, CP 02990, México DF. Teléfono: 57-24-59-00 Ext. 23209. Dirección electrónica: ulises.angeles@imss.gob.mx

Introducción

La sífilis es una enfermedad infecciosa causada por *Treponema pallidum*, microorganismo helicoidal, Gramnegativo, de aproximadamente 0.3 x 10 micras, es un parásito obligado de los humanos y puede afectar cualquier órgano del cuerpo humano. El mecanismo de transmisión es por contacto sexual; el microorganismo penetra en la piel y las membranas mucosas a través de abrasiones o lesiones; y menos frecuentemente a través de la mucosa intacta.^{1,2}

La enfermedad tiene diferentes etapas mórbidas: sífilis primaria, la cual es incubada entre 10 y 90 días en el sitio de inoculación genital o extragenital; aparece como un nódulo solitario y doloroso llamado "chancro", el cual remite y desaparece espontáneamente en tres a seis semanas.^{3,4}

Un mes después, aparece la sífilis secundaria; durante esta etapa el paciente es altamente contagioso, y se manifiesta con sintomatología como fiebre de bajo grado, cefalea, dolor de garganta, astenia, fatiga, anorexia, pérdida de peso, mialgia, rinorrea, eritema macular o exantema mucocutáneo (cetro eritematoso y disipado en la periferia, de inicio en hombros, miembros superiores y pliegues de los antebrazos), presenta además linfadenopatías, y ocasionalmente alteraciones del estado mental y disfunción del sistema nervioso central. En ésta etapa suelen presentarse alteraciones neurológicas, meníngeas, renales, gastrointestinales, hepáticas, daño óseo o enfermedades oculares. A pesar de la falta de tratamiento, los síntomas desaparecerán espontáneamente en tres semanas.⁵

La enfermedad no tratada puede evolucionar a un periodo de infección latente sub-clínica, donde las lesiones de la piel se curan y los pacientes se vuelven asintomáticos, el único hallazgo es una prueba serológica positiva. La sífilis latente se clasifica como temprana (infección adquirida en el último año), éstos son pacientes que han tenido síntomas o pareja sexual con sífilis latente primaria o secundaria; mientras que los pacientes que no cumplen con estos criterios deben considerarse con sífilis latente o tardía, o de duración desconocida; de ser así ya no se considera sexualmente transmitida. Pero ellos pueden transmitir la enfermedad a pacientes a través de donación sanguínea; Una mujer embarazada con sífilis latente tardía puede infectar al feto a pesar de haber recibido tratamiento con penicilina; así como un donador sanguíneo puede infectar al receptor a través de la transfusión sanguínea.^{6,7}

De hecho, con la finalidad de eliminar la transmisión por transfusión de ésta y otras patologías, los bancos de sangre en México realizan pruebas serológicas y entrevistas para descartar factores de riesgo en los candidatos a donadores.

La última etapa de la sífilis es la terciaria, ésta es resultado de una falla en el diagnóstico, tratamiento o vigilancia epidemiológica de los pacientes infectados. Se trata de una enfermedad inflamatoria, lentamente progresiva entre 10 y 30 años después de la infección inicial.

A nivel cardiovascular la infección provoca la destrucción del tejido elástico aórtico, lo que evoluciona a aortitis y formación de aneurismas, insuficiencia valvular o estenosis de la arteria coronaria; además puede formar granulomatosis o sífilis benigna final con desarrollo de le-

siones indolentes llamadas gomas en el sistema óseo, piel y membranas mucosas, así como neurosífilis, la cual puede ocurrir en cualquier etapa, ocasionando disfunción cognitiva, déficit motor o sensitivo, sintomatología oftalmológica o auditiva, parálisis de nervios craneales o meningitis. La muerte en este estadio no ha sido estimada debido a la falta de diagnóstico de certeza.^{8,9}

La enfermedad se ha olvidado pero está presente, se conoce poco al respecto, dado que es considerada como una enfermedad exótica de otra era, a pesar de que se diagnostica entre los donadores de sangre e incluso su forma congénita no es tan poco frecuente.⁶ La vigilancia epidemiológica de estos casos es obligatoria para prevenir la mortalidad por sífilis terciaria entre los pacientes infectados.

El objetivo del presente estudio fue determinar la existencia de sífilis latente, y los factores de riesgo asociados que deben ser atendidos durante la entrevista médica, para fortalecer nuestra intuición clínica.

Métodos

Diseño y participantes

El banco central de sangre tiene alrededor de 110 000 candidatos a donación, hombres y mujeres "saludables", entre 18 y 65 años de edad, identificados oficialmente con la credencial de elector, licencia de manejo, cédula profesional, cartilla militar o credencial de estudiante. Los donadores son entrevistados acerca de sus estilos de vida, prácticas de riesgo para adquirir enfermedades infecciosas de transmisión sexual, metabólicas o crónico degenerativas; se les toma muestra de sangre para corroborar enfermedades metabólicas e infecciosas como son: infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B o C (VHB o VHC), tripanosomiasis o enfermedad de Chagas y sífilis. Después de esto se aceptan el alrededor de un 70 % de los candidatos.¹⁰

La unidad de vigilancia epidemiológica del Hospital de Especialidades atiende a los donadores que tuvieron prueba positiva por serología para enfermedades infecciosas lo cual brinda información acerca del padecimiento, acciones a realizar, tratamiento necesario y elabora un estudio epidemiológico de acuerdo con lo que indique la Secretaría de Salud, la delegación institucional y las unidades de atención a las que pertenecen las personas para sus adecuado estudio epidemiológico.

Definiciones

- **Casos.** Se seleccionaron como casos, los donadores con prueba positiva para anticuerpos de *Treponema pallidum*. Durante la entrevista se interrogó sobre aspectos epidemiológicos relevantes y se realizó posteriormente prueba confirmatoria para infección latente con determinación por fluorescencia indirecta para anti-treponema.
- **Controles.** Fueron seleccionados como controles los candidatos a donación con prueba serológica

para sífilis negativa. El estudio epidemiológico se realizó antes de la toma de muestra. Ninguno de los controles tuvo infección confirmada.

- **Recolección de datos.** Se utilizó un cuestionario estructurado que incluyó características demográficas, factores de riesgo, como conducta sexuales entre los donadores; las variables del estudio fueron: edad, sexo, escolaridad, estado civil, estatus socioeconómico, ocupación, edad de inicio de actividad sexual, historia de violación, antecedente de sífilis o gonorrea, número de parejas sexuales, tipo de pareja sexual (homosexual, heterosexual, bisexual), uso de condón y frecuencia (frecuente, raro o nunca), actividad sexual de alto riesgo (relaciones sexuales con trabajadores del comercio sexual o migrantes), consumo de alcohol o sustancias ilegales.
- **Análisis estadístico.** La información fue capturada en Microsoft-Excel para analizarlo en SPSS versión 20.0. Se calcularon frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión. Para comparar frecuencias entre los grupos se utilizó Chi-cuadrada (χ^2), con valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo y con razón de momios (RM) con intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %). Se realizó análisis multivariado con las variables que mejor explicaban la asociación de sífilis latente, usando regresión logística.

Resultados

Durante el periodo de estudio se tuvieron 102 723 candidatos a donadores, 13 717 fueron rechazados por presentar factores de riesgo de transfusión. El banco de sangre obtuvo 89 006 pruebas serológicas y 1 553 (1.75 %) fueron positivas: 50 para VHC, 186 VHB, 136 VIH, 552 para *Tripanosoma cruzi* y 629 para *Treponema pallidum*. Se confirmaron 332 casos de sífilis latente.

