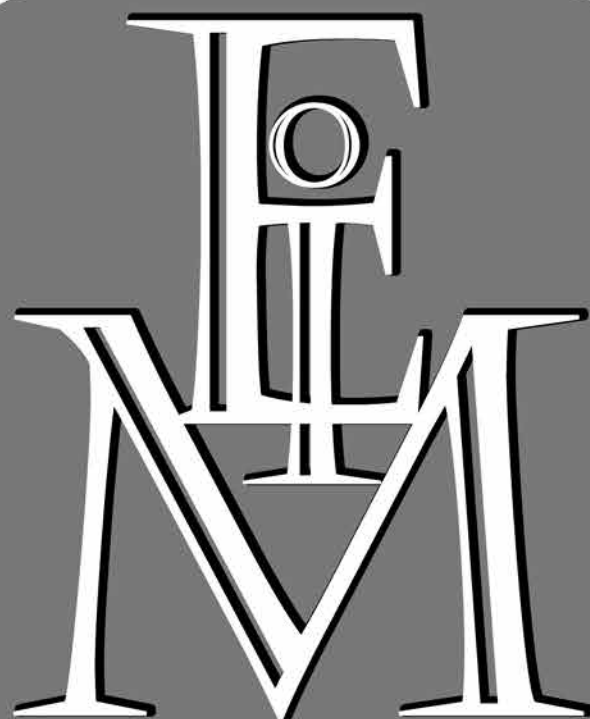




Enfermedades Infecciosas y Microbiología

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. 36, núm. 4, octubre-diciembre 2016

Mesa Directiva 2014-2016

Dr. Sergio Lazo de la Vega
Presidente

Dra. Noris Pavia Ruz
Vicepresidente

Dra. Patricia Cornejo Juárez
Secretaría Académica

Dr. Luis Fernando Pérez González
Secretario General

Dr. José Donís Hernández
Tesorero

Vocales

Dr. Juan Carlos Tinoco
Microbiología

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez
Infecciones Nosocomiales

Dr. Luis Enrique Soto Ramírez
VIH

Dr. José Donís Hernández
Antibióticos

Comité Ejecutivo

Dr. José Sifuentes Osornio
Dr. Eduardo Rodríguez N.

Dr. Guillermo Ruiz-Palacios

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

Consejo Mexicano de Certificación en Infectología AC

Mesa Directiva 2012-2016

Dr. Fortino Solórzano Santos
Presidente

Dr. Juan Carlos Tinoco Favila
Vicepresidente

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales
Tesorera

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 36, núm. 4, octubre-diciembre 2016, es una Publicación trimestral editada por Graopondi de México, SC, Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel. (55) 5669 9416. www.amimc.org.mx/revista.HTM.

Editor responsable: Fortino Solórzano Santos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2012-10111502500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN: 1405-0994. Responsable de la última actualización de este número, Medinet, Arturo Villegas, Tuxpan núm. 54, Int. 1008, Col. Roma, Del. Cuauhtémoc, México, DF, CP 06760, fecha de última modificación, 23 de noviembre de 2016.

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 A.C.

Dr. Fortino Solórzano Santos
Editor

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales
Coeditor

Lic. Montserrat Victoria Virgen Cuevas
Coordinación Administrativa

Comité Editorial

Dra. Celia Alpuche Aranda
Dr. José Luis Arredondo García
Dr. Carlos J. Conde González
Dr. Sergio Esparza Ahumada
Dra. Ma. del Carmen Martínez García
Dra. Ma. del Rayo Morfín Otero

Dr. Onofre Muñoz Hernández
Dra. Noris Pavía Ruz
Dr. Federico J. Ortiz Ibarra
Dr. Samuel Ponce de León Rosales
Dr. Eduardo Rodríguez Noriega
Dr. Guillermo Ruiz Palacios

Dr. José Ignacio Santos Preciado
Dr. José Sifuentes Osorio
Dr. José Luis Soto Hernández
Dr. Juan Carlos Tinoco Favila
Dr. Alberto Villaseñor Sierra
Dra. Patricia Volkow Fernández

Editores Internacionales

Brasil

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

Colombia

Dra. Ma. Lilia Díaz Betancourt
Dr. Pio López

Costa Rica

Dr. Adriano Arguedas

Cuba

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

Chile

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. 36, núm. 4, octubre-diciembre 2016

ÍNDICE

- 101 | • Editorial
Labra Zamora, M.G.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 102 | • Factores asociados a bacteremia por *Acinetobacter baumannii* en niños hospitalizados en un hospital de tercer nivel del noreste de México
Sánchez Sánchez, L.M.
López Reyes, J.L.
Sepúlveda Núñez, A.I.
García Campos, J.A.

- 108 | • Aspectos epidemiológicos en niños con meningitis, ingresados al Hospital Español de México: 10 años de experiencia (2004-2013)
Tietzsch Escalante, P. Martínez Casanova, R.
Iglesias Leboireiro, J. López Enríquez, C.
Bernárdez Zapata, I.

- 113 | • Sífilis gestacional y congénita: ¿hasta cuándo será un problema vigente?
Minguez, Á. Vozza, M.
Nahuelan, A. Fedullo, A.
Visconti, L. Moya, A.
Spitale, N. Maurizio, M.
Bernardi, G.

CASO CLÍNICO

- 118 | • "Neumonía por *Cladosporium* spp en paciente inmunocomprometido. Reporte de caso y revisión de la literatura"
Cervantes Mendoza, A.J.
Ojeda Tovar, J.
Perales Martínez, D.E.

ACTUALIDADES

- 121 | • Equinocandinas: una opción en el tratamiento antimicótico sistémico
Becerra Victorio, G. De Armas, Y.
Alvarado Rodríguez, A. Incháustegui, J.L.
Charles Niño, C. Hernández Cañaveral, I.I.
Plascencia Hernández, A.

INDEX

- 101 | • From the editors
Labra Zamora, M.G.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 102 | • *Acinetobacter baumannii* bacteremia, associated factors, in children hospitalized in a tertiary care hospital in the northeast of Mexico
Sánchez Sánchez, L.M.
López Reyes, J.L.
Sepúlveda Núñez, A.I.
García Campos, J.A.

- 108 | • Epidemiological aspects in children with meningitis, admitted to the Hospital Español de México: 10 years experience (2004-2013)
Tietzsch Escalante, P. Martínez Casanova, R.
Iglesias Leboireiro, J. López Enríquez, C.
Bernárdez Zapata, I.

- 113 | • Gestational and Congenital Syphilis: How Long Will Be an Ongoing Problem?
Minguez, Á. Vozza, M.
Nahuelan, A. Fedullo, A.
Visconti, L. Moya, A.
Spitale, N. Maurizio, M.
Bernardi, G.

CLINICAL CASE

- 118 | • "Cladosporium spp pneumonia in an immunocompromised patient. Case report and literature review"
Cervantes Mendoza, A.J.
Ojeda Tovar, J.
Perales Martínez, D.E.

REVIEW ARTICLES

- 121 | • Echinocandins: a choice of antifungal therapy in systemic infections
Becerra Victorio, G. De Armas, Y.
Alvarado Rodríguez, A. Incháustegui, J.L.
Charles Niño, C. Hernández Cañaveral, I.I.
Plascencia Hernández, A.

Editorial

Sífilis congénita. Amenaza persistente

Dra. María Guadalupe Labra Zamora
Infectóloga pediatra.
Hospital de Pediatría Centro Médico
Nacional Siglo XXI. IMSS.
Dirección electrónica:
dra_labra@hotmail.com

From the editors:
Congenital syphilis.
Persistent threat



La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual, infecciosa causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*, que Girolamo Fracastoro incluyó en su libro de medicina *De contagionibus* en 1584. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que aún en la actualidad existe una incidencia de sífilis entre la población adulta de Latinoamérica y el Caribe de tres millones anuales.^{1,2} Uno de los grandes riesgos es que esta enfermedad suele afectar de manera importante a las mujeres en edad reproductiva y a sus hijos, por su capacidad de transmisión vertical. El aumento de casos de sífilis durante el embarazo y sus graves repercusiones fetales son motivo de preocupación entre los profesionales de la salud. No ha podido precisarse por qué, a pesar de las grandes campañas en la prevención de enfermedades de transmisión sexual, y a que la profilaxis y tratamiento para la sífilis continúa siendo la penicilina, un antibiótico de bajo costo y gran accesibilidad, en los últimos años se ha visto nuevamente un incremento en el número de pacientes infectados.

En éste número de la revista *Minguez A y cols.* presentan el problema que representa en Argentina la sífilis congénita, fenómeno que se encuentra en incremento también en otros países latinoamericanos y en Norteamérica.³⁻⁷ Minguez A. y cols. encontraron una frecuencia del 1 % del total de madres atendidas en un hospital polivalente, de ellas el 76 % de sus recién nacidos tuvieron sífilis congénita. Es inquietante que el 62 % de estos neonatos fueron producto de embarazos no controlados; y del grupo que sí fue controlado, el 19 % no tuvo diagnóstico; del 81 % restante, el 35 % no recibió tratamiento, y en el 47 % fue inadecuado.

Los datos de Argentina y Brasil,^{3,6} así como en otros países del mundo, muestran que aunque existen factores de riesgo derivados del nivel socioeconómico, cultural, preferencias sexuales, etc., los integrantes del sector salud tienen una gran responsabilidad en el deficiente control de la sífilis congénita. Considerando que la mayoría de las mujeres embarazadas asisten a control prenatal, debe hacerse una campaña de detección nuevamente obligatoria de infecciones por *T. pallidum* a través de pruebas de escrutinio (VDRL), inicialmente, y pruebas confirmatorias en los casos necesarios. La repercusión en el embarazo puede ser grave, condicionando abortos, muertes fetales o perinatales y recién nacidos con daño diverso desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, que pueden dejar secuelas moderadas a graves. Es importante destacar que el 70 % de los niños infectados no presentan síntomas al nacer. Por lo tanto, es extremadamente importante examinar y tratar a las mujeres durante el embarazo. La realización de VDRL en la primera consulta por embarazo y al menos una segunda determinación en el tercer trimestre, permitirán una detección oportuna para ofrecer un tratamiento que evite el riesgo neonatal. Al detectar a una mujer embarazada se tiene la oportunidad además de estudiar y tratar a su pareja sexual y con ello romper la cadena de transmisión.

Es un compromiso actual de los integrantes del sector salud el impactar con todas las medidas necesarias que permitan disminuir en forma significativa los casos de sífilis congénita.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. *Update: Elimination of Mother to Child Transmission of HIV and Syphilis in the Americas*. Washington, DC. 2014.
2. Arnesen L, Serruya S, Duran P. Gestational syphilis and stillbirth in the Americas: a systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica* 2015; 37 (6) 422-429.
3. Milanez H. Syphilis in Pregnancy and Congenital Syphilis: Why Can We not yet Face This Problem? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016; 38:425-427.
4. Reyna-Figueroa J, Esparza-Aguilar M, Hernández-Hernández Ldel C, Fernández-Canton S, Richardson-Lopez Collada VL. Congenital syphilis, a reemergent disease in Mexico: its epidemiology during the last 2 decades. *Sex Transm Dis*. 2011 Sep; 38(9): 798-801.
5. Yáñez-Alvarez I, Conde-González CJ, Uribe-Salas FJ, Olamendi-Portugal ML, García-Cisneros S, Sánchez-Alemán MA. Maternal/child seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum* at four general hospitals in the state of Morelos, Mexico. *Arch Med Res*. 2012; 43(7): 571-577.
6. Minguez Á, Nahuelan A, Visconti L, Spitale N, Bernardi G, Voza M, et al. Sífilis Gestacional y Congénita: ¿hasta cuándo será un problema vigente? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2016; 36.
7. Bowen V, Su J, Torrone E, Kidd S, Weinstock H. Increase in incidence of congenital syphilis - United States, 2012-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Nov 13; 64(44): 1241-1245.

Factores asociados a bacteremia por *Acinetobacter baumannii* en niños hospitalizados en un hospital de tercer nivel del noreste de México

Sánchez Sánchez, Luz María*
López Reyes, José Lorenzo*
Sepúlveda Núñez, Ana Isabel*
García Campos, Jorge Alberto*

Acinetobacter baumannii bacteremia, associated factors, in children hospitalized in a tertiary care hospital in the northeast of Mexico

Fecha de aceptación: agosto 2016

Resumen

INTRODUCCIÓN. *Acinetobacter baumannii* en los últimos años es un patógeno frecuente en pacientes hospitalizados, causante de infecciones nosocomiales, causando aumento en los días de estancia hospitalaria y que pone en riesgo la vida del paciente.

OBJETIVO. Evaluar los factores asociados a bacteremia por *Acinetobacter baumannii* en niños hospitalizados en la UMAE.²⁵

RESULTADOS. Se estudiaron 8 pacientes con hemocultivos positivos para *Acinetobacter baumannii* contra 46 para otras bacterias nosocomiales como grupo control. Se analizaron variables entre grupos. En los pacientes con *Acinetobacter baumannii* existió diferencia significativa en los días de estancia hospitalaria (41.6 ± 8.8 días frente a 18.8 ± 3.1 días $p=0.01$), utilización de NPT ($p = 0.01$), uso de antibióticos de amplio espectro ($p = 0.06$). No hubo diferencia significativa en el resto de variables: sexo, edad, peso, diagnóstico, estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), días de UCIP, presencia de catéter central, días de catéter central, presencia de sonda urinaria, días con sonda urinaria, utilización de ventilación mecánica e inmunosupresión.

CONCLUSIONES. Los pacientes pediátricos que presentan una estancia hospitalaria prolongada, NPT y antibióticos de amplio espectro tienen mayor riesgo de presentar bacteremia por *Acinetobacter baumannii*. No se encontró asociación entre la estancia en UCIP, catéteres centrales o ventilación mecánica y la presencia de bacteremia por *Acinetobacter baumannii*.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*, bacteremia, niños.

Abstract

INTRODUCTION. *Acinetobacter baumannii* has become in recent years a frequent pathogen in hospitalized patients, constituting a problem in nosocomial infections, thereby increasing the length of hospital stay and threaten the patient's life.

OBJECTIVE. To assess factors associated with bacteremia by *Acinetobacter baumannii* in children hospitalized in UMAE 25.

RESULTS. 8 patients with positive blood cultures for *Acinetobacter baumannii* were studied, against 46 for other nosocomial bacteria as a control group. Variables between groups were analyzed. Of the patients with positive cultures for *Acinetobacter baumannii* there was a significant difference in hospital stay 41.6 ± 8.8 days vs 18.8 ± 3.1 days for the control group ($p=0.01$). Using TPN 2 (25 %) patients with positive blood cultures for *Acinetobacter* compared to none of control group ($p=0.01$). Broad spectrum antibiotics were used in 6 (75 %) patients with blood cultures with *Acinetobacter* against 18 (39.1 %) patients of the control group ($p=0.06$). There was no significant difference in the other variables: sex, age, weight, diagnosis, stay in PICU, days in PICU, presence of central catheter, days with central venous catheter, presence of urinary catheter, days with urinary catheter, use of mechanical ventilation, days of mechanical ventilation, and immune suppression.

CONCLUSIONS. Pediatric patients with prolonged hospital stay, TPN, and broad spectrum antibiotics have increased risk of bacteremia by *Acinetobacter baumannii*. No association between stay in PICU, central catheters or mechanical ventilation and the presence of *Acinetobacter baumannii* in blood cultures was found.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, bacteremia, children.

