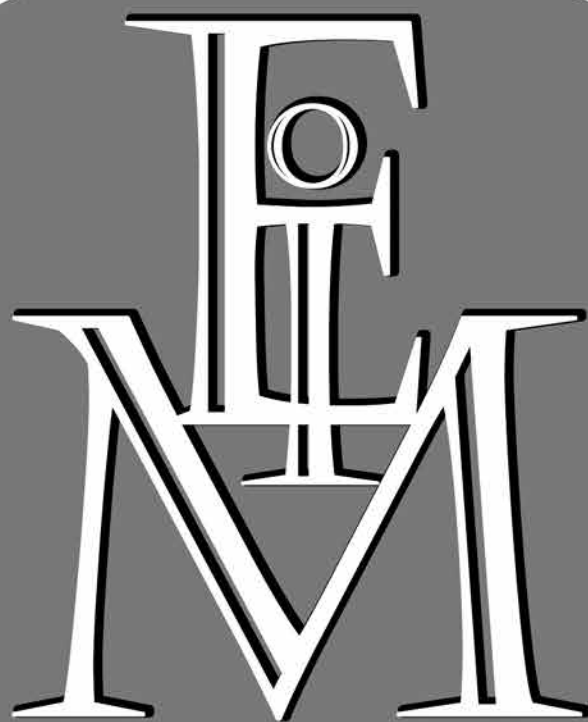




***Enfermedades Infecciosas
y Microbiología***

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



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

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

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

Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

vol. 35, núm. 4, octubre-diciembre 2015

Mesa Directiva 2014-2016

Dr. Sergio Lazo de la Vega
Presidente

Dra. Noris Pavia Ruz
Vicepresidente

Dra. Patricia Cornejo Juárez
Secretaria Académica

Dr. Luis Fernando Pérez González
Secretario General

Dr. José Donís Hernández
Tesorero

Vocales

Dr. Juan Carlos Tinoco
Microbiología

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez
Infecciones Nosocomiales

Dr. Luis Enrique Soto Ramírez
VIH

Dr. José Donís Hernández
Antibióticos

Comité Ejecutivo

Dr. José Sifuentes Osornio
Dr. Eduardo Rodríguez N.

Dr. Guillermo Ruiz-Palacios

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

Consejo Mexicano de Certificación en Infectología AC

Mesa Directiva 2012-2015

Dr. Fortino Solórzano Santos
Presidente

Dr. Juan Carlos Tinoco Favila
Vicepresidente

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales
Tesorera

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 35, núm. 4, octubre-diciembre 2015, 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. 04-2012-101111502500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN: 1405-0994. Responsable de la última actualización de este número, Medinet, Arturo Villegas, Tuxpan núm. 54, Int. 1008, Col. Roma, Del. Cuauhtémoc, México, DF, CP 06760, fecha de última modificación, 25 de noviembre de 2015.

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

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

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

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

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

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

Dr. Fortino Solórzano Santos
Editor

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales
Coeditor

Lic. Luz Elena González
Coordinación Administrativa

Comité Editorial

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

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

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

Editores Internacionales

Brasil

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

Colombia

Dra. Ma. Lilia Díaz Betancourt
Dr. Pío López

Costa Rica

Dr. Adriano Arguedas

Cuba

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

Chile

Dra. Valeria Prado

España

Dr. Antonio Rodríguez Noriega
Dr. Alberto Pahissa

Estados Unidos

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

Guatemala

Dr. Carlos Ríos Álvarez

Honduras

Dra. Lourdes Araujo

Inglaterra

Dr. Armando González

Panamá

Dr. Eduardo Ortega Barria

Perú

Dr. Eduardo Gotuzzo H.