Se estudiaron 286 casos, quienes aceptaron participar en el estudio y que respondieron para factores de riesgo para sífilis, 209 hombres (73.9 %) y 566 controles pareados por edad y sexo. La mediana de edad de los casos fue de 40 años con desviación estándar de 11.51, en los controles la mediana fue de 37.1 con DS de 10.67 y $p = 0.004$.

El inicio de actividad sexual entre los casos fue a los 17.58 años con DS 3.14 y de 18.1 años DS 4.21 en los controles $p = 0.029$. El número de parejas sexuales en el último año fue 1.18 para los casos y 1.06 para los controles, mediana 1, $p = 0.13$. El número de parejas sexuales en los últimos 5 años fue 1.43 para los casos y 1.29 para los controles, con mediana de 1 y $p < 0.01$. En relación al número

de parejas sexuales durante toda la vida, la mediana fue de 6.45 en casos y 3.18; en los controles, mediana 2, $p < 0.01$. La escolaridad de secundaria o mayor tuvo un riesgo de 0.066 (IC 95 % 0.47-0.93, $p < 0.01$).

En el análisis bivariado el nivel básico de educación tuvo una RM = 2.02 (IC 95 % 1.4-2.9, $p < 0.01$); el estado civil divorciado o separado tuvo una RM = 2.36 (IC 95 % 1.14-4.87, $p < 0.01$); la edad > 47 años tuvo una RM = 1.84 (IC 95 % 1.22-2.75, $p < 0.01$); el nivel socioeconómico medio tuvo una RM = 1.54 (IC 95 % 0.41-5.77, $p < 0.01$), y bajo una RM = 2.11 (IC 95 % 0.55-8.06, $p = 0.01$).

De acuerdo con los antecedentes de vida sexual, el inicio de actividad sexual antes de los 18 años tuvo una RM = 1.14 (IC 95 % 0.85-1.54, $p = 0.38$), tener dos o más parejas sexuales RM = 2.13 (IC 95 % 1.41-3.22, $p < 0.01$), y tener dos o más parejas sexuales en los últimos 5 años una RM = 1.8 (IC 95 % 1.36-2.45, $p < 0.01$); mientras que haber tenido 4 o más parejas sexuales durante toda su vida tuvo RM = 2.6 (IC 95 % 1.95-3.50, $p < 0.01$), comparado con aquellos casos que tuvieron de 1 a 3 parejas sexuales durante toda su vida (cuadro 1A).

Los factores de riesgo más importantes y fuertemente asociados para la presencia de sífilis latente entre los donadores fueron: tener sexo con migrantes con una RM = 21.3 (IC 95 % 4.95-92.03, $p < 0.01$); tener sexo con bisexuales RM = 5.15 (IC 95 % 1.12-23.71), ser hombre y tener sexo con prostitutas una RM = 20.17 (IC 95 % 4.66-87.24), el tener antecedente de diagnóstico de sífilis tuvo una RM = 9.04 (IC 95 % 3.67-22.31), antecedente de violación sexual una RM = 29.3 (IC 95 % 3.83-224) y haber tenido gonorrea una RM = 11.78 (IC 95 % 3.42-40.56). Algunos otros factores también asociados pero no de tipo sexual fueron transfusiones con una RM = 2.62 (IC 95 % 1.18-5.86) y antecedente de uso de drogas con una RM = 2.54 (IC 95 % 0.98-2.54). El uso de condón no fue asociado como factor protector para sífilis latente (cuadro 1B).

La proporción de mujeres con sífilis latente que tuvieron antecedentes de relaciones sexuales con trabajadores de servicio sexual fue 1.4 % entre los casos y 0 % entre los controles; los casos con antecedente de pareja con infección VIH fue 0.7 %, con uso de drogas 2.2 %. El antecedente de infección por *Chlamydia*, herpes genital o virus del papiloma humano (VPH) fue menor al 2 % en los casos y 0 % en los controles.

Las variables asociadas con las sífilis latente en el modelo multivariado fueron: tener dos o más parejas sexuales en los últimos 5 años o más de 4 en toda su vida; tener entre 39 y 46 años de edad; tener relaciones sexuales con migrantes, prostitutas, antecedente de violación sexual y haber tenido sífilis y gonorrea (cuadro 2).

Cuadro 1A
Características sociales y demográficas habituales como riesgo para la presencia de sífilis latente
en donadores de sangre

	Caso	Control	RM	IC _{95%}	*p
Nivel educativo*					
Superior	60 (21.2)	178 (31.4)	1		
Media superior	80 (28.3)	178 (31.4)	1.33	0.9-1.98	<0.01
Básica	143 (50.5)	210 (37.1)	2.02	1.4-2.9	
Estado civil*					
Soltero	73 (25.8)	172 (30.4)	1		
Casado	137 (48.4)	313 (55.3)	1.03	0.73-1.45	<0.01
Unión libre	56 (19.8)	64 (11.3)	2.06	1.31-3.24	
Otros (divorciados y separados)	17 (6)	17 (3)	2.36	1.14-4.87	
Grupo de edad*					
29 a 38 años	64 (22.6)	171 (30.2)	1		
Menores de 28 años	60 (21.2)	138 (24.4)	1.16	0.77-1.76	<0.01
39 a 46 años	80 (28.3)	142 (25.1)	1.51	1.01-2.24	
Mayores de 47 años	79(27.9)	115 (20.3)	1.84	1.22-2.75	
Nivel socioeconómico*					
Muy alto	3 (1.1)	9 (1.6)	1		
Alto	77 (27.2)	201 (35.5)	1.15	0.30-4.36	<0.01
Medio	127 (44.9)	248 (43.8)	1.54	0.41-5.77	
Bajo	76 (26.9)	108 (19.1)	2.11	0.55-8.06	
IVSA					
Antes de 18 años	192 (67.8)	367 (64.8)	1.14	0.85-1.54	0.38
18 años y más	91 (32.2)	199 (35.2)			
Parejas sexuales en el último año					
2 parejas y más	51 (18)	53 (9.4)	2.13	1.41-3.22	<0.01
1 pareja	232 (82)	513 (90.6)			
Parejas sexuales en los últimos 5 años					
2 parejas y más	125 (44.2)	171 (30.2)	1.8	1.36-2.45	<0.01
1 pareja	158 (55.8)	395 (69.8)			
Parejas sexuales en toda la vida					
4 parejas y más	157 (55.5)	183 (32.3)	2.6	1.95-3.50	<0.01
1 a 3 parejas	126 (44.5)	383 (67.7)			

*chi cuadrada de tendencia chi cuadrada de Mantel-Haenszel

Cuadro 1B
Características sociales y demográficas no habituales consideradas como factores de riesgo elevado para la presencia de sífilis latente en donadores de sangre

Relaciones sexuales:	Caso (%)	Control (%)	RM	IC _{95%}	p
Con migrantes	20 (7.2)	2 (0.4)	21.3	4.95-92.03	<0.01
Con bisexuales	10 (83.3)	2 (16.7)	5.15	1.12-23.71	0.02
Con sexoservidoras	19 (6.8)	2 (0.4)	20.17	4.66-87.24	<0.01
Con diagnosticados de sífilis	6 (2.2)	1 (0.2)	12.17	1.46-101.68	<0.01
Antecedente de Violación	14 (4.9)	1 (0.2)	29.3	3.83-223.98	<0.01
Uso de preservativo	161 (56.9)	313 (55.7)	1.05	0.79-1.4	0.46
Diagnóstico previo de sífilis	25 (8.8)	6 (1.1)	9.04	3.67-22.31	<0.01
Gonorrea	17 (6.0)	3 (0.5)	11.78	3.42-40.56	<0.01
Transfusión eritrocitaria	14 (4.9)	11 (1.9)	2.62	1.18-5.86	0.02
Tabaquismo	154 (54.6)	322 (57.1)	0.9	0.67-1.20	0.49
Consumo de alcohol	181 (64.2)	409 (73)	0.66	0.49-0.90	<0.01
Uso de drogas	30 (10.8)	39 (7.3)	1.54	0.94-2.54	0.09

chi cuadrada de Mantel-Haenszel

Cuadro 2
Características sociales, demográficas y no habituales consideradas como factores de riesgo elevado asociadas la presencia de sífilis latente en donadores de sangre