* Servicio de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No. 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, N.L. Instituto Mexicano del Seguro Social
Correspondencia: Dra. Luz María Sánchez Sánchez

Av. Salamanca #5 907, colonia cumbres Santa Clara, Monterrey, Nuevo León C.P 64346.
Teléfono: 8110660961
Dirección electrónica: luzsanchez68@hotmail.com

Introducción

El *Acinetobacter baumannii* es un coccobacilo gramnegativo, no formador de esporas, aerobio estricto, inmóvil, catalasa positivo y oxidasa negativo, este microorganismo fue considerado como un oportunista e ignorado en instituciones hospitalarias durante la década de los setenta. Sin embargo, el interés por este microorganismo ha estado en ascenso en los últimos 30 años debido al aumento de la incidencia a nivel mundial de infecciones por cepas multirresistentes en las Unidades de Cuidado Intensivo, ocasionando neumonías, bacteremias, meningitis, infecciones de vías urinarias, peritonitis e infecciones de tejidos blandos.¹⁻⁴

Se ha demostrado el importante papel que desarrolla *Acinetobacter* en las neumonías nosocomiales, especialmente en pacientes de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) que requieren ventilación mecánica. La orina es el segundo lugar más frecuente de aislamiento de *Acinetobacter*, causante de cistitis, pielonefritis agudas y crónicas, generalmente en pacientes con enfermedades urológicas o renales en adultos. Destacan pacientes ingresados en UCI, y con sondas permanentes, con bastante frecuencia en cultivos mixtos.⁵⁻⁸

La bacteremia se define como la presencia transitoria y habitualmente asintomática de bacterias, por otro lado, la septicemia se define como infección de la sangre. *Acinetobacter* spp especialmente *A. baumannii* se puede considerar como único agente etiológico de bacteremias, o formando parte de bacteremias polimicrobianas. La presentación clínica de la bacteremia por *Acinetobacter*, en general, no es específica de esta especie, pero en muchos casos estos pacientes tienen una evolución desfavorable. En un estudio se observó que de 24 casos el 62 % de las bacteremias por *Acinetobacter* tenían significado clínico y aumentaban la morbilidad.^{9,10} Los pacientes inmunocomprometidos son el grupo más afectado. El foco suele proceder de infecciones de las vías respiratorias inferiores, apareciendo la mayor tasa de neumonía nosocomial durante la segunda semana de hospitalización. Otros factores predisponentes incluyen el traumatismo y las quemaduras. Se han descrito además casos de bacteremias asociadas a heridas y bacteremias relacionadas con catéteres.^{8,10-15}

La más importante característica de *A. baumannii* es la posibilidad de generar rápidamente resistencia a antibióticos de amplio espectro. Este tipo de bacterias pueden presentar beta-lactamasas que hidrolizan a los β -lactámicos y carbapenémicos, pueden ocasionar modificación de las proteínas fijadoras de penicilina con lo que disminuyen la permeabilidad para cefalosporinas y carbapenémicos, otra manera de protección es por medio de la bomba de eflujo logrando la salida de betalactámicos, pero además pueden ser activas sobre cloranfenicol, trimetoprim, aminoglucósidos, tetracinas, eritromicina, y fluoroquinolonas. En aminoglucósidos puede utilizar tres mecanismos, alteración del sitio blanco ribosomal (también afecta a eritromicina y estreptomicina), reducción de la captura por bombas de eflujo y alteración enzimática del principio activo: (O-fosfotransferasas, O-nucleotidil-transferasas y N-acetiltransferasas). La resistencia a quinolonas está mediada por cambios en la ADN-girasa y la topoisomerasa IV, además puede desarrollar dos bombas de eflujo específicas, la resistencia a polimixinas, se realiza por

modificación de los liposacáridos de *A. baumannii*.^{3,4,16,17} Las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes producen tasas de mortalidad más elevadas, estancias hospitalarias prolongadas y un aumento en los costos en la atención en salud que las infecciones por microorganismos sensibles a los antibióticos. Eso se evidencia en un estudio que muestra el impacto clínico y económico en pacientes con bacteremias por *A. baumannii* multirresistente, los cuales son comparados con pacientes que no presentaban bacteremias por *A. baumannii* multirresistente, el cual muestra una mortalidad atribuible de 21.8 % y un aumento en los costos hospitalarios adicionales en promedio de 3.758 USD, generados por la infección por *A. baumannii*.^{18,19}

Material y métodos

Se revisaron los registros de hemocultivos del departamento de Microbiología del laboratorio de la UMAE 25, y el concentrado de datos de hemocultivos positivos del servicio de Epidemiología. Se incluyeron todos los hemocultivos positivos para bacterias nosocomiales y los positivos para *Acinetobacter baumannii*, tomados a pacientes pediátricos hospitalizados durante el año 2013 y primer semestre del 2014. Se consideraron como casos los pacientes pediátricos hospitalizados durante el periodo de estudio con hemocultivos positivos para *Acinetobacter baumannii* y los controles fueron aquellos con hemocultivos positivos para otras bacterias nosocomiales. Se revisaron los expedientes clínicos de los niños a los que corresponden los hemocultivos.

Se analizaron variables como sexo, edad, días de estancia hospitalaria al momento del cultivo, peso, uso de antibiótico de amplio espectro, estancia en UCIP, nutrición parenteral, catéter central, ventilación mecánica, antecedente de inmunosupresión, sonda urinaria, etc. Las variables fueron comparadas entre ambos grupos, utilizando t de Student para variables cuantitativas (edad, días de estancia hospitalaria, etc.) o U de Mann Whitney para no paramétricas. Para variables nominales se usó χ^2 con razón de momios (RM) e intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %), considerando significancia estadística $p \leq 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 54 pacientes pediátricos en los que se realizaron toma de hemocultivos en la UMAE 25 durante el 2013 y el primer semestre del 2014, estos datos fueron recabados del departamento de Epidemiología y Microbiología.

De los 54 pacientes, ocho (14.8 %) fueron positivos para *Acinetobacter baumannii* y 46 (85.2 %) para otras bacterias nosocomiales entre las que se incluían *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *E. faecalis*, *S. maltophilia*, *E. coli*, etc.

De los hemocultivos con *Acinetobacter* cuatro (50 %) correspondieron a pacientes del sexo masculino frente a 15 (32.6 %) en el grupo de hemocultivos para otras bacterias

nosocomiales ($p = 0.56$). La edad fue de 4.75 ± 1.01 años en hemocultivos para *Acinetobacter*, y 6.8 ± 0.72 años para otros gérmenes nosocomiales ($p = 0.25$). Los días de estancia hospitalaria en hemocultivos con *Acinetobacter* fue de 41.6 ± 8.8 días y 18.8 ± 3.1 días para el grupo con otros gérmenes nosocomiales ($p = 0.01$). Los pacientes con hemocultivo con *Acinetobacter* presentaron un peso de 16.1 ± 2.3 kilogramos comparado con los 26.7 ± 3.3 kilogramos de otros gérmenes ($p = 0.2$). Los diagnósticos asociados a los hemocultivos por *Acinetobacter* y otros gérmenes nosocomiales fueron los siguientes: neoplásicos 2 (25 %) frente a 19 (41.4 %) ($p = 0.63$), hematológico 2 (25 %) frente a 13 (28.2 %) ($p = 0.81$), nefrológico 1 (12.5 %) frente a 5 (10.8 %) ($p = 0.63$), otras enfermedades 3 (37.5 %) frente a 6 (13 %) ($p = 0.23$), y trasplantes solo 3 (6.5 %) en hemocultivos para otros gérmenes nosocomiales ($p = 0.92$ %). En cuanto a la estancia en UCIP los pacientes con hemocultivos con *Acinetobacter baumannii* fueron dos (25 %) pacientes comparado con 19 (41 %) pacientes

para otros gérmenes nosocomiales ($p = 0.63$), los días de estancia en UCIP fueron 8.8 ± 8.3 días en comparación con 6.3 ± 1.6 días para otros gérmenes nosocomiales ($p = 0.65$). Por otra parte, la utilización de NPT en pacientes con hemocultivos para *Acinetobacter* fue de dos (25 %) pacientes en comparación a ninguno en hemocultivos con otros gérmenes nosocomiales ($p = 0.01$), siendo manejada durante 1.5 ± 1.2 días ($p = 0.04$). La colocación de catéter central se presentó en 6 (75 %) pacientes con hemocultivos para *Acinetobacter* en comparación a 29 (63.1 %) pacientes con hemocultivos para otros gérmenes nosocomiales, por 18 ± 9.08 días en el grupo de *Acinetobacter* contra 25 ± 7.5 días en otros gérmenes nosocomiales ($p = 0.67$). La sonda urinaria se colocó en tres (37.5 %) pacientes con hemocultivos para *Acinetobacter* y 18 (39.1 %) para otros gérmenes nosocomiales ($p = 0.75$) con una duración de 15.7 ± 9.5 días en pacientes con hemocultivos para *Acinetobacter* en contra de 8.61 ± 2.5 días para otros gérmenes nosocomiales.

Cuadro 1

Características clínicas en 54 pacientes pediátricos con bacteremia de acuerdo con el aislamiento o no de *Acinetobacter Baumannii* en un hospital de tercer nivel del noroeste de México

Aislamiento de <i>Acinetobacter baumannii</i>			
	Sí (n=8)	No (n=46)	p
Sexo			
Masculino	4 (50%)	15 (32.6%)	0.58
Femenino	4 (50%)	31 (67.3%)	
Edad (años)	4 (2-11)	6.8 (1-15)	0.25
Estancia hospitalaria (días)	41.6 (14-88)	18.8 (1-81)	0.01
Peso (kg)	16.1 (11-30)	26.7 (2-140)	0.20
Diagnósticos de base			
Neoplásico	2 (25%)	19 (41.4%)	0.63
Hematológico	2 (25%)	13 (28.2%)	0.81
Nefrológico	1 (12.5%)	5 (10.8%)	0.63
Trasplantes	-	3 (6.5%)	0.92
Otros	3 (37.5%)	6 (13%)	0.23
Estancia en UCIP	2 (25%)	19 (41.3%)	0.63
Estancia en UCIP (días)	8.8 (0-67)	6.3 (0-49)	0.65
NPT	2 (25%)	-	0.01
NPT (días)	1.5 (0-10)	-	0.04
Catéter central	6 (75%)	29 (63.1%)	0.80
Catéter central (días)	18 (0-67)	25.8 (0-270)	0.67
Sonda urinaria	3 (37.5%)	18 (39.1%)	0.75
Sonda urinaria (días)	15.7 (0-67)	8.6 (0-79)	0.32
Ventilación mecánica	2 (25%)	18 (39.1%)	0.71
Ventilación mecánica (días)	17.6 (0-88)	9 (0-79)	0.28
Utilización de antibiótico	8 (100%)	40 (86.9%)	0.63
Antibióticos de amplio espectro	6 (75%)	18 (39.1%)	0.06
Presencia de inmunosupresión	4 (50%)	22 (47.8%)	0.78
Tipo de Inmunosupresión			
Quimioterapia	2 (25%)	14 (30.4%)	0.91
Hematológico	1 (12.5%)	4 (8.7%)	0.75
Esplenectomía	1 (12.5%)	-	0.31
Inmunosupresores	-	4 (8.7%)	0.89

La ventilación mecánica fue requerida en dos (25 %) pacientes con hemocultivo para *Acinetobacter* y en 18 (39.1 %) pacientes con otros gérmenes nosocomiales ($p = 0.71$), con una duración de 17.6 ± 12 días en pacientes con hemocultivos para *Acinetobacter* en comparación a 9.07 ± 2.6 días del otro grupo ($p = 0.28$). El uso de antibióticos se reportó en 8 pacientes (100 %) con hemocultivos para *Acinetobacter* contra 40 (86.9 %) de otros gérmenes nosocomiales ($p = 0.63$), siendo utilizados antibióticos de amplio espectro en seis (75 %) de los pacientes con hemocultivos con *Acinetobacter* y 18 (39.1 %) de otros gérmenes nosocomiales ($p = 0.06$). De los hemocultivos recabados 28 correspondieron a pacientes que presentaban inmunodepresión, cuatro (50 %) en el grupo de *Acinetobacter* y 24 (47.8 %) en el grupo de otros gérmenes ($p = 0.78$): quimioterapia en 2 (25 %) frente a 14 (30.4 %) ($p = 0.91$), pancitopenia 1 (12.5 %) frente a 4 (8.7 %) para otros gérmenes ($p = 0.75$), esplenectomía en 1 (12.5 %) en pacientes con *Acinetobacter* ($p = 0.31$) y utilización de inmunosupresores en 4 pacientes (8.7 %) en pacientes con hemocultivos para otros gérmenes ($p = 0.89$). Cuadro 1.

Discusión

La infección por *Acinetobacter baumannii* es una enfermedad con elevada prevalencia en hospitales de tercer nivel, especialmente en pacientes que se encuentran hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos o pacientes que por alguna causa se encuentran en estado de inmunodepresión o con la necesidad de un procedimiento invasivo, lo que se aumenta la mortalidad y el pronóstico del paciente disminuye.^{1,2}

El género *Acinetobacter* está presente en el humano al menos en el 25 %, alcanza mayor proporción en pacientes hospitalizados y llega a ser hasta el 45 % del total de hemocultivos positivos un 2 % - 5.3 % y un 6 % de neumonías nosocomiales.¹ La mortalidad es muy variable entre estudios siendo de 7.8 hasta 23 %, la cual aumenta aún más en pacientes de terapia intensiva llegando al 43 %.²⁰ Los pacientes pediátricos son más propensos a complicarse con infecciones nosocomiales, entre ellos los recién nacidos o niños, ya que por las enfermedades de fondo o tratamientos establecidos tienen un sistema inmunológico comprometido.^{15,21}

El incremento en la incidencia de infecciones por *Acinetobacter baumannii* se ha descrito en varios estudios que lo asocian a uso de catéteres venosos centrales, nutriciones parenterales, uso de antibióticos de amplio espectro, enfermedades inmunodepresoras, sondas urinarias, así como ventilación mecánica; sobre lo cual, no existe una amplia literatura en nuestro país pero sí en pacientes adultos y pediátricos en otros países.^{3,5,6,9,22-24} En el Hospital de Especialidades No. 25 del IMSS se reciben pacientes de 7 estados de la república, siendo derivados a este hospital de tercer nivel con características particulares, pacientes multitratados, con enfermedades crónicas, o que requieren medicación especial, además de estancia hospitalaria prolongada, que puede favorecer la presencia de infecciones nosocomiales; entre estas últimas, *Acinetobacter baumannii* es un germen que por sus características y su resis-

tencia a los antibióticos se debe tomar en cuenta. Es por ello que un objetivo principal de este estudio fue evaluar los factores que favorecen la presencia de este germen.

Un estudio realizado por el grupo de Rit K, y Saha R. en la India en donde se valoraron un total de 4,180 muestras de líquidos corporales y sangre en un periodo de 2 años, reportó un 4.5 % de cultivos positivos para *Acinetobacter*,²³ sin embargo, en nuestro estudio fueron positivas para este germen un 14.8 % de los hemocultivos, esto puede ser explicado debido a que solo se tomaron pacientes menores a 15 años y solo de hemocultivos, con lo que se reduce el tamaño de muestra siendo más específico. En este mismo estudio se encontró una proporción mayor en hombres de 1.5:1 lo cual no concuerda en nuestro estudio en el cual fue de 1:1. Sin embargo, la muestra para *Acinetobacter* fue pequeña, lo que podría influir en la proporción del estudio, por lo que se recomienda aumentar la muestra en próximos estudios. La edad promedio de presentación fue de 4.75 años en nuestro estudio lo cual coincide de manera cercana con un estudio publicado en el 2011 por Ozdemir H. y cols.²⁵ el cual reporta una edad promedio de 4.5 años, información significativa ya que el estado inmunológico del paciente pediátrico suele estar más comprometido.²⁵

La estancia hospitalaria promedio fue de 41 días en paciente con *Acinetobacter baumannii* comparado con 18 días con una diferencia estadísticamente significativa, siendo coherente con lo que reporta la literatura.²⁵ Hay que tomar en cuenta que *Acinetobacter baumannii* es un germen que coloniza habitualmente las UCIP y superficies inanimadas además de dispositivos médicos, esto predispone a un mayor riesgo en relación con el tiempo que se encuentre el paciente en exposición con el germen siendo más probable la colonización.³ En estudios de revisión de casos/controles y de cohortes se observó que el tiempo en la estancia de UCI predisponía a infecciones por *Acinetobacter* el cual aumentaba la mortalidad de los pacientes siendo observado en terapia intensiva de adultos como en terapia intensiva neonatal.^{12,15,21} En este estudio no se encontró una asociación significativa entre infección por *Acinetobacter* y la estancia en UCIP, contradiciendo lo que se comentan en otros estudios, aunque la cantidad de pacientes que ingresaron a terapia intensiva fue del 25 % de la muestra.

En el estudio del grupo de Jen Fu Hsu y cols. se llevó a cabo una revisión de 7 años mostraban una diferencia estadística en relación a la infección por *Acinetobacter* con la ventilación mecánica, además de aumentar los días necesarios de ventilación.²¹ En cuanto a la ventilación mecánica no encontramos relación directa con la infección por *Acinetobacter baumannii* a pesar de ser lo esperado según la literatura. En este estudio se observó una predisposición para infección por *Acinetobacter baumannii* en pacientes que se utilizó NPT (nutrición parenteral) como lo comentado por Yomayusa y cols., así como en otros estudios.^{6,21} Sin embargo, hay que dejar en claro que la colonización por este germen es elevada y algo esperado en los sistemas hospitalarios, observando en nuestro estudio que el iniciar NPT predispone la presencia de bacteremia ya que los días de NPT fueron escasos 1.5 ± 1.2 , y aun así fue estadísticamente significativa, lo que debemos valorar el riesgo de inicio de la nutrición parenteral.

El uso de antibióticos de manera indiscriminada genera resistencias antimicrobianas y dispara los costos de atención.¹⁸ En este estudio se pudo documentar que el uso de antibióticos de amplio espectro predispone la infección por *Acinetobacter baumannii* con lo que se tiene una concordancia con lo publicado en la literatura.^{3,5,6,22-24}

En el estudio de Braun E y cols. en un hospital de tercer nivel en Israel en donde se valoraron los hemocultivos de 16 años relacionados a catéter se encontró una inversión del tipo de patógenos observados, ya que en 1996 lo más frecuente eran grampositivos, pero para el 2012 cambió esta proporción siendo los gramnegativos el 77.8 % de los patógenos observados en relación a catéteres centrales.¹⁴ Aunque nuestro estudio no corroboró lo comentado por Braun, creemos que esto se debe al tamaño de muestra. Pedraza reporta una prevalencia de 32.2 % de infecciones

urinarias relacionadas con la sonda vesical en pacientes hospitalizados con lesión medular, de los cuales 40 % tuvieron *Acinetobacter baumannii*.⁷ En nuestro estudio el 37 % estuvo expuesto a sonda urinaria sin encontrar una relación directa entre bacteremia por *Acinetobacter* y la presencia de ésta, hay que tener en cuenta que los estudios antes mencionados son en población general sin ser específicos de la población pediátrica.