República Dominicana

Dr. José Brea del Castillo

Venezuela

Dr. Antonio González Mata

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

vol. 35, núm. 4, octubre-diciembre 2015

ÍNDICE

- 113 | ◉ Editorial
Vázquez Rosales, G.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 115 | ◉ Infecciones nosocomiales: etiología y distribución topográfica en pacientes atendidos en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí
Turrubiarres Martínez, E.A. Flores Santos, A.
Morales Barragán, M.N. De Lira Torres, M.A.
Jacinto Carrizales, E.G. Fragoso Morales, L.E.
- 121 | ◉ Tuberculosis musculoesquelética en pacientes pediátricos: Reporte de casos
Gil Veloz, M.
R. Colmenares B.D.
Solórzano Santos, F.
- 124 | ◉ Coinfección dengue-leptospirosis en brote en Veracruz y municipios conurbados 2006
Zúñiga Carrasco, I.R.
Caro Lozano, J.

ACTUALIDADES

- 129 | ◉ Virus del papiloma humano: su papel silencioso en la patogénesis de neoplasias y otras lesiones no anogenitales
Vallejo Agudelo, E.O.
Rendón Villa, S.M.
Gallego González, D.

CASO CLÍNICO

- 138 | ◉ Enfermedad de Weil: Reporte de caso
Valencia Serrano, N.
Muñoz Pérez, H.
Martínez Villaseñor, E.
Valenzuela Villegas, J.M.
- 142 | ◉ Comparación de casos incidentes de tuberculosis multidrogoresistente en pacientes que ingresaron a retratamiento entre una región tropical y una no tropical en Perú
Pichardo Rodríguez, R.
Grandez Urbina, J.A.
Guevara Bueno, Y.

INDEX

- 113 | ◉ From the editors
Vázquez Rosales, G.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 115 | ◉ Etiology and distribution of nosocomial infections, in patients from the Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" San Luis Potosí
Turrubiarres Martínez, E.A. Flores Santos, A.
Morales Barragán, M.N. De Lira Torres, M.A.
Jacinto Carrizales, E.G. Fragoso Morales, L.E.
- 121 | ◉ Musculoskeletal tuberculosis in pediatric patients: a case series
Gil Veloz, M.
R. Colmenares B.D.
Solórzano Santos, F.
- 124 | ◉ Co-infection dengue-Leptospira in Veracruz and neighboring municipalities outbreak 2006
Zúñiga Carrasco, I.R.
Caro Lozano, J.

REVIEW ARTICLES

- 129 | ◉ Human papillomavirus: his silent role in the pathogenesis of cancer and other lesions in different areas of the anogenital
Vallejo Agudelo, E.O.
Rendón Villa, S.M.
Gallego González, D.

CLINICAL CASE

- 138 | ◉ Weil's disease: Case report
Valencia Serrano, N.
Muñoz Pérez, H.
Martínez Villaseñor, E.
Valenzuela Villegas, J.M.
- 142 | ◉ Comparison of incident cases of multidrug-resistant tuberculosis among tropical and non-tropical region in Perú
Pichardo Rodríguez, R.
Grandez Urbina, J.A.
Guevara Bueno, Y.

Dr. Guillermo Vázquez Rosales
 Jefe del Servicio de Infectología
 UMAE Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS
 Dirección electrónica:
 guillermo.vazquezr@imss.gob.mx



Editorial

Leptospirosis y las limitaciones en su diagnóstico

From the editors

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial, causada por la infección de espiroquetas patógenas del género *Leptospira*. Esta enfermedad usualmente no es reconocida, sin embargo existe evidencia que es una de las zoonosis frecuentes en las regiones tropicales. En la naturaleza, la enfermedad es mantenida por la infección renal crónica de animales, que excretan el microorganismo a través de la orina, contaminando el ambiente. La infección en seres humanos se produce por el contacto directo con orina o tejidos infectados, o más comúnmente, por la exposición indirecta a estos organismos a través agua o suelos contaminados. La mayoría de las infecciones en humanos probablemente son asintomáticas (80-90%), además el espectro de la enfermedad es amplio, variando de una enfermedad febril inespecífica a una enfermedad multisistémica con alta tasa de mortalidad. Es probable que esta variación en la presentación clínica sea en parte responsable por el alto grado de subdiagnóstico.