		Todos los participantes			Participantes hombres		
		RM	IC _{95%}	p	RM*	IC _{95%}	p
Nivel educativo	Superior	1.58	1-2.48	0.05	1.46	0.87-2.44	0.15
	Media superior	2.3	1.49-3.55	<0.01	2.46	1.53-3.96	<0.01
	Básica						
Estado civil	Soltero	0.51	0.21-1.22	0.131			
	Casado	0.51	0.23-1.13	0.09			
	Unión libre	0.91	0.38-2.21	0.84			
	Otros (divorciados y separados)						
Grupo de edad	29 a 38 años			0.03			
	Menores de 28 años	0.68	0.39-1.16	0.16			
	39 a 46 años	0.5	0.31-0.81	<0.01			
	Mayores de 47 años	0.88	0.56-1.39	0.58			
	Inicio de vida sexual después de los 18 años	1.19	0.95-1.78	0.63			
	Más de dos parejas sexuales en los últimos 5 años	1.53	1.03-2.27	0.04	1.86	1.22-2.84	<0.01
	Más de cuatro parejas sexuales en toda la vida	2.48	1.69-3.63	<0.01	3.08	2-4.73	<0.01
Relaciones sexuales:	Con migrantes	22.56	2.88-176.76	<0.01			
	Con sexoservidoras	21.53	2.57-180.23	<0.01	29.68	3.56-247.15	<0.01
	Con bisexuales	2.15	0.51-3.72	0.3	6.53	2.54-27.11	0.04
Antecedente de:	Violación	27.78	3.39-227.91	<0.01			
	Diagnóstico de sífilis	6.61	2.42-18.07	<0.01	6.84	2.05-22.89	<0.01
	Diagnóstico de gonorrea	6.08	1.54-24.03	0.01	14.91	2.96-75.04	<0.01
	Consumo de alcohol	6.08	1.54-24.03	0.01	0.43	0.28-0.67	<0.01

Análisis de regresión logística ajustado por sexo y edad

Discusión

Se describieron algunas de las características y factores sociodemográficos que con frecuencia se asocian a un riesgo elevado de presentar sífilis latente entre los donadores de sangre. En este momento la enfermedad es diagnosticada como la enfermedad con mayor frecuencia en estadio latente por el servicio de laboratorio. El estadio clínico primario y secundario de la sífilis en México ha sido poco documentado; se ha documentado por González y colaboradores un estudio de cero prevalencia del sistema nacional de salud en el que se reporta 3 % de prevalencia en más de 12 000 muestras (0.4 % en forma de sífilis activa y 2.5% sífilis latente).¹¹

Los factores de riesgo que describen son: edad adulta con RM3.3, sexo masculino RM1.3; región geográfica de residencia en el sur una RM1.7; estado civil casado RM2.7, viudo RM1.8; y primera relación sexual a temprana edad una RM6.3.

En el presente estudio no encontramos asociación para estas variables, probablemente porque nuestro estudio tuvo un diseño de casos y controles entre los donadores, pareado por edad y sexo, por lo que los controles pudieron haber sido muy similares a los casos en exposición, en relación con las características sociales y demográficas como factor de riesgo para sífilis latente entre los donadores de sangre. En estudios de prevalencia poco frecuentes, el grupo control tiene un número mayor de participantes, en quienes la extensión de la exposición es mayor en comparación con poblaciones pequeñas donde los participantes pueden presentar menor exposición, lo que podría sobrestimar el riesgo en los casos, así como la exposición en ellos podría ser más prolongada.¹²

En poblaciones de donadores altruistas la "seroprevalencia" es muy baja como mencionan Rivera López y colaboradores, además de afirmar que no existen los donadores no conocen las condiciones de riesgo para la donación. Para la búsqueda de factores de riesgo el mejor diseño de estudio debería ser una cohorte, aunque la elección de casos- controles podría ser una alternativa.¹³

Nuestra investigación concuerda con el hecho de que el estado civil divorciado y viudo son un factor de riesgo social común de acuerdo con el análisis bivariado, aunque, este efecto no se ve reflejado en el análisis multivariado.

Los factores de riesgo más importantes como tener múltiples parejas sexuales, que tuvo una RM 3 y tener sexo con prostitutas y migrantes RM 23, se mantuvieron constantes hasta el final del análisis; por lo que son considerados como verdaderos factores de riesgo; por ejemplo, es conocido que una de cada 10 prostitutas tienen prueba confirmatoria positiva para sífilis, especialmente si trabajan en otros países.^{14, 15}

En mujeres donadoras que participaron en el estudio el antecedente de violación sexual no fue infrecuente, pues encontramos que 11 de los 74 casos tuvieron el antecedente y fue un factor de riesgo importante en el análisis de todos los participantes.

A pesar de que no se tuvieron casos suficientes de participantes homosexuales en el cálculo del riesgo en esta preferencia; la bisexualidad en esta población tuvo una RM 5 en el análisis bivariado que coincide con lo reportado por Repiso y colaboradores quienes asociaron el inicio temprano de la enfermedad en pacientes homosexuales y el número de parejas homosexuales.¹⁵

Dado que tres cuartas partes del estudio fueron hombres, desarrollamos un análisis multivariado sólo con ellos, encontrando que tener más de 4 parejas sexuales es riesgoso, pero si se tiene relaciones sexuales con prostitutas el riesgo se eleva; al igual que si se tuvo el antecedente de infección por gonorrea, los riesgos se elevan para tener una prueba confirmatoria para sífilis latente. La actividad homosexual no fue asociada con el resultado de que solo 9 de los 209 hombres tuvieron sexo con hombres sin ser considerados homosexuales y fueron clasificados como bisexuales, esta preferencia tuvo una RM 6.5 en el análisis multivariado. Este fenómeno se ha observado en otros estudios donde los participantes hombres que tienen sexo con hombres y con mujeres son considerados bisexuales y heterosexuales.^{16,17}

Concluimos que la conducta sexual es considerada como riesgo en los donadores de sangre, lo cual es presente en nuestro estudio y con significancia estadística y congruente con lo reportado en la literatura. Recomendamos que el interrogatorio de estas conductas de riesgo sea incluido en los cuestionarios con sensibilidad y honestidad por parte de los pacientes, para poder realizar el diagnóstico de esta enfermedad que continua siendo interesante.

Referencias

1. Menéndez-Fernández AI, Quintana-Morgado A, Puig-Cantero EM, Maroto-García MA. Evaluación y tratamiento de la sífilis en sus distintas etapas. *JANO* 2009; 0: 21-24.
2. Simms I, Fenton KA, Ashton M, *et al.* The re-emergence of syphilis in the United Kingdom: the new epidemic phases. *Sex Transm Dis* 2005; 32: 220-226.
3. Sutton MY, Liu H, Steiner B, *et al.* Molecular subtyping of *Treponema pallidum* in an Arizona County with increasing syphilis morbidity: use of specimens from ulcers and blood. *J Infect Dis* 2001; 183: 1601-1606.
4. Carrara-Bravo T. Sífilis: actualidad, diagnóstico y tratamiento. *Rev Fac Med UNAM* 2003; 46: 236-242.
5. Workowski KA, Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR* 2010; 59 (RR-12): 1-110.
6. Hawkes S, Matin N, Broutet N, Low N. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 684-691.
7. Wright DJ. Congenital neurosyphilis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 474.
8. Yoon YK, Kim MJ, Chae YS, Kang SH. Cerebral syphilitic gumma mimicking a brain tumor in the relapse of secondary syphilis in a human immunodeficiency virus-negative patient. *J Korean Neurosurg Soc* 2013; 53: 197-200.