El presente estudio evaluó variables demográficas, estancia hospitalaria, peso, el uso de antibiótico de amplio espectro, catéter central, nutrición parenteral, ventilación mecánica, estancia en UCIP, sonda urinaria e inmunosupresión. Los resultados reportaron que los pacientes en los que se utilizó NPT, antibioticoterapia de amplio espectro y que tuvieron una larga estancia hospitalaria tiene mayor riesgo de presentar un bacteremia por *Acinetobacter baumannii*.

Referencias

1. Bergogne Bérézín E, Towner K J, *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9(2): 148-165.
2. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995; 2009-2013.
3. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32:106-119.
4. Diomedi A. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. *Rev Chil Infect.* 2005; 22(4): 298-320.
5. Struelens MJ1, Carlier E, Maes N, Serruys E, Quint WG, van Belkum A. Nosocomial colonization and infection with multiresistant *Acinetobacter baumannii*: outbreak delineation using DNA macrorestriction analysis and PCR-fingerprinting. *J Hosp Infect.* 1993; 25(1): 15-32.
6. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 649-655.
7. Pedraza F, Andreu A, Saune M, Moreno A, Ramírez L, García L. A urinary outbreak of *Acinetobacter baumannii* in a spinal cord injury unit. *An Med Interna.* 1993; 10 55-58.
8. Lalwani S, Punia P, Mathur P, et al. Hospital Acquired Infections: Preventable Cause of Mortality in Spinal Cord Injury Patients. *J Lab Physicians.* 2014; 6 :36-39.
9. Poutanen SM, Louie M, Simor AE. Risk factors, clinical features and outcome of *Acinetobacter* bacteremia in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997; 16 : 737-740.
10. Ntusi N B, Badri M, Khalfey H, Whitelaw A, et al. ICU-associated *Acinetobacter baumannii* colonisation/infection in a high HIV-prevalence resource-poor setting. *PLoS One* 2012; 7(12).
11. De Luca M, Angelino G, Calò Carducci FI, et al. Multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in children. *BMJ* 2011; 11: 36-42.
12. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal J J, Insauti J, Cerda E. National Study of Control of Nosocomial Infection in Intensive Care Units. Evolutive report of the years 2003-2005. *Med Intensiva.* 2007; 31: 6-17.
13. Cavalcante RD, Canet P, Fortaleza C.M. Risk factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: An appraisal of the effect of colonization pressure. *Scand J Infect Dis.* 2014; 11:1-6.
14. Braun E, Hussein K, Geffen Y, et al. Predominance of Gram-negative bacilli among patients with catheter-related bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 1: 24-26.
15. Regev R, Dolfen T, Zelig I. et al. *Acinetobacter* septicemia: a threat to neonates? Special aspects in a neonatal intensive care unit. *Infection.* 1993; 21(6): 394-396.
16. Katragkou A, Kotsiou M, Antachopoulos C, Benos A, Sofianou D, Tamiolaki M, et al. Acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a pediatric intensive care unit: A case-control study. *Intensive Care Med.* 2006; 32(9): 1384-1391.
17. Guerrero DM, Perez F, Conger NG, Solomkin JS, Adams MD, Rather PN, et al. *Acinetobacter baumannii*-associated skin and soft tissue infections: recognizing a broadening spectrum of disease. *Surgical infections.* 2010; 11(1): 49-57.
18. Lee NY, Lee HC, Ko NY, Chang CM, Shih HI, Wu CJ, et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America.* 2007; 28(6): 713-719.
19. Weingarten CM, Rybak MJ, Jahns BE, Stevenson JG, Brown WJ, Levine DP. Evaluation of *Acinetobacter baumannii* infection and colonization, and antimicrobial treatment patterns in an urban teaching hospital. *Pharmacotherapy* 1999; 19(9): 1080-1085.
20. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos, II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care.* 2006; 10(2): R48. Epub 2006/03/28.
21. Hsu JF, Chu SM, Lien R, Chiu CH, et al. Case-control analysis of endemic *Acinetobacter baumannii* bacteremia in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2014; 42(1): 23-27.

22. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21: 538-582.
23. Rit K, Saha R. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection and their susceptibility patterns in a tertiary care hospital. *Niger Med J.* 2012; 53: 126-128.
24. Glew RH, Moellering RC Jr, Kunz LJ. Infections with *Acinetobacter calcoaceticus* (Herellea vaginicola): clinical and laboratory studies, *Medicine* (Baltimore). 1977; 56(2): 79-97.
25. Ozdemir H, Kendirli T, Ergün H, Ciftçi E, Tapisiz A Nosocomial infections due to *Acinetobacter baumannii* in a pediatric intensive care unit in Turkey *Turk J Pediatr.* 2011; 53(3): 255-260.

Aspectos epidemiológicos en niños con meningitis, ingresados al Hospital Español de México: 10 años de experiencia (2004-2013)

Tietzsch Escalante, Pablo*
Iglesias Leboeiro, José**
Bernárdez Zapata, Isabel***
Martínez Casanova, Rubén****
López Enríquez, Claudia*****

Epidemiological aspects in children with meningitis, admitted to the Hospital Español de México: 10 years experience (2004-2013)

Fecha de aceptación: septiembre 2016

Resumen

Anualmente se reportan de 1 a 2 millones de casos de meningitis en el mundo en países en vías de desarrollo. En México, sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, con pocos estudios que hablen de su epidemiología. El diagnóstico etiológico, se realiza a través del estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), en los últimos años, los métodos de reacción en cadena de polimerasa (RCP), permiten tener un diagnóstico rápido y específico, y con ello se logra implementar un tratamiento dirigido.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio descriptivo, retrospectivo, en el que se incluyeron los expedientes de todos los pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de neuroinfección ingresados en el Hospital Español entre enero 2004 y diciembre 2013.

RESULTADOS. Se identificaron 82 pacientes con sospecha de meningitis y se incluyeron 43, en lo que se corroboró la misma. Se logró identificación microbiológica en 32 casos (74.4 %). Los gérmenes más frecuentes fueron: virus del herpes simple (11.6 %) y neumococo (11.6 %). El síntoma general más frecuente fue la fiebre y el neurológico las crisis convulsivas. Se presentaron secuelas neurológicas en el 39.4 % y muerte en 5 pacientes.

CONCLUSIONES. Se logró conocer la etiología en el mayor porcentaje de los casos en los que se realizó estudio molecular del LCR, por ello es importante realizar RCP siempre que sea posible. Es necesario realizar más estudios para conocer la epidemiología de la neuroinfección en México.

Palabras clave: *meningitis, neuroinfección, reacción en cadena de polimerasa.*

Abstract

BACKGROUND. The epidemiology of meningitis in the pediatric population has been studied for many years; annually there are 1 to 2 million cases in developing countries in the world. In Mexico, it is still an important cause of morbidity and mortality, with few studies that talk about the epidemiology. To get to the etiological diagnosis, it is necessary to obtain cerebrospinal fluid and the study of the same, in the last years, polymerase chain reaction (PCR) permit a fast and specific diagnosis, and with this a more directed treatment.

METHODS. It is a descriptive, retrospective study, which includes all the patients from 1 to 18 years of age with diagnosis of neuroinfection in the "Hospital Español" in Mexico City between January 2004 and December 2013.

RESULTS. We identified 82 patients with suspected meningitis and in the study we included 43 in which we confirmed the disease. Microbiological identification was made in 32 cases (74.4%). The more frequent germs found were Herpes Simplex Virus (11.6%) and pneumococci (11.6%). The most common general symptom was fever and the neurological symptom where seizures. In 39.4% of the cases there were neurological repercussions and 5 patients died.

CONCLUSIONS. In most cases we were able to identify the etiology, with molecular studies of cerebrospinal fluid, this is why it is important to check PCR studies every time it is possible. It is necessary to make more studies in Mexico to be able to get to know more about the epidemiology.

Keywords: *Meningitis, Neuroinfection, PCR.*

* Médico Residente de la especialidad de Pediatría del Hospital Español de México, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad la Salle.

** Pediatra neonatólogo, jefe de la división de Pediatría y Neonatología, Hospital Español de México, profesor titular de las especialidades de Pediatría y Neonatología del Hospital Español de México. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad la Salle.

*** Pediatra neonatólogo, jefa de cunero fisiológico en el Hospital Español de México, profesora adjunta de las especialidades de Pediatría y Neonatología del Hospital Español de México. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad la Salle.

**** Pediatra neonatólogo, médico adscrito a la división de Pediatría

del Hospital Español de México, profesor adjunto de la especialidad de Pediatría del Hospital Español de México. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad la Salle.

***** Médico adscrito al servicio de Infectología y Microbiología Clínica, Hospital Español de México. Unidad Hospitalaria Infantil "Samuel Fernández Peña", Hospital Español de México.

Correspondencia: Dr. Pablo Tietzsch Escalante
Ejército Nacional 613, Colonia Granda. Delegación Miguel Hidalgo, Ciudad de México, México.

Teléfono: 5519542794

Dirección electrónica: pablo.tietzsch@gmail.com

Antecedentes

Durante muchos años se ha estudiado la epidemiología, las secuelas y el manejo de la meningitis en el paciente pediátrico, se han implementado vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo B, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, lo que ha cambiado la incidencia de las mismas en algunos países y ha favorecido su pronóstico, a pesar de ello, las neuroinfecciones, continúan siendo frecuentes en niños, teniendo una morbilidad importante, aun con la prevención a través de inmunizaciones y el inicio terapéutico temprano con antimicrobianos de espectro extendido.¹⁻³ Anualmente tienen lugar aproximadamente entre 1 a 2 millones de casos de meningitis bacteriana en el mundo, por lo que continúa siendo un problema de salud pública importante en países en vías de desarrollo, sin ser la excepción en México.^{2,3}

Las neuroinfecciones son enfermedades en las que se puede dificultar el diagnóstico etiológico cuando se ha usado antibiótico previo a la realización de punción lumbar, sobre todo, en aquellas subagudas. La técnica de laboratorio de reacción en cadena de polimerasa (RCP) en LCR, en la última década, ha perfeccionado el diagnóstico de éstos casos, consiguiendo así, la implementación temprana de tratamiento dirigido.^{4,5}

Existen muchos agentes que pueden causar meningitis (bacterias, virus, hongos y micobacterias), la gran mayoría de ellos son dependientes del grupo de edad, lugar geográfico y estaciones del año.^{6,7} El abordaje inicial de un niño con sospecha de meningitis depende de la rapidez del diagnóstico, los síntomas meníngeos y antibioticoterapia temprana. Una vez teniendo la sospecha se deben realizar hemocultivos, tomografía de cráneo cuando este indicada, y punción lumbar para estudios sobre el líquido cefalorraquídeo todo este para poder hacer un manejo estándar. Aun así, la meningitis continúa siendo una emergencia infecciosa y neurológica, con una alta mortalidad, a pesar de los avances en las técnicas diagnósticas, antibioticoterapia, y el uso coadyuvante de antiinflamatorios.⁷ Secuelas como pérdida de la audición, ceguera, crisis convulsivas, hidrocefalia, retraso en el desarrollo, y déficit motor ocurren aun cuando se instaure rápidamente la terapia adecuada. Es una enfermedad que a menudo es rápidamente progresiva, resultando con secuelas permanentes en un periodo corto de tiempo.⁸

El diagnóstico definitivo de meningitis es dependiente de la exploración física, un cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo y una punción lumbar. Los pacientes con pleocitosis en líquido cefalorraquídeo deben ser hospitalizados y tratados con antibioticoterapia de amplio espectro mientras esperan el resultado de los cultivos.⁹

En todo paciente con la sospecha de meningitis se debe realizar cultivo de líquido cefalorraquídeo, excepto si está contraindicada la punción lumbar, las contraindicaciones son aumento de la presión intracraneal, déficit focal neurológico, coagulopatías no corregidas y compromiso cardiopulmonar. En los casos en los que se sospecha aumento de la presión intracraneal se debe realizar un estudio de imagen (tomografía de cráneo o resonancia magnética) y en caso de encontrar una masa ocupante, hemorragia intracraneana o desviación de la línea media, no se deberá realizar la punción

y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano empírico inmediatamente.^{9,10}

El estudio de líquido cefalorraquídeo debe incluir cuenta celular y su diferencial, concentración de glucosa y medición de proteínas. Coagulación, tinción de gram, cultivo y, de ser posible, realizar técnicas dirigidas de RCP-TR.^{11,12}

En México, la meningitis bacteriana sigue siendo una causa de morbilidad, secuelas neurológicas y mortalidad, es por esta razón que se decidió hacer este estudio en un hospital privado para conocer la epidemiología de las neuroinfecciones en los últimos 10 años, así como las complicaciones y secuelas más frecuentes en estos pacientes.¹³

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en el que se revisaron los expedientes de todos los pacientes de 1 día a 18 años, con diagnóstico de meningitis ingresados al Hospital Español de la Ciudad de México, entre el periodo comprendido de enero de 2004 a diciembre de 2013.

Los criterios de laboratorio de inclusión para diagnóstico de meningitis fueron: 1) pleocitosis con cultivo bacteriano de líquido cefalorraquídeo con desarrollo de bacterias, 2) pleocitosis con RCP-TR con detección de material genético de germen infeccioso y, 3) pleocitosis con sintomatología y desarrollo microbiológico.

La determinación etológica se estableció mediante aislamiento de germen en medio de cultivo en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), o detección de material genético a través de la prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RCP-TR).

Se revisaron 82 expedientes de casos con sospecha de neuroinfección, en los que, por la presencia de datos clínicos neurológicos, se decidió realizar punción lumbar, y se incluyeron 43 pacientes con diagnóstico de meningitis.

Se revisaron los datos demográficos (edad y género), la sintomatología de presentación clínica, estado previo de inmunización, resultados de laboratorio, resultados de estudio de citoquímico de LCR, resultados de estudio de imagen (TAC o RM), tratamiento administrado y secuelas para la vida o la función.

Resultados

En un periodo de 10 años, de enero de 2004 a diciembre de 2013, se realizó punción lumbar en 82 pacientes pediátricos (1 día a 18 años), admitidos en el Hospital Español, en los que se tenía sospecha diagnóstica de meningitis, y, se corroboró la presencia de pleocitosis en 43 casos (51.8 %).

Del total de pacientes, el 58.1 % fueron de sexo masculino y 41.9 % de sexo femenino. Se logró la identificación del germen en 32 casos (74.4 %). Los gérmenes más frecuentes fueron: virus de herpes simple (11.6 %) y *Streptococcus pneumoniae* (11.6 %), seguidos de *Borrelia burgdorferi* (6.9 %), *S. agalactiae* (6.9 %), *E. coli* (6.9 %) y Echovirus (6.9 %) (cuadro 1).

Cuadro 1
Germen aislado en casos de meningitis en pacientes
ingresados al Hospital Español, en un periodo de 10
años, de Enero de 2004 a Diciembre de 2013

Patogeno	Casos
<i>S. pneumoniae</i>	5 (11.6%)
<i>Herpes simple</i>	5 (11.6%)
<i>Echovirus</i>	3 (6.9%)
<i>S. agalactiae</i>	3 (6.9%)
<i>E. coli</i>	3 (6.9%)
<i>Borrelia burgdoferi</i>	3 (6.9%)
<i>S. epidermidis</i>	2 (4.6%)
<i>Enterovirus</i>	2 (4.6%)
<i>Brucella melitensis</i>	2 (4.6%)
<i>N. meningitidis</i>	1 (2.3%)
<i>M. pneumoniae</i>	1 (2.3%)
<i>A. wofii</i>	1 (2.3%)
<i>Treponema pallidum</i>	1 (2.3%)
Sin germen aislado	11 (25.5%)

Se diagnosticaron 3 pacientes con neuroborreliosis (6.9 %), 2 con neurobrucelosis (4.6 %), así como un paciente con meningococo, 1 con neuroinfección por *Mycoplasma* y 1 con neurosífilis, respectivamente.

La neuroinfección por *Streptococcus pneumoniae* se presentó en 4 pacientes menores de 5 años y 1 mayor de esta edad.

El síntoma general más frecuente fue la fiebre (83.7 %) (36 pacientes) (cuadro 2).

Los síntomas neurológicos más frecuentes fueron crisis convulsivas (58.1 %) (25 pacientes), irritabilidad (16.2 %) y cefalea (11.6 %). Presentaron rechazo a la vía oral 3 pacientes (6.9 %), todos ellos menores de 1 mes de vida, y presentaron exantema asociado a datos neurológicos en 2 casos (4.6 %).

La secuela neurológica más frecuente fue epilepsia (23.2 %) y presentaron secuelas de parálisis cerebral infantil el 16.2 % (cuadro 3). Murieron 5 pacientes (11.6 %).

Identificamos 22 casos (51.2 %) en pacientes menores de 2 años y 21 (48.8 %) en mayores de 2 años.