Desde principios del siglo pasado, en México se han reportado casos de leptospirosis, confundiendo al principio con casos de fiebre amarilla, y a finales de siglo, hubo confusión con el diagnóstico de dengue. En nuestro país, a partir del año 2000 se tiene la notificación inmediata de casos de leptospirosis, la incidencia de casos se ha incrementado de 50 a 350 casos en el año 2010. Los estados con mayor número de casos son los que tienen un clima húmedo tropical, como son los de las costas del golfo de México, el Caribe y el sur en el océano Pacífico. En un artículo reciente, Sánchez-Montes y Cols., reportan el estudio de 1547 casos confirmados de leptospirosis en México, relacionándolos con las condiciones climáticas; con el surgimiento de casos, durante la época de lluvias (julio a diciembre) se presentó el 75% de los casos. La incidencia reportada por estos autores varió de 0.21 a 0.44 por 100 000 habitantes y si bien no existió predominio por sexo, si se concentró la mayor incidencia en el grupo de 25 a 44 años con pocos casos entre los niños. El análisis bioclimático mostró mayor asociación de la alta temperatura con el número de casos, como sucede en Europa, donde los casos de leptospirosis se presentan durante los meses más calientes. El mapa generado por los autores muestra una superposición de la mayor frecuencia de casos de leptospirosis, con los estados más afectados actualmente de dengue y Chikungunya.

El virus del dengue que llegó a nuestro país al principio de los años setenta se ha extendido con sus diferentes serotipos en toda la costa del Pacífico, llegando en los últimos reportes del 2015 hasta Sonora. Además se reportan casos con una incidencia moderada hasta el norte de Veracruz y la península de Yucatán. El mosquito vector, *Aedes aegypti* pero también *Aedes albopictus*, transmiten al virus Chikungunya, de reciente introducción en México, que desde finales del año 2014 afecta a los estados de Chiapas, Oaxaca, Guerrero, Michoacán, Veracruz y los de la península de Yucatán. Ambas enfermedades virales están caracterizadas en un principio por fiebre, cefalea, malestar general y artralgias, siendo clínicamente difícil su diagnóstico diferencial. En el artículo que se presenta en este número sobre coinfección entre *Leptospira* y virus de dengue, los autores mencionan la detección de diferentes serovares de *L. interrogans*, susceptibles de patogenicidad; llamando la atención la mayor frecuencia de los enfermos de fiebre hemorrágica por dengue (8 %) que de fiebre por dengue (0.6 %). Dado que en el artículo no se mencionan los métodos de diagnóstico, es posible explicar esta diferencia por dos razones al menos: los pacientes con mayor sintomatología, que inclusive requirieron hospitalización, pudieron ser verdaderos casos de leptospirosis, quizá con una infección previa por dengue; o hubo una reacción cruzada de anticuerpos como se ha descrito en pacientes con VIH, sífilis y enfermedad de Lyme.

En cualquier caso, observar los factores de riesgo como localización geográfica, estación del año, ocupación, actividades recreativas, edad y una minuciosa semiología del cuadro clínico, pueden ayudar a descartar un prueba falsa positiva. Otro artículo que se publica en este número hace referencia a la infección aguda por *Leptospira* y a una expresión poco frecuente y grave que es la enfermedad de Weil. Esta es característica de la fase inmunológica de la infección, donde aparecen síntomas con alta mortalidad como la ictericia, fiebre elevada, falla renal y enfermedad pulmonar, si no se establecen un diagnóstico y tratamiento adecuados. Por la facilidad con la que puede confundirse con un cuadro de hepatitis viral debe resaltarse la falta de una elevación importante de enzimas hepáticas, lo que es debido a una disfunción hepato-celular y no a una necrosis hepática fulminante. Por otra parte, la falla renal aguda que aparece en el 16-40 % de los casos, se debe a una nefritis túbulo-intersticial originada tanto por la bacteria como por la respuesta inmunológica que se presenta.