9. Agayeva N, Karli-Oguz K, Saka E. Teaching NeuroImages: a neurosyphilis case presenting with atypical neuroradiologic findings. *Neurology* 2013; 80: e119.
10. Novelo-Garza BA, Benítez-Arvizu G, Peña-Benítez A, Galván-Cervantes J, Morales-Rojas A. Detection of *Trypanosoma cruzi* in blood donors. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48: 139-144.
11. Conde-González CJ. Prevalencia de anticuerpos anti-treponémicos y características sociodemográficas en población mexicana adulta en el año 2000. *Salud Pública Mex* 2007; 49 (supl 3): S412-S420.
12. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Case-Control Studies: Modern Epidemiology. Lippincott Williams & Wilkins. 3rd. Edition Massachusetts 2008, pp 112-127.
13. Rivera-López M. Is syphilis test necessary in blood donors?. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009; 47: 65-68.
14. Fenton KA, Breban R, Vardavas R, *et al*. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8: 244-253.
15. Matteelli A, Schlagenhauf P, Carvalho AC, *et al*. Travel-associated sexually transmitted infections: an observational cross-sectional study of the GeoSentinel surveillance database. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 205-213.
16. Purcell DW, Johnson CH, Lansky A, *et al*. Estimating the population size of men who have sex with men in the United States to obtain HIV and syphilis rates. *Open AIDS J* 2012; 6: 98-107.
17. Doherty IA, Adimora AA, Muth SQ, Serre ML, Leone PA, Miller WC. Comparison of Sexual Mixing Patterns for Syphilis in Endemic and Outbreak Settings. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 378-384.

Pérez Gaxiola, Giordano*
Carreón Guerrero Juan Manuel**
León Ramírez Ángel Rito**

Benzonatato para niños con tosferina: revisión sistemática de efectividad

Benzonatate for children with whooping
cough: systematic review of efficacy

Fecha de aceptación: octubre 2014

Resumen

INTRODUCCIÓN. La tosferina es una enfermedad endémica aun siendo prevenible por vacunación. La morbilidad y mortalidad se presentan principalmente en la fase paroxística, y son más altas en niños menores de un año. Los tratamientos incluyen antibióticos y antitusígenos.

OBJETIVO. Evaluar la eficacia y seguridad del benzonatato como tratamiento sintomático de niños con tosferina.
Material y métodos. Se buscaron estudios, tanto experimentales como observacionales, en los que se comparara la eficacia del benzonatato frente a un grupo control, en cuanto a la reducción de paroxismos de tos, complicaciones, mortalidad y efectos adversos, en niños con tosferina.

RESULTADOS. No se encontraron estudios comparativos, de ningún tipo, que evaluaran la eficacia del benzonatato en niños.

CONCLUSIONES. Debido a la falta de pruebas sobre su eficacia y a dudas sobre su seguridad, el uso de benzonatato en niños con tosferina no debe ser recomendado.

Palabras clave: *tosferina, antitusígenos, benzonatato.*

Abstract

BACKGROUND. Despite being a vaccine preventable disease, whooping cough continues to be endemic around the world. Mortality and morbidity occur mainly in the paroxysmal stage, and are higher in infants. Treatments include antibiotics and antitussive agents.

OBJECTIVE. To evaluate efficacy and safety of benzonatate in the symptomatic treatment of children with whooping cough.

METHODS. A systematic search was performing to find comparative, experimental or observational studies, in which the benzonatate efficacy was evaluated in children with whooping cough. Outcomes: reduction of cough paroxysms, complications, mortality and adverse effects.

RESULTS. No comparative studies were found that evaluated the efficacy of benzonatate in the treatment of children with whooping cough.

CONCLUSIONS. Due to the lack of evidence about its efficacy and to the potential adverse effects, the use of benzonatate for children with whooping cough cannot be recommended.

Keywords: *whooping cough, antitussive agents, benzonatate.*

*Departamento de Medicina Basada en Evidencia. Hospital Pediátrico de Sinaloa. Grupo Asociado Cochrane.

**Departamento de Infectología. Hospital Pediátrico de Sinaloa

Correspondencia:

Dr. Giordano Pérez Gaxiola

Depto. de Medicina Basada en la Evidencia

Hospital Pediátrico de Sinaloa "Dr. Rigoberto Aguilar Pico". Blvd. Constitución y Donato Guerra SN. Col. Almada. Culiacán, Sinaloa. 80200.

Dirección electrónica: giordano@cochrane.mx

Introducción

La tosferina es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo gramnegativo *Bordetella pertussis*. A pesar de ser una enfermedad prevenible por vacunación, sigue siendo endémica en el mundo y en Latinoamérica, y representa una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el 2012 hubo 200 868 casos reportados en el mundo.¹ Los casos de tosferina en México se incrementaron de 252 en el año 2011 a 978 en el 2012, el mayor número de casos en un año desde 1990.² Esta incidencia puede estar incluso subestimada: en la Dirección General de Epidemiología (DGE) se reportaron 46 180 casos probables de tosferina en el 2009.³ La mayoría de los casos ocurren en lactantes menores de un año y en niños no vacunados.⁴⁻⁶ Debido a este incremento en la incidencia, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica han lanzado alertas periódicas para la prevención de esta enfermedad.^{6,7}

El cuadro clínico de la tosferina se divide en tres etapas: catarral, paroxística y convaleciente, y su presentación varía según la edad.³ La fase catarral se caracteriza por síntomas similares a una infección respiratoria alta leve. Entre una y dos semanas después, se presenta la tos típica de la enfermedad, con accesos intensos e incontrolables que pueden durar más de un minuto. En la inspiración después de estos paroxismos se produce el sonido agudo característico de la tosferina (*whoop*). La tos intensa puede ocasionar vómito y deshidratación, y puede llegar a complicaciones como cianosis, apnea, neumonía, convulsiones, encefalopatía y muerte. El grupo de edad más afectado y con más riesgo de complicaciones es el de menores de 1 año.^{5,8}

El tratamiento de la tosferina depende de la etapa de la enfermedad. El uso de antibióticos durante las etapas tempranas está aceptado como estándar. En una revisión sistemática se demostró que el uso de macrólidos sirve para erradicar la *Bordetella pertussis*, aunque no tiene un efecto importante en la duración de los síntomas.⁹ Aun así, su uso es recomendado para disminuir el riesgo de contagio. Por otro lado, la mayor morbilidad ocurre durante la etapa paroxística, con la tos como causa principal de las complicaciones más frecuentes. Diversos tratamientos para esta tos paroxística incluyen antitusivos, expectorantes, glucocorticoides, broncodilatadores, antihistamínicos y productos naturales como la miel. En una revisión sistemática se encontró que no hay evidencia de beneficio con medicamentos como difenhidramina, dexametasona y salbutamol, y no se encontraron ensayos clínicos que evaluaran la eficacia de antitusivos como codeína o dextrometorfano.¹⁰

Uno de los medicamentos usados en México para controlar la tos en niños con tosferina es el benzonatato.^{5,11,12} El benzonatato es un anestésico de acción periférica, aprobado desde 1958 por la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) para su uso como antitusivo en niños mayores de 10 años. Tiene una estructura química similar a la procaina y se cree que su mecanismo de supresión de la tos es la inhibición de receptores de estiramiento pulmonar.^{13,14} La re-

visión sistemática de Bettiol y colaboradores no menciona el benzonatato como una alternativa de tratamiento.¹⁰

Existen reportes de casos y alertas de las agencias regulatorias de medicamentos como la FDA en las que asocian la sobredosis de benzonatato con agitación, convulsiones, arritmias, paro cardíaco, coma e incluso la muerte.¹⁴⁻¹⁸ La sobredosis en niños ha sido reportada con la ingestión de tan sólo una o dos cápsulas de benzonatato.