En pacientes menores de 2 años, fue más importante la etiología bacteriana, y solo se encontró presencia de virus de herpes simple en 4.6 % de los casos en este grupo etario, y no se identificó germen en el 11.6 % de los pacientes, mientras que, en los casos de meningitis en pacientes mayores de 2 años, tuvo mayor importancia la etiología viral, encontrándose como agente etiológico en el 18.4 % de los casos el virus de herpes simple y no hubo identificación de microorganismo en 13.9 % de los pacientes (cuadro 4).

Cuadro 2
Manifestaciones clínicas por grupo de edad en pacientes con meningitis ingresados en el Hospital Español
entre 2004 y 2013

Manifestaciones clínicas	<1 mes	1-6 meses	7-12 meses	1-5 años	>6 años	Chi-cuadrada	P
Fiebre	3/3	9/10	3/3	12/14	9/13		
Crisis Convulsivas	1/3	6/10	1/3	9/14	8/13		
Irritabilidad	0/3	0/10	0/3	2/14	1/13		
Rechazo al alimento	2/3	1/10	0/3	0/14	0/13		
Cefalea	0/3	0/10	0/3	3/14	2/13		

Cuadro 3
Secuelas por grupo de edad en pacientes con meningitis ingresados en el Hospital Español entre 2004 y 2013

Secuelas	<1 mes	1-6 meses	7-12 meses	1-5 años	>6 años
PCI	1/3	5/10	1/3	0/14	0/13
Epilepsia	0/3	1/10	0/3	6/14	3/13
Hipoacusia	1/3	0/10	0/3	1/14	0/13
Muerte	0/3	2/10	1/3	0/14	2/13
Ninguna	1/3	2/10	1/3	7/14	8/13

Cuadro 4
Germen aislado por grupos de edad en casos de
meningitis en pacientes ingresados al Hospital
Español, en un periodo de 10 años, de Enero de 2004
a Diciembre de 2013

< 2 años	
Bacteria	Virus
<i>S. Penumoniae</i> 4 (9.3%)	Herpes simple 2 (4.6%)
<i>S. Agalactie</i> 3 (6.9%)	
<i>E. Coli</i> 2 (4.6%)	
<i>S. Epidermidis</i> 2 (4.6%)	
<i>N. Meningitidis</i> 1 (2.3%)	
<i>A. Wofii</i> 1 (2.3%)	
<i>B. melitensis</i> 1 (2.3%)	
<i>Treponema pallidum</i> 1 (2.3%)	
	Sin germen 5 (11.6%)
> 2 años	
Bacteria	Virus
<i>B. Burgdoferi</i> 3 (6.9%)	Herpes simple 3 (6.9%)
<i>S. Pneumoniae</i> 1 (2.3%)	Echovirus 3 (6.9%)
<i>E. Coli</i> 1 (2.3%)	Enterovirus 2 (4.6%)
<i>M. Pneumoniae</i> 1 (2.3%)	
<i>B. melitensis</i> 1 (2.3%)	
	Sin germen 6 (13.9%)

Con respecto a los valores de laboratorio, en dos terceras partes de los pacientes (69.7 %, 30 casos) se encontró anemia durante el curso de la hospitalización y la leucocitosis se observó en 32 casos (74.4 %), en el 11.6 % de los casos se presentó trombocitopenia y la hiponatremia fue encontrada a lo largo de la hospitalización en el 16.3 % de los casos.

En el 100 % de los pacientes se realizó estudio de imagen, en 40 (93 %) pacientes, previo a la realización de la punción lumbar. En todos los casos se realizó tomografía axial computarizada simple y contrastada y en el 74.4 % se realizó además resonancia magnética.

En 30 casos se encontraron datos consistentes con edema cerebral y en los casos de herpes zoster, hallazgos de vasculitis en región cerebral temporal. En el 11.6 % de los casos hubo datos de infarto cerebral.

Los pacientes con secuelas neurológicas presentaron en estudios de imagen infartos o en electroencefalograma focos epilépticos.

La complicación más frecuente fueron crisis convulsivas secundarias a epilepsia (23.2 %), y parálisis cerebral infantil (16.3 %).

Discusión

La meningitis es una causa frecuente de secuelas neurológicas por lo que es necesario iniciar tratamiento empírico en cuanto se tiene sospecha clínica y previo a ello, de ser posible, se deberá realizar punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo, lo que nos ayudará a confirmar etiología y, cuando se cuente con las técnicas moleculares ayudarán a confirmación diagnóstica en los casos en los que no se logra aislamiento con cultivos habituales.¹⁴

La morbi-mortalidad de las enfermedades meníngeas está relacionada con factores que van desde el agente causal, como virulencia y patogenicidad, hasta las características propias del paciente (comorbilidades, estado nutricional, edad) y el ambiente (recursos médicos sanitarios, momento de atención, diagnóstico precoz, instauración de tratamiento).^{12,13}

En la revisión realizada, la distribución fue similar entre niños mayores y niños menores de 2 años. Además, la anemia fue un hallazgo frecuente, ya que, se presentó en dos terceras partes de la población.^{15,16}

Corroboramos que, al igual que en lo reportado en la literatura, a pesar de realizar técnica de PCR-TR, en un porcentaje alto de los casos (25.5 %) no se logró identificación de agente causal y en el 34.9 % de los casos se logró identificar germen gracias al uso de técnicas moleculares (PCR-TR), lo cual indica que es indispensable tener sospecha diagnóstica y realizar siempre que sea posible estudios específicos, además de cultivos, obtener líquido cefalorraquídeo para paneles moleculares de meningitis.¹⁷

Se encontró *Streptococcus pneumoniae* en 4 pacientes menores de 2 años y 1 mayor, todos ellos con esquema de vacunación incompleto y antes del uso de vacuna conjugada 13-valente. Esto es similar a lo referido en la literatura.

Por otra parte, el aislamiento de *S. agalactiae* en nuestro estudio, sólo fue encontrado en recién nacidos, 2 de los cuales presentaron sepsis neonatal tardía y sin antecedentes aparentes de importancia en la madre, lo que sí es diferente a los esperado. En ninguno de los casos se había realizado tamizaje de búsqueda de estreptococo beta hemolítico del grupo B en las madres en el tercer trimestre de embarazo, como es recomendado, por lo que es indispensable hacer énfasis en realizar esta práctica para prevenir la posibilidad de futuros casos.

Se diagnosticaron 3 pacientes con neuroborreliosis (6.9 %), lo cual no hubiera sido posible sin la realización de RCP-TR, 2 de estos pacientes sin antecedentes de viajes a zonas consideradas endémicas, lo cual nos obliga a pensar en etiología de este tipo cuando tenemos cuadros clínicos sugestivos y descartarla. En 2 de ellos había como parte del cuadro clínico un exantema característico. Se reportó durante el periodo de estudio un caso de meningitis meningocócica.

En los mayores de 2 años fue más importante la etiología viral, detectándose material genético de virus de herpes simple y de echovirus,¹⁷ en estos pacientes, las secuelas epilépticas fueron no incapacitantes, pero si importantes.

La importancia de las estrategias de prevención como son la vacunación contra *Haemophilus influenza tipo B* (implementada en México desde 1999), vacuna neumocócica conjugada 13-valente (implementada en México desde

2012) y vacuna contra meningococo conjugada, continúan siendo una herramienta indispensable en la población infantil en general, lo cual se hace evidente con este tipo de revisiones.

En este estudio, se muestran los patógenos que causan meningitis en una población pediátrica seleccionada, pero permiten sostener que se debe seguir vacunando contra los microorganismos ya establecidos y, cuando sea posible, realizar la vacunación contra meningococo. Es re-

comendable ampliar las estrategias diagnósticas que ahora nos permite la biología molecular y así poder tener un mejor panorama etiológico en nuestro medio.

Los datos de este estudio, no reflejan los aspectos de la población pediátrica general, pero son orientadores de la población pediátrica en un hospital privado. Debe impulsarse la realización de estudios epidemiológicos e inculcar la importancia de hacer la notificación de enfermedades infecciosas.

Referencias

1. Amarillo G, Alper A, Ben-Tov A, Grisaru-Soen G. Diagnostic accuracy of clinical symptoms and signs in children with meningitis. *Pediatr Emerg Care*. 2011; 27(3): 196-199.
2. Franco-Paredes C, Lammoglia L, Hernández I, Santos-Preciado JI. Epidemiology and outcomes of bacterial meningitis in Mexican children: 10-year experience (1993-2003). *Int J Infect Dis*. 2008; 12(4): 380-386.
3. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis-. *N Engl J Med* 2001; 336: 708-716.
4. De Leon PG, Díaz García FJ, Arredondo JL, Segura J, Cerezo SG, Santos JI. Anticapsular polysaccharide IgG concentrations in Mexican children formerly immunized with Haemophilus influenza b PRP-T vaccine. *H Vaccin* 2007; 3: 187-191.
5. World Health Organization. *Introduction of Haemophilus influenza type b vaccine into immunization programs*. Geneva, Switzerland: WHO; 2000.
6. Brizzi K, Hines EM, McGowan KL, Shah SS. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid gram stain in children with suspected bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(2):195-197.
7. Overturf GD. Defining bacterial meningitis and other infections of the central nervous system. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(3 Suppl): S14-S18.
8. Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2012; 380(9854): 1684-1692.
9. Falchek SJ. Encephalitis in the pediatric population. *Pediatr Rev*. 2012; 33(3): 122-133.
10. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics*. 2010; 126(5): 952-960.
11. Van de Beek D. Progress and challenges in bacterial meningitis. *Lancet*. 2012; 380(9854): 1623-1624.
12. Bale JF Jr. Emerging viral infections. *Semin Pediatr Neurol*. 2012; 19(3): 152-157.
13. Chang CJ, Chang HW, Chang WN, Huang LT, Huang SC, Chang YC, Hung PL, Chang CS, Chuang YC, Huang CR, Tsai NW, Tsui HW, Wang KW, Lu CH. Seizures complicating infantile and childhood bacterial meningitis. *Pediatr Neurol*. 2004; 31(3): 165-171.
14. INSIDE. Continuing Education Examination Department of Health and Human Services Centers for Diseases Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports. Prevention and Control of Meningococcal Diseases Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) 2005; 54 (7): 1-17.
15. Echezuria L, León R, Rodríguez E, Riskey A. Epidemiología de la meningitis en Venezuela 2010. *Arch Venez Per Ped* 2010; 73 (4): 29-36.
16. Pelkonen T, Roine I, Monteiro L, Correia M, Potkaranta A, Bernardino L, et al. Risk factors for death and severe neurological sequel in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2009; 48 (8): 1101-1110.
17. Valero N, Heriquez R, Hernández C, Pomada O, Romero M, Uraneta F, et al. Viral agents in patients with infectious processes of central nervous system. *Invest Clin*. 2001; 42 (4): 255-267.

Minguez, Ángel*
 Nahuelan, Andrea**
 Visconti, Laura**
 Spitale, Natalia**
 Bernardi, Germán**

Voza, María***
 Fedullo, Ana***
 Moya, Abel***
 Maurizio, María***

Sífilis gestacional y congénita: ¿hasta cuándo será un problema vigente?

Gestational and Congenital Syphilis:
 How Long Will Be an Ongoing Problem?

Fecha de aceptación: septiembre 2016

Resumen

La sífilis gestacional (SG) y sífilis congénita (SC), continúan siendo un grave problema de salud pública.

OBJETIVOS. Determinar la prevalencia de SG y la incidencia de SC en un hospital polivalente en Argentina.

MATERIALES Y MÉTODOS. Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, mediante revisión de registros de mujeres en puerperio y de sus recién nacidos (RN), atendidos en un hospital polivalente de Córdoba, Argentina, entre agosto 2010 y octubre 2013. Se analizaron datos epidemiológicos, clínicos y serológicos de madres e hijos y tratamientos implementados.

RESULTADOS. El 1 % (72/7125) de madres asistidas, presentó diagnóstico serológico de SG. Edad promedio 27 años. Argentinas 87.5 %. Embarazos no controlados 53 %. Se diagnosticó SC en el 76 % (55/72) de los RN, con incidencia de 7.6 casos/1000 nacidos vivos. De éstos, el 62 % (34/55) fueron producto de embarazos no controlados. Del 38 % con embarazo controlado, 19 % no tuvo diagnóstico; del 81 % restante, el 35 % no recibió tratamiento, 18 % fue incierto y 47 % fue inadecuado. Entre los RN con SC, el 14 % tuvo signos o síntomas compatibles.

CONCLUSIONES. La prevalencia de SG en nuestra población fue similar a los reportes nacionales. La mayoría correspondió a mujeres jóvenes, argentinas y con altos índices de abandono escolar. La incidencia de SC es mayor a las estadísticas nacionales. Debido a los deficientes controles de embarazo y a las fallas en el manejo de la patología, la mayoría de los hijos de madres seropositivas debieron ser tratados para SC.

Palabras clave: *sífilis, embarazo, sífilis congénita*

Abstract

Gestational syphilis (GS) and congenital syphilis (CS), remains a serious public health problem.

OBJECTIVES. To determine the prevalence of GS and incidence of CS in a general hospital, epidemiological characteristics and compatible sign-symptomatology were evaluated.

MATERIALS AND METHODS. An observational, retrospective, descriptive study was done. Data records of postpartum women and their newborn (NB) were reviewing at a general hospital of Cordoba, Argentina, from August 2010 to October 2013. Epidemiological, clinical, serological data and treatment were analyzed.

RESULTS. 1% (72/7125) of mothers assisted presented serological diagnosis of GS. Average age 27 years. 87.5% were from Argentine, 53% had controlled pregnancies. CS was diagnosed in 76% (55/72) of infants with an incidence of 7.6 cases/ 1000 live births. Of these, 62% (34/55) were the result of uncontrolled pregnancies. Of the 38% of controlled pregnancies, 19% had no diagnosis; of the remaining 81%, 35% received no treatment, 18% were uncertain, and 47% was inadequate. Among the NB with CS, 14% had compatible signs or symptoms.

CONCLUSIONS. The prevalence of GS in our population was similar to the national reports. Most corresponded to young Argentine women with high school dropout rates. The percentage of pregnancies controlled was far from the 95% expected by PAHO. It was alarming incidence of SC, higher than national statistics. Due to poor pregnancy controls and failures in the management of the disease, most of the children of sero-positive mothers had to be treated for CS.

Keywords: *syphilis, pregnancy, congenital syphilis*

* Jefe del servicio de Infectología

** Médico del servicio de Infectología adultos

*** Médico del servicio de Infectología pediátrica

Hospital Nuestra Señora de la Misericordia. Córdoba, Argentina.

Correspondencia: Minguez, Ángel R.

Hospital Nuestra Sra. de la Misericordia. Belgrano 1500, Barrio Güemes. Córdoba, Argentina. C.PX5000JRD.

Teléfono: 54(351)4684115 -4685039.

Dirección electrónica: angelminguez04@yahoo.com.ar

Introducción

La sífilis es una enfermedad infecciosa sistémica con manifestaciones clínicas variadas, producida por la espiroqueta *Treponema pallidum* (TP). Afecta en forma exclusiva al ser humano, siendo las vías principales de transmisión, la sexual y la transplacentaria. Esta última reviste gran importancia, ya que la transmisión vertical puede producir infección fetal dando lugar a una sífilis congénita (SC).¹

El curso de la enfermedad se divide en cuatro estadios: sífilis primaria, secundaria, latente precoz o tardía y terciaria. Las manifestaciones clínicas de la sífilis en la embarazada no son alteradas por esta condición. La infección del feto durante la vida intrauterina se puede producir en cualquier estadio de la enfermedad.² Puede ocurrir a partir de la semana 14 de gestación, incrementándose a medida que avanza el embarazo y con un mayor paso transplacentario cuanto más reciente sea la infección.³ El tratamiento adecuado de la infección materna es la única medida eficaz para prevenir la transmisión vertical.

La afectación fetal en una gestante que no recibe tratamiento es muy variable. Puede producir abortos espontáneos hasta en un 40 %, según datos de los *Centers for Disease Control*,⁴ por lo general luego del primer trimestre; muerte perinatal en la mitad de los casos, y SC hasta en un 40 %, con síntomas como sordera, déficit neurológico, retraso del crecimiento y deformidades óseas, entre otros.⁵ Alrededor del 60 % de los nacidos vivos serán asintomáticos en el momento del nacimiento, sin embargo, sin detección ni tratamiento, aproximadamente el 70 % de las mujeres infectadas tendrá un resultado adverso del embarazo.⁶

La sífilis gestacional (SG), con el consecuente riesgo de SC, continúa siendo un grave problema de salud pública. En algunos países de América Latina y el Caribe, la prevalencia de SC asciende en algunos reportes hasta el 3.4 %.^{7,8} En Argentina se estima una seroprevalencia de sífilis en el embarazo entre 0.6 – 3 %, variando según la región, y una tasa país de SC de 0.93 cada 1000 niños nacidos vivos.⁹

La definición de caso de SC de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) a la que suscribe nuestro país es muy sensible. No sólo incluye a los niños nacidos con sífilis confirmada por evidencia clínica compatible y serología positiva, sino también a los hijos de las mujeres con sífilis gestacional que no fueron tratadas o que fueron tratadas inadecuadamente durante el embarazo, independientemente de la presencia de signos, síntomas o resultados de laboratorio en el neonato.