La amplia variedad de la expresión clínica de esta infección es debida, probablemente en parte, a las características mismas del microorganismo como: su capacidad de adhesión a diferentes componentes de la matriz extracelular, a moléculas como fibronectina, laminina, células endoteliales, monocitos, macrófagos y células epiteliales renales. Los mecanismos fisiopatológicos pueden variar entre leptospirosis patógenas y no patógenas, habiéndose descrito diferente capacidad de adhesión e inclusive de invasión celular.

El establecimiento de la inmunidad en el caso de leptospirosis no es completo, los lipopolisacáridos de su membrana (LPS) se unen únicamente a receptores Toll-like (TLR) tipo 2, en lugar de tipo 2 y tipo 4 como los LPS de las enterobacterias, resultando por lo tanto, en una menor producción de quimosinas y citoquinas pro-inflamatorias. Por otra parte, se ha demostrado que el polimorfismo genético en la susceptibilidad de los individuos a la infección, puede hacer que ciertas poblaciones presenten mayor propensión a la misma. Diversos tipos de leptospirosis, tienen mecanismos de evasión de la respuesta inmune, aunque en general, la aparición de IgM durante el diagnóstico, define la desaparición de la bacteriemia y su focalización en tejidos.

Es indudable que, ante la problemática de diagnóstico planteada en algunas regiones de nuestro país, donde se da la superposición de tres enfermedades con síntomas similares en su inicio, hace difícil al clínico establecer un diagnóstico rápido y una terapéutica certera. Los médicos que atienden a un gran número de casos en todo el espectro de estas enfermedades febriles, necesitan un apoyo de laboratorio diagnóstico que emita resultados en minutos y en el mismo sitio de atención de los pacientes. Enviar muestras a centros de referencia y tener el resultado varias semanas después, tiene sólo utilidad epidemiológica, pero no para tomar una decisión en cuanto a un tratamiento y un pronóstico. El surgimiento de nuevos métodos de diagnóstico molecular, como la amplificación isotérmica del material genético de microorganismos, en el mismo sitio de atención y que toma sólo unos minutos, puede precisar el diagnóstico diferencial, disminuir las complicaciones y mejorar la calidad de atención a los pacientes.

Referencias

1. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. *Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de la Leptospirosis*. 2012 México.
2. Sánchez-Montes S, Espinoza-Martínez D, Ríos-Muñoz C, Berzunza-Cruz M, Becker I. Leptospirosis in Mexico: epidemiology and potential distribution of human cases. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0133720 July 24, 2015.3. Najera S, Alvis N, Babio3.
3. Ionia D, Alvarez L, Máttar S. Leptospirosis ocupacional en una región del Caribe Colombiano. *Salud Publica Mex* 2005; 47: 240-244.
4. Rodríguez-Alonso B, Gómez de Haz H, Pérez-Maza B, Cruz de la Paz R. Diagnóstico y tratamiento de la leptospirosis humana. *Rev Cubana Med Gen Inetgr* 2001;17: 68-73.
5. World Health Organization. Human leptospirosis : guidance for diagnosis, surveillance and control. 2003.
6. Fraga T, Barbosa A, Isaac L. Leptospirosis: Aspects of Innate Immunity, Immunopathogenesis and immune evasion from the complement system. *Scandinavian Journal of Immunology* 2011; 73: 408-419.
7. Zúñiga-Carrasco I, Caro-Lozano J. Panorama epidemiológico de la leptospirosis, Estados Unidos Mexicanos 2000-2010. *Enf Inf Microbiol* 2013; 33: 71-76.
8. Bajani M, Ashford D, Bragg S, Woods C, Aye T, Spiegel R, Plikaytis B, Perkins B, Phelan M, Levett P, Weyant R. Evaluation of Four Commercially Available Rapid Serologic Tests for Diagnosis of Leptospirosis. *Journal of Clinical Microbiology* 2003; 41: 803-809.