A diferencia de otros países, la venta de benzonatato no requiere receta médica en México. Debido a que este fármaco está asociado a efectos adversos graves, es de suma importancia conocer su eficacia y valorar sus beneficios y sus riesgos. El objetivo de esta revisión sistemática es establecer si el tratamiento con benzonatato es de beneficio en los niños con tosferina.

Material y métodos

Criterios para considerar estudios para esta revisión

• Tipo de estudio

Se buscaron estudios que compararan el uso del benzonatato contra un grupo control como tratamiento de la tos en niños con tosferina. Inicialmente, se buscaron ensayos clínicos aleatorizados, pero se decidió ampliar la búsqueda a cualquier estudio comparativo incluyendo observacionales (cohortes o estudios de casos y controles). Se excluyeron series o reportes de casos y estudios que no tuvieran un grupo control.

• Tipo de participantes

Niños de cualquier edad con tosferina, diagnosticada según los autores de los estudios.

Tipo de intervención y comparación

Benzonatato en cualquiera de sus presentaciones, oral o rectal, comparado con un grupo control que incluyera otro medicamento, placebo o nada.

• Tipo de resultados considerados

El resultado principal a analizar sería la reducción de los paroxismos de tos. Resultados secundarios incluirían presencia de cianosis, estancia hospitalaria, desarrollo de complicaciones y mortalidad.

• Estrategia de búsqueda

Se efectuó una búsqueda en las siguientes bases de datos: MEDLINE, CENTRAL, EMBASE y LILACS. También se consultaron los metabuscadores TRIP-database y Epistemonikos. Para que la búsqueda fuera lo más sensible posible, no se aplicaron filtros o restricciones de idioma, edad o tipo de estudio. Se utilizaron los siguientes términos: benzonatato, benzonatate, tessalon, tesalón. Se buscó tanto en texto libre como en lenguaje controlado (MeSH). Anticipando que no habría muchos resultados, y de nuevo para hacer la búsqueda sensible, no se agregaron términos clave para tosferina. Se revisaron referencias de forma manual y se contactó a autores.

- Extracción de datos y evaluación de la calidad

Dos autores (GP y JC) evaluarían la calidad metodológica de los estudios incluidos y realizarían la extracción de datos de manera independiente. Los desacuerdos se resolverían por consenso entre los tres revisores. La calidad se evaluaría con la herramienta de análisis de sesgos de la Colaboración Cochrane¹⁹ que incluye: generación de la secuencia aleatoria, ocultación de la secuencia aleatoria, cegamiento, reporte incompleto de desenlaces, reporte selectivo de desenlaces, y otros sesgos.

- Medida del efecto y análisis estadístico

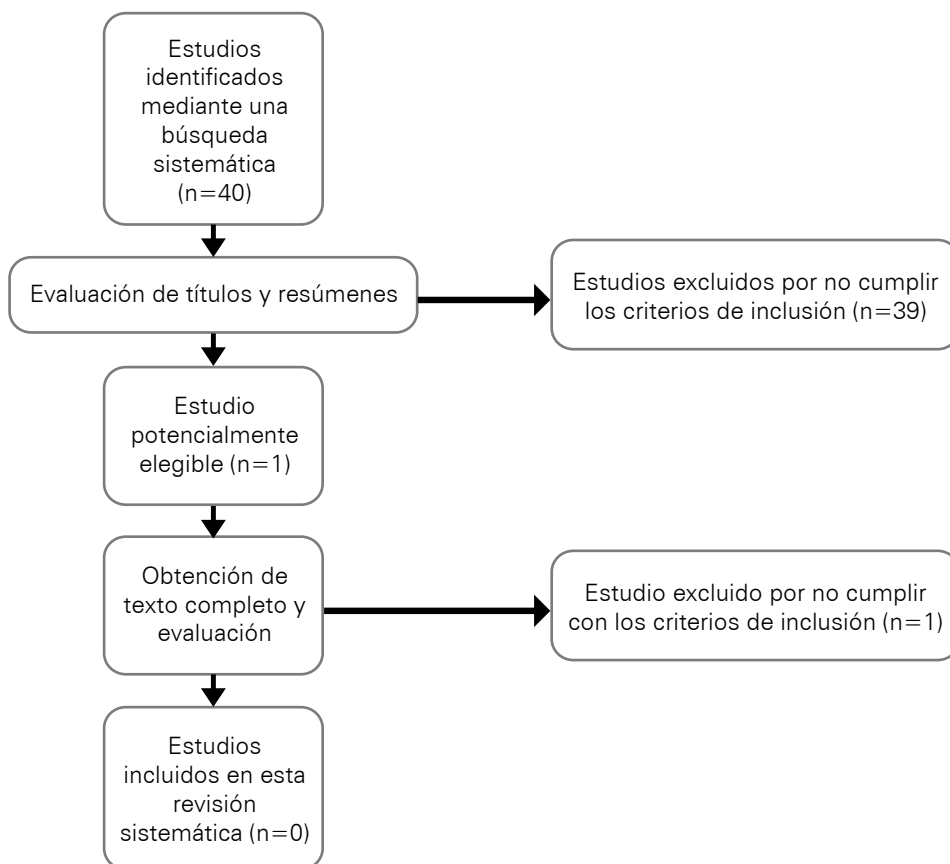
Los desenlaces dicotómicos (ej. incidencia de complicaciones) se expresarían como razón de riesgos (RR, riesgo relativo) con intervalos de confianza del 95 %. Los desenlaces continuos (ej. número de paroxismos) se expresarían como diferencia de medias con sus intervalos de confianza del 95 %. Se evaluaría la heterogeneidad de estudios y si fuera razonable se combinarían los resultados mediante metanálisis.

Se planeaba realizar análisis de subgrupos según edad, ámbito ambulatorio u hospitalario, y tipo de diagnóstico de tosferina (clínico vs. bacteriológico). Se realizaría un gráfico de embudo (*funnel plot*) para detectar sesgo de publicación. Se utilizó el programa Review Manager versión 5.2 para la preparación y análisis de esta revisión sistemática.

Resultados

Después de realizar la búsqueda sistemática se identificaron 40 estudios desde enero de 1956 hasta enero 2014. Tras el proceso de selección, 39 estudios fueron excluidos por no tener un grupo control. Se identificó un ensayo clínico aleatorizado¹³ evaluando la eficacia del benzonatato en 30 voluntarios sanos, adultos, lo cual no cumplía con los criterios de inclusión. No se identificaron ensayos clínicos en niños, ni en pacientes con tos por infecciones respiratorias, ni en pacientes con tosferina. Tampoco se encontraron cohortes o estudios de casos y controles (figura 1).

Figura 1
Diagrama de flujo de la búsqueda de estudios elegibles



La figura 1 describe la búsqueda de estudios elegibles para la revisión sistemática. Se encontraron 40 estudios acerca del benzonatato. Se descartaron 39 por no cumplir con los criterios de inclusión de la revisión: ninguno contaba con grupo control. Se encontró un estudio potencialmente elegible. Tras la evaluación del texto completo, este estudio también se excluyó por no cumplir con los criterios de inclusión al tratarse de un ensayo clínico en adultos voluntarios.