Una de las metas planteadas por la OPS es la eliminación de la SC, lo que significa una reducción de su incidencia a menos de 0.5 casos por 1000 nacidos vivos. Para alcanzarla, más del 95 % de los embarazos deberían tener una adecuada cobertura de atención prenatal a los fines de detectar los casos de SG y poder proporcionar un tratamiento oportuno.⁷

El nuevo modelo de control prenatal de la OMS determina que las mujeres que cursan un embarazo normal (bajo riesgo), deben recibir el control prenatal de rutina, y establece que el mismo debe ser: precoz, completo, periódico, continuo, de amplia cobertura, constituyendo así un pilar fundamental preventivo que busca disminuir la creciente y

elevada tasa de morbilidad materno-fetal.

La frecuencia dependerá del nivel de riesgo médico, social y psicológico. Requiriéndose en un embarazo normal, como mínimo, un total de cinco consultas prenatales distribuidas equitativamente a lo largo de todo el embarazo;¹⁰ definición adoptada por Argentina.

Los objetivos del presente trabajo son:

- Determinar la prevalencia de SG en un hospital polivalente de nuestra ciudad y evaluar los controles de embarazo en dicha población.
- Caracterizar epidemiológicamente a la población estudiada.
- Determinar la incidencia de SC en los recién nacidos de puerperas con serología positiva.
- Determinar la incidencia de signos o síntomas compatibles con SC en los niños tratados para la enfermedad.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, mediante revisión de registros de datos de puerperas y de sus recién nacidos (RN), obtenidos de historias clínicas médicas generales y de fichas de registro de infecciones perinatales del servicio de infectología, cuyos partos fueron asistidos en el Hospital Nuestra Señora de la Misericordia, hospital polivalente de la ciudad de Córdoba, Argentina, entre agosto 2010 y octubre 2013.

Se analizaron las siguientes variables:

- Maternas: edad, país de origen, escolaridad, número de controles durante el embarazo, pruebas serológicas para diagnóstico de sífilis realizadas durante la gestación, y tratamiento específico.
- Pareja de la puerpera: antecedente de pruebas serológicas diagnósticas y tratamiento específico realizado. Este dato se obtuvo por interrogatorio de la puerpera en estudio.
- Recién nacido: características clínicas, pruebas serológicas diagnósticas, hallazgos de métodos complementarios, y tratamientos implementados.

Para determinar el diagnóstico de SG se consideró la positividad de la prueba reagínica o no treponémica, *Venereal Research Disease Laboratory* (VDRL) independientemente de la dilución, con confirmación por la positividad de una prueba treponémica, en el caso de nuestro centro, *Treponema Pallidum Haemagglutination Test* (TPHA).

Se consideró tratamiento adecuado según pautas nacionales, a la aplicación de penicilina G benzatínica intramuscular, en número de tres dosis consecutivas de 2.400.000 UI, separadas por una semana cada una, siendo la última dosis administrada como mínimo, en un tiempo igual o mayor al mes previo al momento del parto. Se consideró tratamiento inadecuado si no cumplía al menos una de las características mencionadas.

A los niños considerados como caso de SC, se les realizó una valoración integral que incluyó el examen físico detallado, la realización de VDRL en suero, hemograma y hepatograma completo, reactantes de fase aguda, orina completa, radiografía de huesos largos, fondo de ojos, emisiones otoacústicas y punción lumbar para análisis de características físico-químicas y VDRL, con el objeto de detectar signos compatibles con SC.

Se consideró diagnóstico de SC según pautas nacionales, si la madre del RN tuvo sífilis gestacional no tratada o inadecuadamente tratada, independientemente de la presencia de signos, síntomas o resultados de laboratorio; RN con prueba no treponémica (VDRL) positiva y evidencia clínica de SC o alteraciones radiológicas de huesos largos o prueba no treponémica (VDRL) positiva en LCR o bien, aumento de las proteínas sin otra causa que lo justifique.⁹ En esta misma pauta también se considera como diagnóstico de SC al material positivo para TP en campo oscuro, test de inmunofluorescencia u otra prueba específica de cordón umbilical, lesiones y/o necropsia; pero cabe aclarar que estas no se realizan en nuestra institución, al igual que los métodos invasivos para diagnóstico (amniocentesis, muestra de sangre de cordón umbilical), por lo que no pudieron tenerse en cuenta.

Como síntomas de sífilis temprana se evaluaron: parto prematuro, retardo de crecimiento intrauterino, hidrops fetal, linfadenopatías generalizadas, neumonitis, hepatoesplenomegalia, alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia), manifestaciones mucocutáneas (petequias, púrpura, pénfigo palmoplantar, exantema maculopapuloso, regadíos), síndrome nefrótico, lesiones óseas (osteocondritis, periostitis), alteraciones SNC (meningitis a líquido claro, pseudoparálisis de Parrot), coriorretinitis/retinitis en sal y pimienta, fiebre, coriza, pancreatitis y/o miocarditis.¹¹

Resultados

Se asistieron en nuestro hospital durante el período comprendido en el estudio, 7,125 partos. De todas las mujeres puérperas asistidas, el 1 % (72/7125) presentó diagnóstico de SG y se incluyeron en el estudio. Fueron estudiados 72 niños producto de estos embarazos.

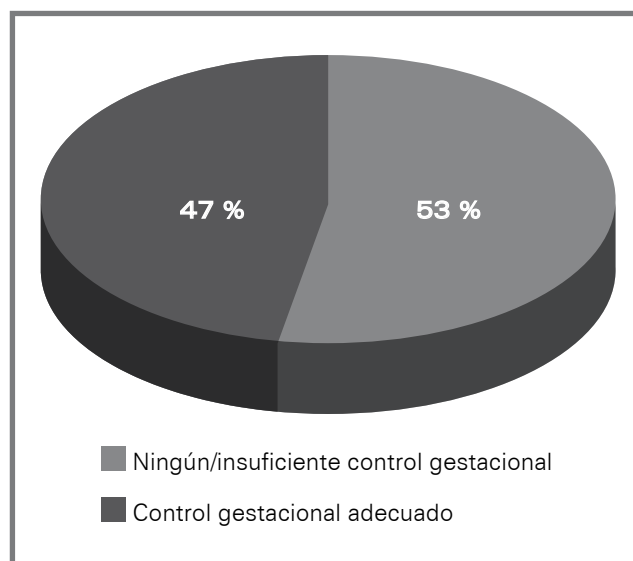
Dentro del grupo de mujeres con SG, la edad promedio fue de 27 años (Intervalo 18-42). Procedentes de Argentina el 87.5 %, Bolivia 5.5 %, Paraguay 4 %, sin datos 3 %. En cuanto al grado de escolaridad presentaron: secundario incompleto 36 %, primario completo 22 %, primario incompleto 18 %, secundario completo 10 %, terciario completo 3 %, analfabeta 1 %, sin datos 10 %.

Al evaluar los controles gestacionales según definición de la OMS, se evidenció que un 53 % (38/72) de las embarazadas tuvieron ninguno/insuficientes controles. (Gráfica 1)

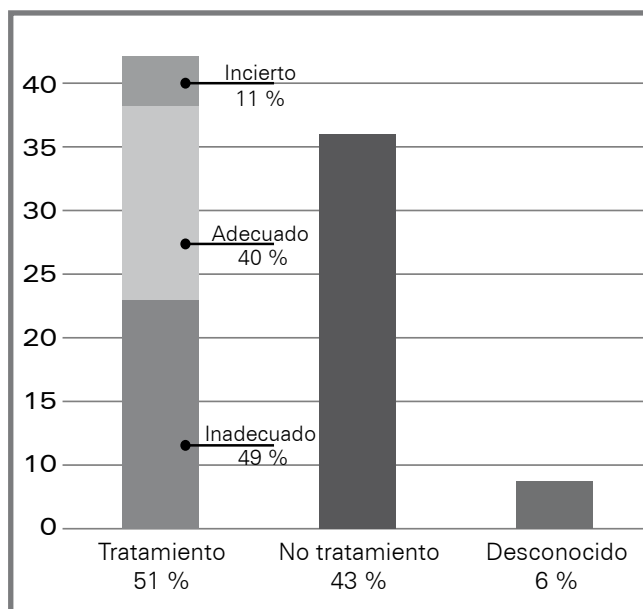
El 4 % (3/72) de las mujeres embarazadas presentaron lesiones cutáneas compatibles con secundarismo sífilítico. El resto de ellas fueron asintomáticas (sífilis latente).

Recibieron tratamiento durante el embarazo 51 % (37/72), siendo considerado como inadecuado 49 % (18/37), adecuado en 40 % (15/37) e incierto 11 % (4/37). No recibieron tratamiento 43 % y desconocen el dato 6 % de los casos. (Gráfica 2)

Gráfica 1
Distribución de pacientes con SG según controles de embarazo (n=72)



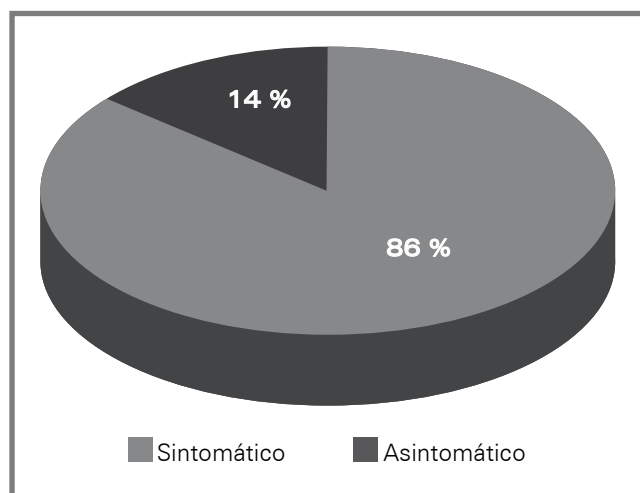
Gráfica 2
Distribución de pacientes con SG según controles de embarazo (n=72)



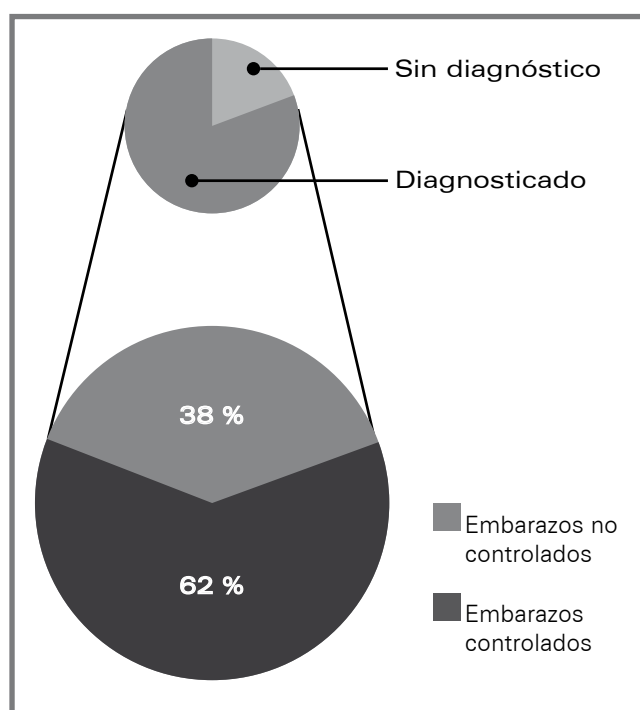
En cuanto a las serologías paternas para sífilis, el 90.3 % de las puérperas desconocían si fue realizada, mientras que refirieron ser negativa en el 8.3 % y positiva en 1.4 %. En cuanto al tratamiento para la pareja, las mismas conocían que había sido indicada al 16.7 % (12/72), siendo adecuadamente realizado en un 75 % (9/12). El 68 % de las puérperas desconocían si su pareja había recibido tratamiento médico específico, y el 15.3 % restante refirió que no lo habían recibido.

Se estudiaron 72 RN y se diagnosticó SC en el 76 % (55/72) con una incidencia de 7.6 casos/1000 nacimientos. De los recién nacidos con diagnóstico de SC, presentaron síntomas o signos compatibles el 14 % (8/55) y fueron asintomáticos 86 % (47/55). (Gráfico 3)

Gráfica 3
Distribución de RN con SC según síntomas (n=55)



Gráfica 4
Distribución de pacientes según controles de embarazo y diagnóstico de SG



Dentro del grupo de los casos diagnosticados de SC (n = 55), el 62 % (34/55) fue producto de embarazos no controlados. Del resto, 38 % (21/55), que fueron hijos de madres

con controles adecuados, 19 % (4/21) llegó sin diagnóstico al momento del parto y 81 % (17/21) tuvo diagnóstico de SG en algún momento del embarazo. (Gráfico 4)

En este último grupo, cuyas madres tuvieron control médico y fueron diagnosticadas durante el mismo: 35 % de ellas no fueron tratadas, 18 % tuvieron un tratamiento incierto, y un 47 % presentó un tratamiento inadecuado.

El 86 % de los RN con SC no presentó síntomas/signos compatibles. En el 7.2 % se evidenció prematuridad (4/55), 5.45 % bajo peso para edad gestacional (3/55), 5.45 % compromiso de SNC (3/55), 3.6 % compromiso de piel y/o mucosas (2/55), 5.45 % compromiso de huesos largos (3/55), 3.6 % compromiso hematológico (2/55), y en un 3.6 % compromiso hepático (2/55).

Discusión

En la región de América Latina, la SC sigue siendo un problema importante que no parece recibir la atención suficiente por parte del sistema de salud.

En el presente estudio, llevado a cabo en un hospital polivalente de una de las ciudades más pobladas de Argentina, la prevalencia de SG fue similar a la descrita en los informes nacionales, pero menor a la observada en otros países de la región como Haití y Paraguay.⁷ La mayoría de los casos correspondió a mujeres jóvenes, argentinas y con altos índices de escolaridad incompleta.

Dentro de la población estudiada, el porcentaje de embarazos controlados distó considerablemente del 95 % esperado por la OPS. Se observó un importante porcentaje de embarazadas que sí tuvieron contacto con el sistema de salud, con diagnóstico de sífilis realizado durante el mismo, pero que, aun así, no fueron tratadas o recibieron tratamiento inadecuado. No es posible analizar los factores que determinaron dicho resultado por la metodología del trabajo basado en revisión de registros clínicos.

Del mismo modo, resultó alarmante la incidencia de SC, que fue en el estudio notablemente mayor a las estadísticas nacionales, probablemente relacionado a la necesidad de tratar a muchos de los hijos de madres con serología positiva, debido a los deficientes controles gestacionales o ausencia de ellos según los resultados expuestos.

La aparición de casos de SC, independientemente de su incidencia, pone de manifiesto deficiencias de orden tanto estructural como técnico en los servicios de salud dirigidos a los controles de embarazo.

Con respecto a los casos diagnosticados en nuestra serie, el número de RN asintomáticos fue levemente mayor al descrito en la literatura.

Una limitación del estudio fue no incluir a mujeres cuyos embarazos finalizaron en abortos ni las posibles causas de los mismos, pudiendo ser un factor modificante de los resultados obtenidos, que podría aumentar la incidencia de SC. Se aclara además que en la institución donde fue realizado el trabajo, no se llevan a cabo pruebas específicas para TP en materiales de cordón umbilical, lesiones y/o necropsia, como práctica rutinaria.

Al igual que otras enfermedades de transmisión sexual, las medidas para prevenir la sífilis consisten en la educación, la promoción de métodos de barrera, la accesibilidad

a centros de salud y la posibilidad de realizar un diagnóstico y tratamiento adecuados que incluya al paciente y su pareja.

En lo que respecta a las embarazadas, durante la consulta prenatal, es indispensable poner énfasis en la prevención de la SG, por medio de estudios regulares de detección y del tratamiento oportuno. Resulta esencial atraer la atención de los formuladores de políticas de salud, gestores de programas, profesionales de la salud y de la sociedad en general hacia la gravedad del problema sanitario que representa. El objetivo de eliminarla sólo puede lograrse con voluntad política, iniciativas interprogramáticas y la participación de toda la comunidad.

La sífilis gestacional y congénita continúa siendo un problema vigente en nuestro medio a pesar de las disposicio-

nes sanitarias existentes, tendientes a disminuir su incidencia y de contar actualmente con las herramientas diagnósticas y terapéuticas para lograr este objetivo.

De acuerdo con lo observado en nuestra población, y teniendo en cuenta el abandono escolar frecuente, sugerimos que los programas de educación sobre controles de embarazo y prevención de enfermedades de transmisión sexual, sean incluidos en la formación escolar temprana como una estrategia más para disminuir la transmisión vertical de estas patologías. Además, creemos necesario optimizar el manejo de esta patología por parte del equipo de salud, ya que, sólo logrando un correcto abordaje de la sífilis en las gestantes, será posible disminuir la incidencia real de la sífilis congénita.