Discusión

Esta revisión sistemática, con una búsqueda amplia, sensible y sin restricción en el idioma, resalta la falta de estudios sobre la eficacia del benzonatato en el tratamiento de la tosferina en niños. Incluso destaca la falta de evidencia de este fármaco como tratamiento de cualquier padecimiento que produzca tos. No se encontró ningún ensayo clínico, estudio de cohorte o estudio de casos y controles que comparara el uso del benzonatato con un grupo control. El único ensayo clínico identificado incluyó 30 adultos sanos que recibieron un reto con capsaicina para generar el reflejo de tos.¹³ Este ensayo no aporta una evidencia concluyente de la eficacia de este medicamento, mucho menos pueden aplicarse sus resultados a la población pediátrica, o a padecimientos con tos severa como la tosferina.

El benzonatato puede tener efectos secundarios graves, que incluyen arritmias cardíacas, convulsiones, coma y muerte, y en la población pediátrica pueden ocurrir con dos tan bajas como una o dos tabletas o perlas.¹⁵⁻¹⁸ En un análisis retrospectivo de 31 casos de sobredosis, 20 tuvieron un desenlace fatal y 5 de ellos fueron niños menores de 2 años.¹⁴ Otro análisis retrospectivo de 7 años reporta 2 172 pacientes con efectos adversos por benzonatato, de los cuales 116 tuvieron desenlaces graves y 4 fallecieron.¹⁸ Hubo 41 reportes de ingesta en niños menores de 6 años.

Las debilidades de esta revisión incluyen no haber buscado en bases de datos de tesis o memorias de congresos, ni haber contactado a la compañía farmacéutica

en búsqueda de estudios no publicados. Sin embargo, los estudios con resultados positivos tienden a publicarse más que los que tiene resultados negativos o nulos,²⁰ por lo que no sospechamos que exista sesgo de publicación.

La falta de eficacia demostrada del benzonatato, en cualquier patología que produzca tos, contrasta con sus potenciales efectos adversos. Esto cobra importancia porque en México es un medicamento que no requiere receta médica a diferencia de otros países. Incluso puede comprarse en combinación con otros medicamentos, como ambroxol, y en presentación tanto oral como rectal. En nuestro país tampoco tenemos estadísticas sobre los efectos secundarios de este medicamento.

Conclusiones

No existen estudios, de ningún diseño comparativo, que demuestren la eficacia del benzonatato para el tratamiento de la tos en niños con tosferina. Existen reportes de efectos adversos graves por su uso. El uso de benzonatato no es recomendable en niños.

Agradecimientos

A la Dra. Amanda Burls por su asesoría en la realización de este trabajo.

Referencias

1. World Health Organization. *Immunization surveillance, assessment and monitoring. Pertussis*. 23 julio 2013. Consultado en enero 2014 (http://apps.who.int/immunization_monitoring/diseases/pertussis/en/index.html).
2. World Health Organization. *WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary*. 14 julio 2013. Consultado en enero 2014. (http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/incidences?c=MEX).
3. Grupo de expertos en vacunación contra la tosferina. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por Bordetella pertussis. *Salud pública Méx* 2011; 53(1): 57-65.
4. Aristimuño H, Muga O, Cilla G, Piñero L, Zapico MS, Pérez-Yarza EG. Tosferina en el primer año de vida en una región con elevada cobertura vacunal. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75(3): 194-198.
5. Meza Pérez A, Rodarte Elías R, Vázquez Castellanos JL. Panorama clínico-epidemiológico de tosferina en un hospital de referencia. *Pediatría de México* 2010; 12(1): 6-10.
6. Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Aviso epidemiológico de tosferina: incremento de casos de tosferina en América*. SINAVE 6 julio 2012.
7. PAHO. *Epidemiological Alert: Pertussis (Whooping Cough)*. PAHO Bulletin 16 noviembre 2012; 1-3.
8. Suárez-Idueta L, Herbas-Rocha I, Gómez-Altamirano CM, Richardson-López Vesta. Tosferina, un problema vigente de salud pública en México. Planteamiento de la necesidad para introducir una nueva vacuna. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69(4): 314-320.
9. Altunaiji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7.
10. Bettiol S, Wang K, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ, Harnden A. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5.
11. Chacón Gómez M, Flores Nava G, Hernández Delgado L, Lavallo Villalobos A. Leucocitosis y trombocitosis en un caso probable de tosferina. *Rev Mex Pediatr* 2003; 70(2): 77-80.
12. Vega Lozano A, Escobar Beristain EE. Tosferina. Informe de un caso. *Rev Mex Pediatr* 2002; 69(5): 206-207.
13. Dicipinigitis PV, Gayle YE, Solomon G, Gilbert RD. Inhibition of cough-reflex sensitivity by benzonatate and guaifenesin in acute viral cough. *Respiratory medicine* 2009; 103(6): 902-906.
14. McLawhorn MW, Goulding MR, Gill RK, Michele TM. Analysis of benzonatate overdoses among adults and children from 1969-2010 by the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy* 2013; 33(1): 38-43.
15. Crouch BI, Knick KA, Crouch DJ, Matsumura KS, Rollins DE. Benzonatate overdose associated with seizures and arrhythmias. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36(7): 713-8.
16. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication: Death resulting from overdose after accidental ingestion of Tessalon (benzonatate) by children under 10

- years of age. *FDA drug safety communication* 2010; 4-7.
17. Thimann DA, Huang CJ, Goto CS, Feng SY. Benzonatate toxicity in a teenager resulting in coma, seizures, and severe metabolic acidosis.. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17(3): 270-273.
 18. Winter ML, Spiller HA, Griffith JR. Benzonatate Ingestion Reported to the National Poison Center Database System (NPDS). *J Med Toxicol* 2010; 6(4): 398-402.
 19. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [actualizada Marzo 2011] edition. The Cochrane Collaboration, 2011.
 20. Dwan K1, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias - an updated review.. *PLoS One* 2013; 8(7): e66844.

García Acosta, Jesús*
Aguilar García, Cesar Raúl**
Gurrola Díaz, José Emmanuel***
García Velázquez, Nadia Yolanda****

Meningitis por *Cryptosporidium* en un paciente con SIDA

Cryptosporidium meningitis in a patient with AIDS

Fecha de aceptación: febrero 2015

Resumen

Cryptosporidium parvum es un protozoo intracelular que produce gastroenteritis en humanos. Es un parásito intestinal de animales domésticos y salvajes. Es más prevalente en países en vías de desarrollo. Se transmite vía fecal oral y en epidemias se ha visto relacionado con la contaminación del agua municipal, transmisión de persona a persona e incluso de animal a persona. La forma infectante es el ooquiste maduro, con gran resistencia a factores ambientales, con amplia distribución en la naturaleza. Las especies más frecuentes son *C. hominis* (antroponótica) y *C. parvum* (zoonótica). En inmunocompetentes produce diarrea autolimitada, pero en inmunodeprimidos la infección puede ser severa y conducir a diarrea persistente y comprometer la vida. Su presentación en el sistema nervioso central es infrecuente, se han reportado muy pocos casos en la literatura. El presente caso es uno de ellos causando meningitis por *cryptosporidium*.

Palabras clave: inmunodeprimido, *cryptosporidium*, meningitis, SIDA.

Abstract

Cryptosporidium parvum is an intracellular protozoan that causes gastroenteritis in humans. It is an intestinal parasite of domestic and wild animals. It is most prevalent in developing countries. The transmission is fecal-oral; epidemics has been linked to municipal water pollution, transmission from person to person and even from animal to person. The infective form is the mature oocyst, with high resistance to environmental factors, widely distributed in nature. The most common species are *C. hominis* (anthroponotic) and *C. parvum* (zoonotic). In immunocompetent persons produces self-limited diarrhea, but in immunocompromised patients infection can be severe and lead to persistent diarrhea and endanger life. Presentation in the central nervous system is rare, there have been very few cases in the literature. A case of *Cryptosporidium* meningitis is presented.

Keywords: immunosuppressed, *Cryptosporidium*, meningitis, AIDS.

Introducción

Cryptosporidium es un protozoo intracelular que produce gastroenteritis en humanos. Es un parásito intestinal de animales domésticos y salvajes. Es una infección poco frecuente en inmunocompetentes pero adquiere gran relevancia en pacientes inmunocomprometidos. Se transmite vía fecal oral y en epidemias se ha visto relacionado con la contaminación del agua municipal, transmisión de persona a persona e incluso de animal a persona.¹ La forma infectante es el ooquiste maduro, con gran resistencia a factores

ambientales, con amplia distribución en la naturaleza.^{2,3} Las especies más frecuentes son *C. hominis* (antroponótica) y *C. parvum* (zoonótica). Se han documentado *C. canis*, *C. felis*, *C. meleagridis*, *C. baileyi*, *C. muris*. Perros y gatos son fuentes probables de infección ya que se infectan por *C. parvum*, pero es rara la infección humana procedente de infección por mascotas.⁴ Las manifestaciones dependen del estado inmunológico del huésped. En inmunocompetentes produce diarrea autolimitada, pero en inmunodeprimidos la

*Jefe de servicio de Medicina Interna

**Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva

***Médico interno de pregrado. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM

****Médico interno de pregrado. Escuela Superior de Medicina IPN

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

Correspondencia: Dr. Jesús García Acosta

Jefatura de Medicina Interna. Calle Francisco Sarabia s/n Col. San Juanito, Texcoco de Mora, Edo. de Méx. CP 56240.

Dirección electrónica: dr_jg_acosta@yahoo.com.mx

infección puede ser severa y conducir a diarrea persistente y comprometer la vida. En inmunodeprimidos hay afección intestinal severa como en receptores de trasplante renal, VIH/SIDA y se han descrito casos de neumonía, invasión de vesícula biliar y colangitis esclerosante.^{5,6} Entre 30 y 50 % de pacientes con VIH en EUA y 90 % en Haití y África sufren diarrea crónica y tienen como agente causal una especie de coccidias (*Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora* y *Sarcocystis*). La exposición a agua contaminada, ingestión de carne cruda o leche no pasteurizada y viajes a zonas endémicas o rurales constituyen potenciales situaciones de riesgo de infección.¹ En inmunocompetentes la diarrea se da máximo por 5 a 6 días. Se asocia a VIH con LTCD4 de 100 a 150/mm³; la severidad y la prolongación de la infección están ligadas a un recuento por debajo de 50 LTCD4+^{2,3,7}. Su principal afección es gastrointestinal; hay algunos reportes de infección por este parásito en otros órganos, siendo el Sistema Nervioso Central poco frecuente, motivo de la presentación del siguiente caso clínico en un paciente inmunodeprimido con SIDA.

Caso clínico

Hombre de 35 años, infección por VIH diagnosticado 7 meses previos a su internamiento en tratamiento con Atripla (Efavirenz 600 mg, Emtricitabina 200 mg, Tenofovir 245 mg) cada 24 h. Inició su padecimiento en forma súbita con lipotimia, cefalea, desorientación, posteriormente indiferencia al medio, fiebre no cuantificada, dolor abdominal tipo cólico generalizado, vómito de contenido gastroalimentario, diarrea amarillenta, fétida, no disenteriforme. A la exploración física se encuentra caquéctico, pálido, con manchas hiperocrómicas confluentes a nivel supraciliar izquierdo, estupor, blefaritis más blefaroptosis izquierda, pupilas mióticas arreflécticas, no consensual, no fotomotor, desviación de la mirada conjugada hacia el lado izquierdo, no papiledema, espasticidad, rigidez de nuca, Brudzinski, Kerning, Binda, Lewinson, Maraño. Sensibilidad íntegra, reflejos osteotendinosos ausentes, Babinsky bilateral espontáneo, respiración de biot.

Sin plétora yugular, sin adenopatías; los ruidos cardíacos de tono e intensidad disminuidos, el murmullo vesicular bien transmitido, abdomen sin alteraciones, extremidades íntegras, sarcopénicas, pulsos distales conservados. Paraclínicos iniciales: glucosa 86, creatinina 0.3, sodio 125, potasio 5.9, cloro 98, leucocitos 9.4, neutrófilos 6 700 (78.4 %), linfocitos 700 (8.4 %), hemoglobina, hematocrito 27.7, plaquetas 351. Carga viral 178 000 copias/ml, CD4 218. Se inició terapéutica empírica a base de ceftriaxona 2 g IV c/12 h, fluconazol 800 mg IV/día, vancomicina 1 g IV c/8 h y posteriormente se amplió con aciclovir y clindamicina pensando en toxoplasmosis y/o coccidia intestinal. Al realizar punción lumbar se observa líquido cefalorraquídeo (LCR) con presión de apertura aumentado, aspecto cetrino, bacteriología reportó LCR turbio, eritrocitos 1/mm³, leucocitos 3/mm³, glucosa 40, proteínas totales 612, DHL 624, a la tinción de Gram se observó *Cryptosporidium*.

Se envió muestra al Laboratorio Estatal de Salud Pública para confirmación de especie pero no se reportó.

Su evolución fue tórpida, requiriendo manejo avanzado de la vía aérea y ventilación mecánica. La tomografía simple de cráneo reportó leucoencefalopatía progresiva secundaria a inmunocompromiso, lesiones con infartos lacunares no recientes, atrofia cortical con ligera dilatación ventricular. Finalmente el paciente falleció.

Figura 1
Encefalopatía secundaria a meningitis
por *Cryptosporidium*



Figura 2
Cryptosporidium spp. Vista microscópica

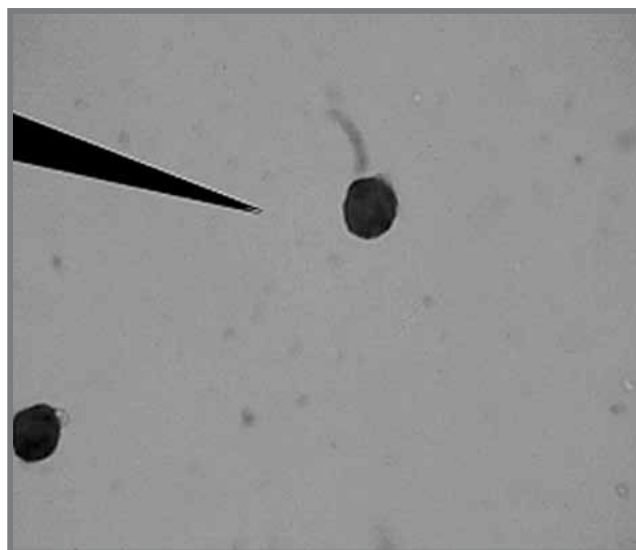
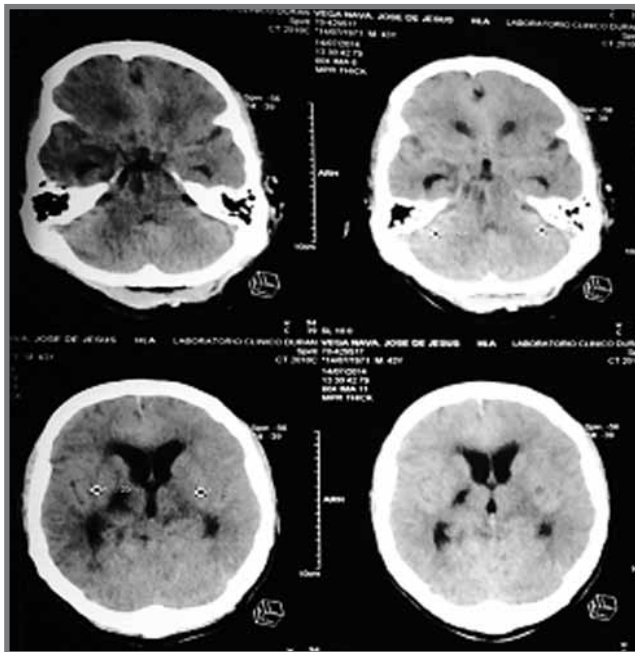