Referencias

1. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª edición. España; Elsevier, 2016: 3036-3045.
2. Wolff T, Shelton E, Sessions C, Miller T. "Screening for syphilis infection in pregnant women: Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement". *Ann Intern Med* 2009; 150 (10): 710-716.
3. De la Calle M, Cruceyra M, de Haro M, Magdaleno F, Montero MD, Aracil J *et al*. "Sífilis y embarazo: estudio de 94 casos". *Med Clin (Barc)* 2013; 141(4):141-144.
4. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Congenital syphilis. United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 757.
5. De Santis M, de Luca C, Mappa I, Spagnuolo T, Licameli A, Straface G *et al*. "Syphilis infection during pregnancy: Fetal risks and clinical management". *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012; 430585.
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 (9): 684-691.
7. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Update: Elimination of Mother to Child Transmission of HIV and Syphilis in the Americas. Washington, DC. 2014.
8. Valderrama J, Zacarias F, Mazin R. "Maternal syphilis and congenital syphilis in Latin America: big problem, simple solution". *Rev Panam Salud Pública* 2004; 16(3): 211-217.
9. Dirección de Sida y ETS. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín sobre el VIH-SIDA e ITS en la Argentina. Argentina, 2013; XVI: 30.
10. Villar J, Bergsjö P. WHO Antenatal Care Randomized Trial: Manual for the Implementation of the New Model. World Health Organization 2002.
11. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *Infectología Pediátrica Avanzada*. 1ª Edición. España; Panamericana, 2014: 204-223.

Cervantes Mendoza, Antonio de Jesús*
Ojeda Tovar, Juan**
Perales Martínez, Diana Eugenia***

“Neumonía por *Cladosporium* spp en paciente inmunocomprometido. Reporte de caso y revisión de la literatura”

“*Cladosporium* spp pneumonia in an immunocompromised patient. Case report and literature review”

Fecha de aceptación: septiembre 2016

Resumen

Cladosporium spp es un hongo dematiáceo, saprófito, cosmopolita y oportunista; causal de micosis cutáneas, de vías aéreas inferiores, sistema nervioso central y senos paranasales en pacientes inmunocomprometidos. Existen escasos reportes en la literatura médica mundial respecto a este patógeno. Comunicamos el caso de una paciente joven con neoplasia linfóide bajo tratamiento con esquema de quimioterapia, quien desarrolló un proceso infeccioso pulmonar de presentación atípica, concluyendo diagnóstico de infección fúngica invasiva e identificación de *Cladosporium* spp como agente causal de su padecimiento en un hospital de tercer nivel de atención.

Palabras clave: *Cladosporium* spp, neumonía, infección fúngica invasiva.

Abstract

Cladosporium spp is a dematiaceous mold, saprophyte, cosmopolitan and opportunistic agent causes cutaneous mycoses, lower airway infections, central nervous system and sinuses infections in immunocompromised patients. There are a few cases reported in the global medical literature regarding this pathogen. We report the case in a young woman under treatment with chemotherapy for lymphoid neoplasm which manifested an atypical pneumonia presentation concluding diagnosis invasive fungal infection with *Cladosporium* spp identified as etiologic agent in a third attention level hospital in Mexico.

Keywords: *Cladosporium* spp, pneumonia, invasive fungal infection.

Introducción

Las feohifomicosis son infecciones causadas por hongos dematiáceos, los cuáles reciben este nombre por presentar pigmentos de melanina en sus paredes celulares, éstas pueden clasificarse en: local (superficial y profunda), alérgica, pulmonar e invasiva.¹

Cladosporium spp es un hongo saprófito, potencialmente alergénico, oportunista y de distribución mundial, causal de micosis cutáneas, infecciones de vías aéreas inferiores, sistema nervioso central y senos paranasales en huéspedes inmunocomprometidos. La primoinfección se produce mediante inhalación de esporas o inoculación directa en traumatismos cutáneos.²

A pesar de que los agentes fúngicos son los patógenos con mayor distribución ambiental, agentes cosmopolitas, la probabilidad de generar enfermedades infecciosas es baja, en un estudio realizado en un Centro de Atención

Oncológica en Estados Unidos se encontró una tasa de feohifomicosis de aproximadamente tres casos por cada 100,000 días de estancia hospitalaria, siendo los pacientes con un estado de inmunosupresión más profunda los principalmente afectados. Los episodios de neutropenia y linfopenia prolongada se evidenciaron en más del 50 % de los pacientes previo a manifestar el proceso infeccioso; entre los principales factores de riesgo se encuentran las neoplasias hematológicas, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y el tratamiento inmunosupresor.¹⁻³

Sandoval-Denis y cols. analizaron 92 muestras clínicas utilizando métodos de identificación fenotípica y molecular (análisis de secuencia de las regiones ITS y D1/D2), encontrando que las especies más frecuentes fueron *Cladosporium halotolerans* (15 %), *C. tenuissimum* (10 %), *C. subuliforme* (6 %); sin embargo, el 40 % de los aislamientos

* Servicio de Medicina Interna, residente.

** Servicio de Onco-Hematología

*** Departamento de Servicios Clínicos

Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB).

Correspondencia: Dr. Antonio de Jesús Cervantes Mendoza

Blvd. Milenio 130, San Carlos La Roncha, CP 37660, León, Guanajuato, México.

Teléfono: 477 3930366

Dirección electrónica: cema_1404@hotmail.com

tos correspondían a especies no identificadas. Los sitios más frecuentes de aislamiento fueron la vía aérea (55 %), piel (28 %) y tejidos profundos en un 15 %. El diagnóstico se basa en la identificación mediante sus características de crecimiento en medios de cultivo, así como sus características morfológicas en microscopía directa.²

Caso clínico

Paciente femenino de 21 años de edad, con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin variedad clásica, estadio clínico IIIA, en quimioterapia con esquema AVBD. Último ciclo administrado 3 semanas antes a su ingreso a hospitalización, refiriendo padecimiento de dos semanas de evolución caracterizado por tos seca, disnea, diaforesis y fiebre intermitente, al examen físico polipneica, sin hipoxemia, con estertores crepitantes bilaterales diseminados a ambos hemitórax. Como parte de sus estudios paraclínicos, se reportó biometría hemática con recuento leucocitario de 6,230 cel/mm³ con diferencial normal, Proteína C reactiva 166 mg/l y procalcitonina de 0.3 ng/ml. El estudio tomográfico de tórax demostró infiltrado intersticial y alveolar de focos múltiples, con áreas de vidrio deslustrado en parches (fig. 1); en búsqueda de agentes infecciosos se le realizó PCR-MTB GeneXpert, antígeno galactomanano y cultivos convencionales para patógenos bacterianos, todos reportados con resultados negativos. Se inició tratamiento antibiótico empírico con piperacilina/tazobactam, así como trimetoprim/sulfametoxazol, la paciente continuó con síntomas respiratorios caracterizados por disnea, tos seca y fiebre sin mejoría clínica evidente, por lo que se realizó broncoscopia diagnóstica identificando, en lavado bronquiolo-alveolar, crecimiento inicial de agente fúngico a los 6 días de incubación; en placas de agar Sabouraud a temperatura de 24 °C de características tanto macroscópicas, (fig. 2) como microscópicas, (fig. 3) compatibles con *Cladosporium* spp.

Figura 1

TAC de tórax ventana pulmonar corte coronal. Llenado alveolar parcial con distribución en parches dispersos, incremento del intersticio con patrón en vidrio deslustrado confluyente de distribución periférica

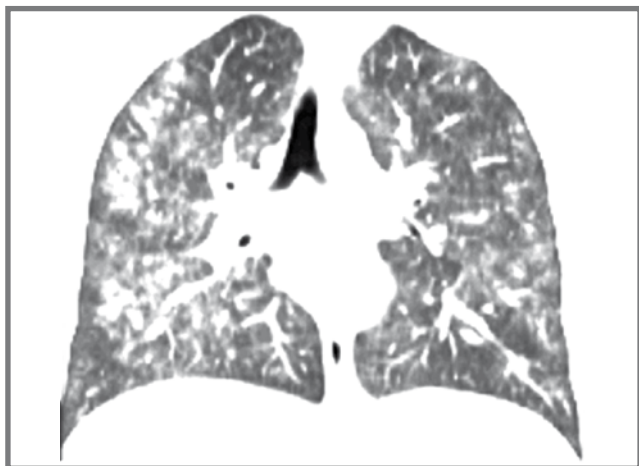


Figura 2

Cultivo en agar Sabouraud en placa, reverso, colonias verde olivo, pliegues radiales, bordes blanquecinos, regulares y delimitados

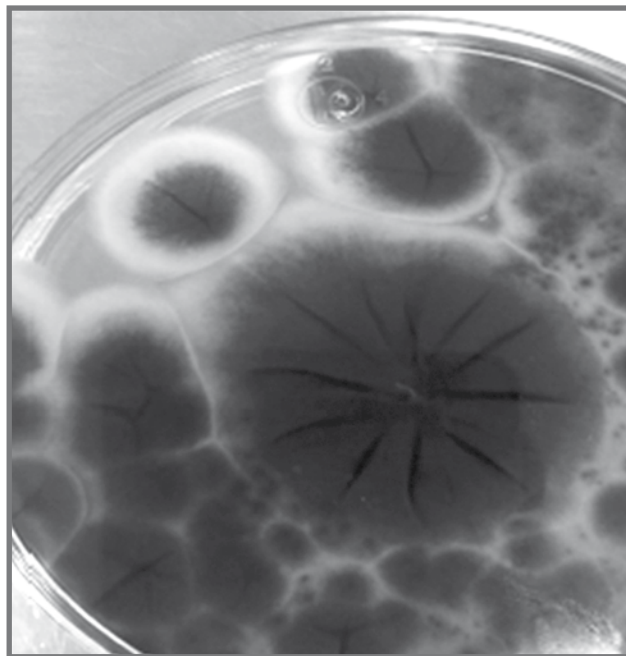
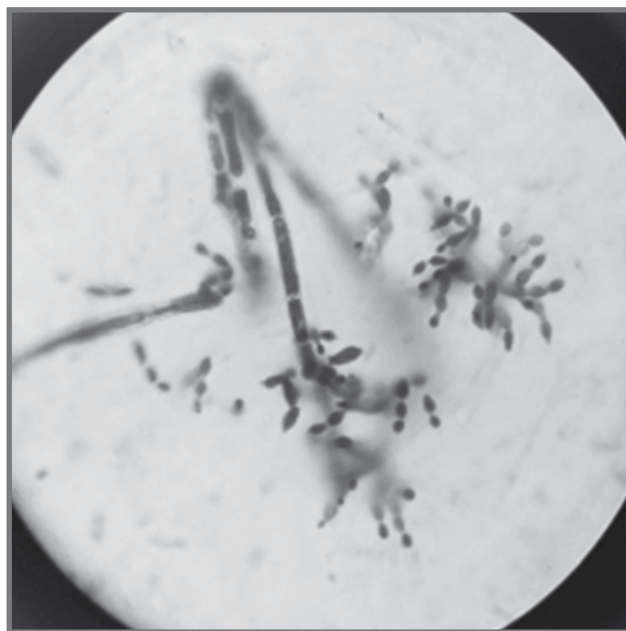


Figura 3

Microscopía de luz con tinción de azul lactofenol 40X. Hifas septadas, ramificadas, hialinas, imágenes de escudos e hilas negras. Sostiene cadenas de conidios unicelulares elipsoides.



La paciente recibió tratamiento con anfotericina B complejo fosfolipídico a dosis 5 mg/kg/día durante 2 semanas, seguido de itraconazol a dosis 400 mg/día por 4

semanas más; el control de TAC de tórax mostró resolución completa de lesiones pulmonares; por lo que se dio por terminado el tratamiento antifúngico. La paciente concluyó tratamiento de quimioterapia sin complicaciones hasta la actualidad, libre de procesos infecciosos oportunistas y en remisión completa de la enfermedad hematológica.

Discusión

Los hongos dematiáceos también muestran capacidad de invasión a órganos y tejidos en pacientes inmunocomprometidos, aunque siguen siendo etiologías relativamente infrecuentes en comparación a la candidiasis invasiva, las hialohifomicosis y zigomicosis.

El reporte de infecciones por hongos dematiáceos en Latinoamérica es sumamente infrecuente, los reportes individuales de casos que existían hasta 2012 suman únicamente 4, y ninguno de ellos fue asociado a *Cladosporium* spp.⁴

Es necesario contemplar a *Cladosporium* spp como potencial agente etiológico en los pacientes con neumonía fúngica, ya que se presenta a nivel pulmonar en más del 50 % de los casos. Sin embargo, su identificación representa un reto diagnóstico aun en la medicina actual, dado que existen escasos reportes y la bibliografía a este respecto es escasa, esto sin mencionar que las técnicas de identificación mole-

cular están disponibles en muy pocos centros hospitalarios, por lo que en la actualidad se sigue utilizando la caracterización morfológica.

Macroscópicamente es un hongo de crecimiento lento, con colonias de color violáceo, café oscuro o en algunas ocasiones suelen ser verdosas, tienen una apariencia polvosa, esto debido a la producción abundante de conidias. El reverso es de color olivo negruzco. Al microscopio se pueden observar conidias en cadenas ramificadas, suaves, con una a cuatro células, pueden observarse también conidias en forma de escudo e hila negra lo cual es distintivo de *Cladosporium* spp y lo diferencia de especies de *Cladophialophora* spp. La identificación molecular es suficiente para establecer diagnóstico de feohifomicosis y la caracterización morfológica puede ser confirmada mediante el análisis de secuencias de ITS y D1/D2.^{5,6}

La mortalidad asociada a este tipo de procesos infecciosos es muy variable y depende en gran medida del sitio de primoinfección; esto varía de un 5 % cuando está confinada a piel y tejidos blandos superficiales, o hasta superior al 50 % cuando existe invasión a sistema nervioso central o pulmón.

Su identificación implica un reto diagnóstico y terapéutico, ya que existen escasos reportes de casos y la bibliografía a este respecto es escasa, considerando además sus limitadas opciones de tratamiento antifúngico a: anfotericina B, posaconazol, itraconazol y voriconazol.^{3,4}

Referencias

1. Sladekova M, Poczova M, Gaspar M et al. First case of systemic phaehyphomycosis due *Cladophialophora bantiana* in Slovakia. *JMM Case Reports*. 2014; 1-4.
2. Sandoval Denis M, Sutton DA, Martín A. *Cladosporium* species recovered from clinical samples in the United States. *J Clin Microbiol*. 2015; 53; 2990-3000.
3. Bensch K, Groenewald JZ, Braun U et al. Common but different: the expanding realm of *Cladosporium*. *Studies in Mycology*. 2015; 82. 23-74.
4. Ben-Ami R, Lewis RE, Raad II et al. Phaehyphomycosis in a tertiary care cancer center. *Clin Infect Dis*. 48. 1033-1041.
5. Nucci M; Queiroz F; Tobón AM et al. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(5): 561-570.
6. Singh N; Chang F, Gayoski T; Marino I. Infections due dematiaceous fungi in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 369-374.

Becerra Victorio, Gerardo*
Alvarado Rodríguez, Alejandra**
Charles Niño, Claudia**
Plascencia Hernández, Arturo***
De Armas, Yaxsier****
Incháustegui, José Luis *
Hernández Cañaveral, Iván Isidro**

Equinocandinas: una opción en el tratamiento antimicótico sistémico

Echinocandins: a choice of antifungal therapy in systemic infections

Fecha de aceptación: septiembre 2016

Resumen

Las infecciones micóticas sistémicas son un problema de salud pública debido a la severidad de las infecciones y dificultad de tratamiento. Los géneros más aislados de infecciones micóticas son *Candida* y *Aspergillus*.

Las equinocandinas son una alternativa de antimicóticos con alta eficacia *in vivo* y excelente tolerabilidad, actúan sobre la enzima B (1-3)-D-glucano sintasa, con resultados excelentes para candidiasis invasiva, este grupo de fármacos fueron autorizados en el año 2001 por la Food and Drug Administration (FDA) y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su uso en pacientes pediátricos. En pacientes con infecciones severas agudas por hongos se debería considerar como una terapia inicial primaria.

Palabras clave: equinocandinas, micosis sistémicas, *Candida sp*, *Aspergillus sp*.

Abstract

Systemic Fungal infections are a public health problem due to the severity of fungal infections and difficulty of treatment. *Candida* and *Aspergillus* are the genus most isolated in fungal infections.

The echinocandins are a new group of antifungal agents with high efficacy "in vivo" with excellent tolerability, act on the enzyme B (1-3)-D - glucan synthase with excellent results for invasive candidiasis. This group of drugs were licensed in 2001 by the FDA and by the European Medicines Agency (EMA) for use in pediatrics patients. In acute fungal diseases should be considered as initial primary therapy.

Keywords: Echinocandins, Systemic Mycoses, *Candida sp*, *Aspergillus sp*.

Introducción

Los géneros *Candida* y *Aspergillus* son los hongos más aislados en infecciones de origen comunitario, infecciones nosocomiales e infecciones oportunistas.^{1,2} La severidad de la micosis está en función de diversos factores; entre ellos la interacción del hospedero-parásito, el sistema inmune del individuo y la capacidad del microorganismo de generar resistencia a antimicóticos,^{3,4} siendo este último uno de los factores que ha adquirido gran importancia en la actualidad debido al uso desmesurado de antimicrobianos y a la pocas opciones de tratamiento.⁴ De manera cotidiana se usan tres grupos de antimicóticos: azoles, análogos de nucleótidos y polienos, obteniéndose falla terapéutica con los dos prime-

ros grupos y elevada nefrotoxicidad con el último.⁵⁻⁷

Las equinocandinas son, por lo tanto, una alternativa muy útil en los procesos infecciosos micóticos severos, entre ellas, la anidulafungina, micafungina y caspofungina ya han sido aprobadas por la FDA, de las cuales, la última se encuentra ya disponible en Latinoamérica⁸ y es la única equinocandina aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su uso en pacientes pediátricos.⁹

Diversos estudios experimentales han demostrado la eficacia de las equinocandinas frente a diversas cepas de hongos, corroborado con ensayos clínicos publicados, el propósito de esta revisión es comparar las características fi-

* Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chiapas.

** Departamento de Microbiología y Patología, CUCS, Universidad de Guadalajara.

*** Servicio de Infectología Pediátrica. Hospital Civil de Guadalajara, Universidad de Guadalajara.

**** Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri. Cuba.

Correspondencia: Iván Isidro Hernández Cañaveral.

Sierra Mojada 950. Col Independencia. Guadalajara Jalisco, México. CP 44340.

Tel (52)3310585200
ext. 3656.

Dirección electrónica: ivanhzc21@yahoo.com.mx

sicoquímicas, mecanismo de acción, farmacocinética, seguridad y efectos adversos de este grupo de antimicóticos.¹⁰⁻¹² Las equinocandinas tienen algunas ventajas sobre los azoles, tanto en aspectos de farmacodinámica (rápida actividad fungicida, anti-biofilm) como farmacocinética (baja variabilidad interindividual, bajo potencial de interacción con otros fármacos).¹³

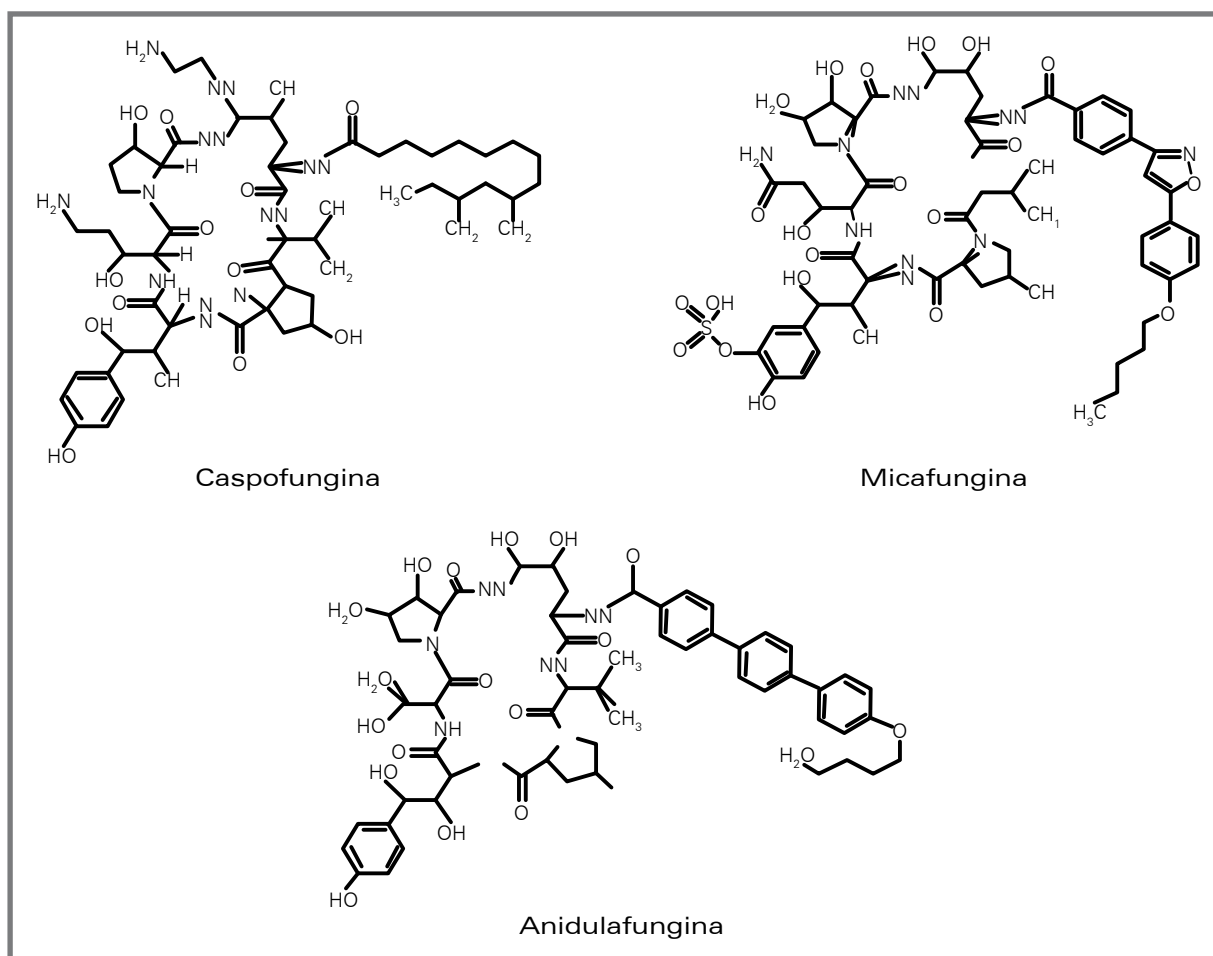
Origen y estructura química

Las equinocandinas fueron descubiertas en 1974 denominadas pneumocandinas debido a su actividad frente a cepas del género *Pneumocystis*,¹⁴ siendo la anidulafungina (LY303366) la primera molécula lipopeptídica sintetizada a partir de un compuesto obtenido en la fermentación de *Aspergillus nidulans*¹⁵ y a su vez precursora de Caspofungina (MK991) y Micafungina (FK463).¹⁶

Las moléculas que están actualmente en uso son lipoproteínas cíclicas anfifílicas con un peso de alrededor de

1,200 Dalton y una cadena lateral aminoacil-lipídica (figura 1).¹⁷ La caspofungina tiene un ácido graso como cadena lateral, por lo que es libremente soluble en agua y ligeramente soluble en etanol.¹⁸ Su presentación habitual es liofilizada para administración intravenosa como acetato de caspofungina y no se recomienda administrar en solución con otros fármacos intravenosos, está disponible en presentación de 50 mg y 70 mg.¹⁸ La micafungina presenta un complejo aromático 3,5-difenilisoaxazol sustituido, es soluble en agua pero no en etanol, disponible en el mercado como liofilizado en presentación de 50 mg y no se recomienda administrar con otros fármacos ya que precipita en solución; una vez reconstituida la solución debe protegerse de la luz antes de guardarse.¹⁹ La anidulafungina tiene una cadena alcoxitrifénilo, es insoluble en agua y ligeramente soluble en etanol, se disuelve en 20 % v/v de etanol y agua o se puede cambiar el agua por solución salina al 0.9 % o en dextrosa 5 %; la solución debe guardarse a temperatura ambiente, está disponible en viales con 50 mg de liofilizado. Una vez reconstituidas todas las equinocandinas, deben administrarse dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución.¹⁹

Figura 1
Estructura química de las equinocandinas



Estructura química de las tres principales equinocandinas que actualmente están en el mercado mundial. La principal diferencia en las tres moléculas radica en la cadena lateral, la cual tiene ácido graso para caspofungina, un complejo aromático de 3,5 difenilisoaxazol sustituido para micafungina y una cadena poliaromática para anidulafungina.²³

Farmacocinética

Absorción y distribución

Las equinocandinas están disponibles en presentación parenteral debido a que solo el 10 % pasa las membranas por vía oral. La caspofungina tiene una fase α es seguida de una larga fase β de 6 a 48 horas después de su administración, tiene una concentración máxima en plasma de 12 $\mu\text{g/ml}$ y el 96 % de caspofungina se une a las proteínas plasmáticas.²⁰

Para el caso de la micafungina la concentración máxima en plasma es de 10.9 $\mu\text{g/ml}$ y el 84 % se une a proteínas plasmáticas.^{21,22} La anidulafungina tiene una concentración máxima de 7.1 $\mu\text{g/ml}$ y una unión de proteínas del 84 %. Todas las equinocandinas tienen una cinética lineal luego de la administración endovenosa (cuadro 1).²³

Cuadro 1. Farmacocinética de las equinocandinas

	Dosis mg	C _{máx} $\mu\text{g/ml}$	AUC _{0-24h} mg*h/l	t _{1/2} h	CL ml/min/Kg	Vd litros
Caspofungina	70	12	93.5	10	0.15	9.5
Micafungina	75	7.1	59.9	13	0.16	14
Anidulafungina	200	7.5	104.5	25.6	25.6	33.4

Metabolismo y excreción

El metabolismo de la caspofungina es por N- acetilación y degradación, algunos grupos funcionales como los péptidos de caspofungina son metabolizados por hidrólisis; los metabolitos resultantes no tienen actividad antimicótica y se aíslan en la orina, estos son denominados M1, M2, y M3. La excreción de caspofungina es lenta y solo el 2 % de caspofungina es excretada sin metabolizar.^{24,25}

En el caso de micafungina sólo se generan los metabolitos M1 y M2, estos son producidos por la arilsulfatasa y por la catecol-O-metiltransferasa, respectivamente.^{21,22}

La degradación de anidulafungina empieza por una vía no enzimática lenta, posteriormente es degradada por peptidasas no específicas y el 10 % es excretado sin metabolizar.²³

Mecanismo de acción

La molécula diana de las equinocandinas es la subunidad catalítica enzima β (1,3)-D-glucano sintasa, inhibiéndola de manera no competitiva.²⁶ La β -(1,3)-D-glucano sintasa es la encargada de polimerizar moléculas de UDP Glucosa para generar moléculas de β -(1,3)- D-glucano, molécula esencial para la síntesis y reparación de la pared celular; la pared celular del hongo está formada por β -(1,4)- D-glucano, β -(1,3)-D-glucano, β -(1,6)- D-glucano, quitina galactomanano alfa glucanos y glicoproteínas (figuras 2 y 3).²³ Las equinocandinas al inhibir la β (1-3)-D-glucano sintasa genera una pared celular defectuosa y la levadura muere.^{26,27}

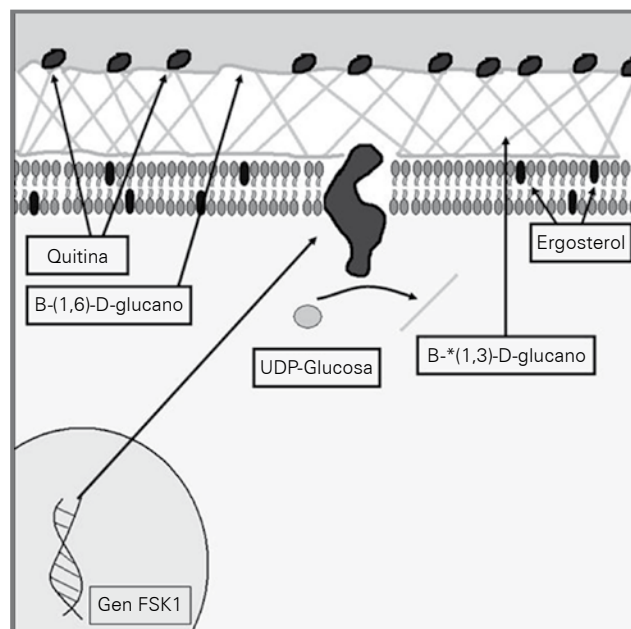
La enzima β -(1,3)- D -glucano sintasa es codificada por el gen FSK1 y FSK2, el gen FSK1 se encuentra solo en los géneros *Candida* sp, *Cryptococcus* sp y *Aspergillus* sp, sin embargo, en el género *Cryptococcus*, existe una variación en la secuencia de este gen, por lo que las equinocandinas no actúan sobre este género.²⁷

Espectro microbiológico

La actividad *in vitro* de los antimicrobianos está definida como CMI (Concentración Mínima Inhibitoria), concentración a la cual no hay crecimiento microbiano en el medio de cultivo, aunque algunos autores recomiendan CME

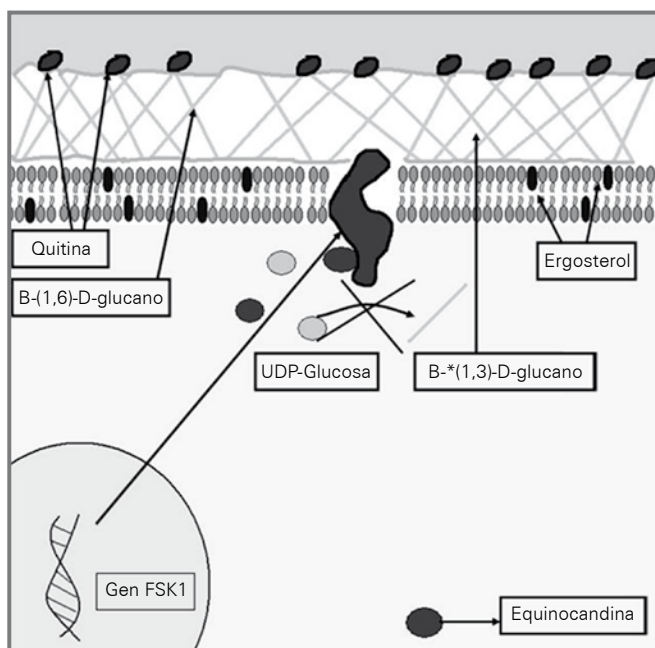
(Concentración Mínima Efectiva), sobre todo para hongos filamentosos, argumentando que es la concentración a la cual los hongos tienen crecimiento aberrante y pérdida de algunas características de su especie,²⁸ las equinocandinas tienen un efecto antimicrobiano frente a cepas del género *Candida*, *Aspergillus* y *Pneumocystis*.^{29,30} Tienen una actividad baja contra *Paecilomyces variotii*, *Blastomyces dermatitidis*, el género *Scedosporium*, *Coccidioides immitis* y el género *Histoplasma*. Tienen actividad nula frente a *Cryptococcus neoformans*, *Zigomicetes* y *Fusarium* spp.³¹

Figura 2



Representación del mecanismo de acción de las equinocandinas. La equinocandina interacciona como inhibidor no competitivo uniéndose a la enzima β -(1,3) -D-glucano sintasa. Impidiendo la polimerización de la UDP- glucosa y como consecuencia no se sintetiza la β -(1,3) -D-glucano, generando una pared celular defectuosa.

Figura 3



Aplicación clínica

Las equinocandinas están recomendadas para candidiasis sistémica en pacientes neutropénicos y no neutropénicos. Se elige a las equinocandinas cuando el patógeno aislado es *C. glabrata*; aunque se recomienda, en casos de infecciones por patógenos susceptibles a azoles, cambiar de equinocandina a fluconazol o voriconazol.^{32,33} La dosis de caspofungina en estos casos es de 70 mg el primer día y 50 mg los siguientes días hasta terminar el tratamiento; en el caso de la micafungina, se recomienda administrar 100 mg diarios y una dosis inicial de 200 mg seguida de 100 mg diarios para anidulafungina.³²

En candidiasis diseminada crónica se recomienda la administración de una equinocandina en combinación con fluconazol durante varias semanas como alternativa a anfotericina B, también está recomendada como alternativa en candidiasis osteoarticular y artritis séptica.^{32,34}

En pacientes con neutropenia febril o neonatal, se recomienda usar micafungina^{35,36} con cautela, sólo en casos en que se encuentre resistencia o toxicidad a fluconazol o anfotericina B. En pacientes pediátricos se recomienda administrar caspofungina con base en la superficie corporal en lugar de en el peso.^{37,38}

La anidulafungina presenta un volumen de distribución mayor, una semivida de eliminación más elevada y, además degradación espontánea, que evita su implicación en interacciones con otros fármacos y hace posible su uso sin ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.³⁹ Su uso está contraindicado en pacientes menores de 18 años.⁹

Resistencia

La resistencia a equinocandinas es muy infrecuente, sin embargo, se han reportado cepas mutantes de *C. albicans* con sustitución de tres aminoácidos en una región definida como "hot-spot" HS1 Y HS2, la cual corresponde a la subunidad Fks1 y a la familia Fsk, las cuales representan resistencia cruzada a anidulafungina y micafungina.⁴⁰

Efectos adversos

En general, estos medicamentos son bien tolerados. Los efectos adversos más comunes son diarrea, elevación de las enzimas hepáticas y reacciones en el sitio de infusión.⁹ En un estudio realizado en corazones de rata se demostró que concentraciones medias de anidulafungina (10-80 µg/ml) y caspofungina (6-48 µg/ml) se asociaron con reducciones estadísticamente significativas en la contractilidad del ventrículo izquierdo, estas concentraciones pueden ser alcanzables en los seres humanos después de la administración periférica.⁴¹

Conclusión

En la última década las micosis oportunistas, en particular las del género *Candida* ha adquirido mucha importancia ya que abarcan desde infecciones locales hasta infecciones invasivas que ponen en riesgo la vida del paciente. El uso indiscriminado de antimicóticos, mal apego al tratamiento, mala administración, ha ido generando resistencia en los antimicóticos convencionales. Las infecciones fúngicas severas han ido en aumento por factores como inmunosupresión inducida por trasplantes o tratamientos de enfermedades autoinmunes, así como en pacientes con VIH, lo cual ha establecido la necesidad de alternativas terapéuticas en estas infecciones. Las equinocandinas han emergido como importantes agentes terapéuticos para candidiasis invasiva. En pacientes con enfermedades agudas severas por hongos, se debe considerar como una terapia inicial primaria.