Figura 3
TAC cráneo. Edema cerebral con hidrocefalea



Discusión

El primer caso humano fue reportado por Nime en 1976, en dos pacientes con diarrea acuosa. A partir de los ochentas con la aparición del VIH/SIDA la búsqueda de estos parásitos oportunistas adquiere importancia.^{3,7}

- **Taxonomía:** *Phylum apicomplexa*, clase esporozoasida, subclase coccidiasina, orden eucoccidiida, suborden eimeriina y familia *cryptosporiidae*.⁷ Se han identificado 8 antígenos capaces de inducir anticuerpos neutralizantes, pero su acción en el control de la enfermedad no está muy bien establecida. IgM, IgG, IgA se han visto alterados en modelos animales, coincidiendo con la resolución de la infección. La inmunidad celular es esencial en el control de la infección. La importancia de INF gamma, IL12 y LTCD4+ está bien establecida en la resistencia y recuperación contra *C. Parvum*.
- **Diagnóstico:** clínicamente puede haber astenia, adinamia, hiporexia, pérdida de peso, fiebre nocturna, vómito postprandial y escalofrío, diarrea fétida con moco sin sangre. En la afección intestinal, en las heces el *Cryptosporidium* se identifica con tinción de Ziehl Neelsen modificada (S30 %) o Kinyoun modificada observándose ooquistes rojos de 4-6 micras. Se debe examinar varias muestras en días subsecuentes porque la eliminación de ooquistes es intermitente.^{2,8} Ambas técnicas aumentan su sensibilidad cuando se utilizan de forma seriada y son acompañadas como las técnicas de flotación de

Sheatter y Faust.³ Puede hacerse biopsia intestinal, ELISA (S80-90 %), inmunofluorescencia indirecta o técnicas moleculares como PCR o PCR anidada acoplada al polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP)⁹, pero al ser costosas no son alternativas, además no se cuenta con ellas en nuestro medio. Para el diagnóstico diferencial es necesario la utilización del microscopio ocular, ya que los ooquistes miden 4 a 6 micras y los de *Cyclospora sp* de 6 a 8 micras.

- **Tratamiento:** en inmunodeprimidos debe corregirse el trastorno hidroelectrolítico y el equilibrio ácido base. El tratamiento antibiótico es con paramomicina y/o azitromicina por 14 días (o hasta 8 semanas), posteriormente nitazoxanida (reduce excreción de ooquistes 67 a 95 % y en SIDA resuelve diarrea 80-86 %) por 6 días o continuidad de paramomicina por 8 semanas más. La respuesta clínica es variable y puede ser difícil erradicar al protozoo intestinal. También puede usarse espiramicina 1 tableta cada 8 h por 6 semanas. También se menciona uso de clindamicina.^{1,3,8} Es importante sospechar esta infección en inmunosuprimidos con diarrea en ausencia de otra etiología. Han surgido vacunas las cuales aún están en desarrollo y que se sugieren después de la exposición al *Cryptosporidium*.⁹ Los individuos inmunodeprimidos son los más afectados por la ausencia de tratamiento específico, en particular los pacientes de VIH/SIDA. En estos pacientes, la frecuencia y la sintomatología de la infección por *Cryptosporidium* disminuye al aplicar terapia antirretroviral activa, ya que aumenta el número de linfocitos CD4+. De todas maneras, se conoce que existen pacientes que no responden a este tratamiento. Las medidas profilácticas son de gran importancia en el control de la infección. Debido a que la transmisión se produce principalmente a través del contacto directo y el consumo de agua contaminada; las medidas generales de higiene y el tratamiento del agua de consumo constituyen las principales medidas de prevención.¹⁰

La ausencia de notificación obligatoria de los casos subestima su ocurrencia real en los países subdesarrollados, en los que *Cryptosporidium* constituye un gran problema para la salud pública. Los escasos y aislados registros de criptosporidiosis existentes motivan al desarrollo de estudios epidemiológicos sobre esta parasitosis. Lo relevante del caso es la presentación extra intestinal en este paciente, ya que es muy rara la localización en el sistema nervioso central. Los datos clínicos de meningismo y el LCR obtenido por punción lumbar evidenció el parásito. No encontramos reportes de afección en cerebro por esta coccidia en la literatura médica. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con hongos o toxoplasma que son más comunes en pacientes con VIH y meningitis.

Agradecimientos:

QFB Angélica Vélez por su apoyo para este trabajo.

Referencias

1. Widerström M, Schönning C, Lilja M, Lebbad M, Thomas L. Large Outbreak of *Cryptosporidium hominis* Infection Transmitted through the Public Water Supply, Sweden. *Emerging Infectious Disease* 2014; 20(4): 581-589.
2. Velasco BC. Infección por *Cryptosporidium* spp en Pediatría. *Revista Gastroenterol* 2009; 11(3): 148-155.
3. Rivera LO, Vásquez AL. *Cryptosporidium* SPP: Informe de un caso clínico en Popayán, Cauca. *Rev Col Gastroenterol* 2006; 21 (3): 225-229.
4. Neira PO, Muñoz S, Nelson M, Rosales P. Infección por *Cryptosporidium parvum* en una mujer embarazada, inmunocompetente con riesgo ocupacional. *Rev Chil Infect* 2010; 27(4): 345-349.
5. Rodríguez FM, Muñoz P, Valerio M, Bouza E, Martín RP, Anaya F. Infección por *Cryptosporidium parvum* en un receptor de trasplante renal. *Cartas al Director. Nefrología* 2010; 30(4): 476-477.
6. Gargala G. Drug treatment and novel drug target against *cryptosporidium*. *Parasite* 2008; 15: 275-281.
7. Carnevale S, Vázquez JN, Marta E, Astudillo OG, Chertcoff AV, Di Risio C. Identificación de *Cryptosporidium hominis* en un paciente con colangitis esclerosante y SIDA. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2010; 40: 271-275.
8. Diseases and Conditions *Cryptosporidium* infection By Mayo Clinic Staff. *Mayo Clinic* 2 Jun 2014 (consultado el 15 noviembre 2014) en [www: mayoclinic.org/diseases-conditions/cryptosporidium/basics/definitions](http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cryptosporidium/basics/definitions).
9. Checkley W, White C Jr, Jaganath D, Arrowood MJ, Chalmers RM, Chen XM, A Review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for *cryptosporidium*. *The Lancet Infectious Diseases* 2015; 15(1): 84-95.
10. Del Coco VF, Cordoba MA, Basualdo JA. *Criptosporidiosis* una zoonosis emergente. *Rev Argent Microbiol* 2009; 41: 185-196.

Normas para autores

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:

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.* Expresé 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).

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