Referencias

1. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59: 401-406.
2. Silva V, Díaz MC, Febré N; Chilean Invasive Fungal Infections Group. Invasive fungal infections in Chile: a multicenter study of fungal prevalence and susceptibility during a 1-year period. *Med Mycol* 2004; 42: 333-339.
3. Scott G. Filler*, Donald C. Sheppard. Fungal Invasion of Normally Non-Phagocytic Host Cell. *PLoS Pathogens* 2006; 12: 1099-1105.
4. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, Hernández-Hernández F, López-Martínez R. Antifungal resistance: an emerging problem in Mexico. *Gac Med Mex* 2008; 144: 23-26.
5. Linden P, Lee L, Walsh TJ. Retrospective analysis of the dosage of amphotericin B lipid complex for the treatment

- of invasive fungal infections. *Pharmacotherapy* 1999; 19:1261-1268.
6. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. In vitro survey of triazole cross-resistance among more than 700 clinical isolates of *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol* 2008; 46:2568-2572.
 7. Johnson E, Espinel-Ingroff A, Szekely A, Hockey H, Troke P. Activity of voriconazole, itraconazole, fluconazole and amphotericin B in vitro against 1763 yeasts from 472 patients in the voriconazole phase III clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32: 511-514.
 8. Thompson CA. New type of antifungal approved for invasive aspergillosis. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 558, 560.
 9. Ferrer R., Gómez A, Jarque I, Quindós G, Tejerina A. Estudio comparativo multidisciplinar de las equinocandinas, Anidulafungina, Caspofungina y Micafungina. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* 2013; 11: 146-159.
 10. Chandwani S, Wentworth C, Burke TA, Patterson TF. Utilization and dosage pattern of echinocandins for treatment of fungal infections in US hospital practice. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 385-393.
 11. Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1479-1492.
 12. Fisher BT, Zaoutis T. Caspofungin for the treatment of pediatric fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1099-1102.
 13. Pea F. Current pharmacological concepts for wise use of echinocandins in the treatment of *Candida* infections in septic ill patients. *Experts Reviews* 2013; 11: 989-997.
 14. Nyfeler R, Keller S. Metabolites of microorganisms, 143: echinocandin B, a novel polypeptide-antibiotic from *Aspergillus nidulans* var *echinulatus*—isolation and structural components. *Helv Chim Acta* 1974; 57: 2459-2477.
 15. Martín Mazuelos E, Rodríguez-Tudela J. Actividad in vitro de Anidulafungina. Comparación con la actividad de otras equinocandinas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2008; 26: 7-13.
 16. Denning DW. Echinocandins and pneumocandins – a new antifungal class with a novel mode of action. *J Antimicrob Chemother* 1997; (40): 611-614.
 17. Iwamoto T, Fujie A, Sakamoto K, Tsurumi Y, Shigematsu N, Yamashita M, Hashimoto S, et al. WF11899A, B and C, novel antifungal lipopeptides, I: taxonomy, fermentation, isolation and physico-chemical properties. *J Antibiot* (Tokyo) 1994; 47: 1084-1091.
 18. Hope WW, Shoham S, Walsh TJ. The pharmacology and clinical use of caspofungin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007; 3: 263-274.
 19. Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. *The echinocandins*. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 369-388.
 20. Nicholas A, Kartsonis, Jennifer Nielsen, Cameron M. Douglas. Caspofungin: the first in a new class of antifungal agents. *Drug Resist Updat*. 2003; 6: 197-218.
 21. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, van den Anker JN, Blumer JL, Kovanda L, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:1110-1115.
 22. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3317-3324.
 23. Benjamin DK Jr, Driscoll T, Seibel NL, Gonzalez CE, Roden MM, Kilaru R, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 632-638.
 24. Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacotherapy*. 2007; 27: 369-388.
 25. Balani et al. Metabolites of Caspofungin Acetate, a Potent Antifungal Agent, in Human Plasma and Urine. *Drug Metab Dispos* 2000; 28:1274-1278.
 26. Claudia Wagner et al. The Echinocandins: Comparison of Their Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Applications. *Pharmacology* 2006; 78: 161-177.
 27. Douglas CM: Fungal beta(1,3)- D -glucan synthesis. *Med Mycol* 2001; 39: 55-66.
 28. Kurtz MB, Heath IB, Marrinan J, Dreikorn S, Onishi J, Douglas C. Morphological effects of lipopeptides against *Aspergillus fumigatus* correlate with activities against (1,3)-beta- D -glucan synthase. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1480-1489.
 29. Sabol K. Anidulafungin in the treatment of invasive fungal infections. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 71-78.
 30. Ghannoum MA, Chen A, Buhari M, Chandra J, Mukherjee PK, Baxa D, Golembieski A, Vazquez JA. Differential in vitro activity of anidulafungin, caspofungin and micafungin against *Candida parapsilosis* isolates recovered from a burn unit. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15: 274-279.
 31. Denning W D. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2002; 362: 1142-1151.
 32. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update* by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2009; 48: 503-535
 33. Bal AM. The echinocandins: three useful choices OR three too many? *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:13-18.
 34. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-2482.
 35. Kobayashi R, Suzuki N, Yoshida M, Lizuka S, Sano H, Kudoh T. Efficacy and safety of micafungin for febrile neutropenia in pediatric patients with haematological malignancies: a multicentre prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: 276-279.
 36. Hope W, Castagnola E, Groll A, Roilides E, Akoya M, Arendrup Mc. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (Suppl 7): 38-52.
 37. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 484-489.
 38. Vanden Bussche HL, Van Loo DA. A clinical review of echinocandins in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 166-177.
 39. Azanza J, Montejo M. Farmacocinética y farmacodinamia. Interacciones y efectos secundarios. Comparación con otras equinocandinas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2008; 26: 14-20
 40. Cortés J, Russi J. Equinocandinas. *Rev Chil Infect* 2011; 28: 529-536
 41. Stover K, Farley J, Kyle P, Cleary J. Cardiac Toxicity of some Echinocandin antifungals. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13:5-14.

ÍNDICE enero-marzo 2016

5 | • Editorial

Solórzano Santos, F.

ARTÍCULOS ORIGINALES

6 | • ¿Puede la trombocitopenia distinguir sepsis en pacientes leucémicos con neutropenia y fiebre?

Reyna Figueroa, J. Castro Oteo, Paola G.
García Oropeza, A. Wakida Kuzunoki, G.
Galindo Delgado, P. Limón Rojas, Ana E.

13 | • Tratamiento empírico con betalactámicos versus quinolonas, en pacientes con infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, en Colombia

Méndez, Y.R. Urrutia, J.A.
Caicedo, E.Y. Guio, S.A.
Fernández, D.S. Prieto, A.C.

19 | • *Acinetobacter* spp: un patógeno amenazante en Unidades de Terapia Intensiva

Sánchez Rodríguez, R.
Flores Santos, A.
De Lira Torres, M.A.
Fragoso Morales, L.E.

ACTUALIDADES

23 | • La "epidemia" del virus del Ébola en el año 2014: una revisión de la literatura

Zuluaga Gómez, M.
Jaramillo, L.I.

CASO CLÍNICO

29 | • Tuberculosis de mama: reporte de caso

Andrade Galicia, A.
Aguilar García, C.R.
Bautista, E.

INDEX January-March 2016

5 | • From the editors

Solórzano Santos, F.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

6 | • Can thrombocytopenia distinguish sepsis in leukemic patients with neutropenic fever?

Reyna Figueroa, J. Castro Oteo, Paola G.
García Oropeza, A. Wakida Kuzunoki, G.
Galindo Delgado, P. Limón Rojas, Ana E.

13 | • Empiric therapy with beta-lactams versus quinolones in patients with urinary tract infection by blee, in Colombia

Méndez, Y.R. Urrutia, J.A.
Caicedo, E.Y. Guio, S.A.
Fernández, D.S. Prieto, A.C.

19 | • *Acinetobacter* spp: a threatening pathogen in Intensive Care Units

Sánchez Rodríguez, R.
Flores Santos, A.
De Lira Torres, M.A.
Fragoso Morales, L.E.

REVIEW ARTICLES

23 | • The "epidemic" of Ebola virus in 2014: a review of literature

Zuluaga Gómez, M.
Jaramillo, L.I.

CLINICAL CASE

29 | • Breast tuberculosis: case report

Andrade Galicia, A.
Aguilar García, C.R.
Bautista, E.

ÍNDICE abril-junio 2016

37 | • Editorial

Díaz Ramos R.D.

ARTÍCULOS ORIGINALES

39 | • Coinfección con virus de hepatitis B en pacientes infectados por VIH de la frontera sur de México

Trujillo Murillo, K.C. Chang Rueda, C.
Lugo Trampe, Á. Canseco Ávila, L.M.
Sánchez González, R.A. Domínguez A.S.

43 | • Características del flujo vaginal en infecciones cérvico-vaginales

Sánchez Hernández, J.A.
Rivera, A.
Meléndez García, I.
Cedillo, L.

47 | • Batas largas: un medio idóneo para generar infecciones nosocomiales

Zúñiga Carrasco, I.R.
Caro Lozano, J.

ACTUALIDADES

51 | • *Cryptococcus* cerebral y SIDA, reporte de un caso y revisión de la literatura

Ramírez Sandoval, M.L.P. Salcedo Romero, R.
Varela Ramírez, M.A. Hernández Gómez, V.
Colunga Guillén, J.G. Roldán Vences, A.

CASO CLÍNICO

54 | • Infección de piel y tejidos blandos por *Raoultella ornitholytica*. Reporte de caso

García Acosta, J.
Aguilar García, C.R.
Santos Espinosa, J.A.

37 | • From the editors

Díaz Ramos R.D.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

39 | • Hepatitis B virus co-infection in HIV-infected patients, of the southern border of Mexico

Trujillo Murillo, K.C. Chang Rueda, C.
Lugo Trampe, Á. Canseco Ávila, L.M.
Sánchez González, R.A. Domínguez A.S.

43 | • Features of vaginal discharge in cervico-vaginal infections

Sánchez Hernández, J.A.
Rivera, A.
Meléndez García, I.
Cedillo, L.

47 | • White coats: an ideal medium to generate nosocomial infections

Zúñiga Carrasco, I.R.
Caro Lozano, J.

REVIEW ARTICLES

51 | • *Cryptococcus* brain and AIDS, case report and review of literature

Ramírez Sandoval, M.L.P. Salcedo Romero, R.
Varela Ramírez, M.A. Hernández Gómez, V.
Colunga Guillén, J.G. Roldán Vences, A.

CLINICAL CASE

54 | • Skin and soft tissue infection by *Raoultella ornitholytica*: Case report

García Acosta, J.
Aguilar García, C.R.
Santos Espinosa, J.A.

ÍNDICE julio-septiembre 2016

- 61 | • Editorial
García Juárez, I.
- ARTÍCULOS ORIGINALES
- 62 | • Infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales de tercer nivel en un periodo de 3 años
García, H.
Centeno Navarrete, Y.A.
Peregrino Bejarano, L.
- 72 | • Evaluación de la escala de Cándida en pacientes pediátricos de una unidad de cuidados intensivos
Vázquez Rosales, J.G.
Patatuchi Nava, J.
Ibarra Sarlat, M.
García Sámano, V.M.
Miranda Novales M.G.
Solórzano Santos, F.
- 76 | • Colonización bacteriana de teléfonos móviles utilizados por personal de salud de un hospital pediátrico de tercer nivel
Camacho Ramírez, R.I.
Sánchez Zapata, Ma. H.
Guerrero Méndez, N.A.
Juárez Balbuena, N.
Ávalos Sánchez, E.
Martínez Castillo, Y.
Ávila Reyes, R.
- ACTUALIDADES
- 82 | • Monoterapia con Betalactámicos, en comparación con terapias estándar para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad
Márquez Díaz, F.
Haro Alcalde, F.A.
Shiguetomi Sifuentes, A.L.
Almanza Mireles, I.
Villafán Bernal, J.R.
- CASO CLÍNICO
- 89 | • Absceso de cuello por *Streptococcus pyogenes* como complicación de la varicela. Reporte de caso
Reyes Hernández, K.L.
Reyes Hernández, D.P.
Reyes Gómez, U.
Santamaría Arza, C.
Reyes Hernández, M.U.
Baltazar Hernández, F.
Quero Hernández, A.
García Ortiz, M.K.

INDEX July-September 2016

- 61 | • From the editors
García Juárez, I.
- ORIGINAL RESEARCH ARTICLES
- 62 | • Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit from an third level hospital over a 3 years period
García, H.
Centeno Navarrete, Y.A.
Peregrino Bejarano, L.
- 72 | • Evaluation of the "Candida Scale" in pediatric patients of an intensive care unit
Vázquez Rosales, J.G.
Patatuchi Nava, J.
Ibarra Sarlat, M.
García Sámano, V.M.
Miranda Novales M.G.
Solórzano Santos, F.
- 76 | • Bacterial colonization of mobile phones used by health personnel in a pediatric tertiary care hospital
Camacho Ramírez, R.I.
Sánchez Zapata, Ma. H.
Guerrero Méndez, N.A.
Juárez Balbuena, N.
Ávalos Sánchez, E.
Martínez Castillo, Y.
Ávila Reyes, R.
- REVIEW ARTICLES
- 82 | • Beta-lactam monotherapy compared with standard therapy for the treatment of community- acquired pneumonia
Márquez Díaz, F.
Haro Alcalde, F.A.
Shiguetomi Sifuentes, A.L.
Almanza Mireles, I.
Villafán Bernal, J.R.
- CLINICAL CASE
- 89 | • *Streptococcus pyogenes* neck abscess as a chickenpox complication. Case report
Reyes Hernández, K.L.
Reyes Hernández, D.P.
Reyes Gómez, U.
Santamaría Arza, C.
Reyes Hernández, M.U.
Baltazar Hernández, F.
Quero Hernández, A.
García Ortiz, M.K.

ÍNDICE octubre-diciembre 2016

- 101 | • Editorial
Labra Zamora, M.G.
- ARTÍCULOS ORIGINALES
- 102 | • Factores asociados a bacteremia por *Acinetobacter baumannii* en niños hospitalizados en un hospital de tercer nivel del noreste de México
Sánchez Sánchez, L.M.
López Reyes, J.L.
Sepúlveda Núñez, A.I.
García Campos, J.A.
- 108 | • Aspectos epidemiológicos en niños con meningitis, ingresados al Hospital Español de México: 10 años de experiencia (2004-2013)
Tietzsch Escalante, P.
Iglesias Leboireiro, J.
Bernárdez Zapata, I.
Martínez Casanova, R.
López Enríquez, C.
- 113 | • Sífilis gestacional y congénita: ¿hasta cuándo será un problema vigente?
Minguez, Á.
Nahuelan, A.
Visconti, L.
Spitale, N.
Bernardi, G.
Voza, M.
Fedullo, A.
Moya, A.
Maurizio, M.
- CASO CLÍNICO
- 118 | • "Neumonía por *Cladosporium* spp en paciente inmunocomprometido. Reporte de caso y revisión de la literatura"
Cervantes Mendoza, A.J.
Ojeda Tovar, J.
Perales Martínez, D.E.
- ACTUALIDADES
- 121 | • Equinocandinas: una opción en el tratamiento antimicótico sistémico
Becerra Victorio, G.
Alvarado Rodríguez, A.
Charles Niño, C.
Plascencia Hernández, A.
De Armas, Y.
Incháustegui, J.L.
Hernández Cañaveral, I.I.

INDEX October-December 2016

- 101 | • From the editors
Labra Zamora, M.G.
- ORIGINAL RESEARCH ARTICLES
- 102 | • *Acinetobacter baumannii* bacteremia, associated factors, in children hospitalized in a tertiary care hospital in the northeast of Mexico
Sánchez Sánchez, L.M.
López Reyes, J.L.
Sepúlveda Núñez, A.I.
García Campos, J.A.
- 108 | • Epidemiological aspects in children with meningitis, admitted to the Hospital Español de México: 10 years experience (2004-2013)
Tietzsch Escalante, P.
Iglesias Leboireiro, J.
Bernárdez Zapata, I.
Martínez Casanova, R.
López Enríquez, C.
- 113 | • Gestational and Congenital Syphilis: How Long Will Be an Ongoing Problem?
Minguez, Á.
Nahuelan, A.
Visconti, L.
Spitale, N.
Bernardi, G.
Voza, M.
Fedullo, A.
Moya, A.
Maurizio, M.
- CLINICAL CASE
- 118 | • "Cladosporium spp pneumonia in an immunocompromised patient. Case report and literature review"
Cervantes Mendoza, A.J.
Ojeda Tovar, J.
Perales Martínez, D.E.
- REVIEW ARTICLES
- 121 | • Echinocandins: a choice of antifungal therapy in systemic infections
Becerra Victorio, G.
Alvarado Rodríguez, A.
Charles Niño, C.
Plascencia Hernández, A.
De Armas, Y.
Incháustegui, J.L.
Hernández Cañaveral, I.I.

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.* Expresar brevemente el propósito del artículo. Resume 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