Infecciones nosocomiales: etiología y distribución topográfica en pacientes atendidos en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí

Turrubiarres Martínez, E.A.*

Morales Barragán, M.N.*

Jacinto Carrizales, E.G.*

Flores Santos, A.**

De Lira Torres, M.A.**

Fragoso Morales, L.E.*

Etiology and distribution of nosocomial infections, in patients from the Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” San Luis Potosí

Fecha de aceptación: agosto 2015

Resumen

INTRODUCCIÓN. Las infecciones asociadas a cuidados de la salud, conocidas también como infecciones nosocomiales (IN), son un problema relevante de salud pública, ya que condicionan altas tasas de morbilidad y mortalidad, e inciden en los años de vida potencialmente perdidos de la población que afectan, e incrementan los días de hospitalización y los costos de atención.

OBJETIVO. Determinar las características epidemiológicas de las infecciones nosocomiales, por etiología y distribución topográfica de los pacientes de un hospital de tercer nivel de atención durante el año 2010.

MATERIAL Y MÉTODO. Estudio descriptivo, retrospectivo en cuanto al tipo de infección y la etiología microbiana más frecuentemente asociada a 18 050 egresos hospitalarios realizados durante el año 2010 en el HCIMP. Los datos se analizaron por medio del programa Microsoft® Excel para el análisis descriptivo y Epi Info7 para la parte analítica.

RESULTADOS. Se describieron 1 532 eventos en 982 pacientes, la tasa de IN fue de 8.4 por cada 100 egresos hospitalarios, con predominio en menores de un año y mayores de 70 (24.69 %), 44.71 % procedentes de las áreas de cuidados intensivos y medicina interna. *Candida albicans* y *Escherichia coli* constituyeron el 53.93 % de los aislamientos. *C. albicans* se aisló 2 veces más del tracto urinario que respiratorio, y *Escherichia coli* se presentó 8 veces más en orina que *C. albicans*.

CONCLUSIÓN. Los patógenos aislados, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* se relacionan con el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro. Se requiere incrementar las actividades de vigilancia epidemiológica para controlar las IN.

Palabras clave: infección nosocomial, *Escherichia coli*, unidad de cuidados intensivos.

Abstract

INTRODUCTION. The associated health care infections, also known as nosocomial infections (NI) are an important public health problem, since they determine high morbidity and mortality, increasing the days of hospitalization and care costs and affect the disability-adjusted life year in affected population.

OBJECTIVE. To determine the epidemiological characteristics of nosocomial infections by etiology and topographical distribution of patients in a tertiary care hospital in 2010.

MATERIALS AND METHODS. Retrospective, descriptive study. There were included 18,050 hospital discharges during 2010 in the HCIMP. Data were analyzed using Microsoft® Excel program Epi descriptive and analytical part Info7 for analysis.

RESULTS. 1532 events in 982 patients were described; NI rate was 8.4 per 100 hospital discharges, predominantly in children under one year and patients over 70 years old (24.69%); 44.71% were detected in the intensive care unit and internal medicine service. *Candida albicans* and *Escherichia coli* accounted for 53.93% of the isolates. *C. albicans* was isolated 2 times more in urinary tract than respiratory tract. *Escherichia coli* was 8 times more common to be isolate in urine than *C. albicans*.

CONCLUSION. *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* are related to the excessive use of broad-spectrum antibiotics. It is necessary to increase the surveillance activities to monitor NI.

Keywords: Nosocomial infection, *Escherichia coli*, Intensive Care Unit.

*Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Ciencias Químicas.

**Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Correspondencia: MSP Lilia Esperanza Fragoso Morales

Dirección electrónica: lfragoso@uaslp.mx

Tel. directo: 444 8262429

Introducción

Las infecciones asociadas a cuidados de la salud, conocidas también como infecciones nosocomiales (IN), son un problema relevante de salud pública de trascendencia económica y social y constituyen un desafío para las instituciones de salud y el personal médico responsable de su atención.

Las IN son aquellas documentadas clínicamente después de 48 horas de estancia en el hospital y que no estaban presentes al ingreso del paciente. Son de importancia clínica y epidemiológica debido a que condicionan altas tasas de morbilidad y mortalidad,¹ e inciden en los años de vida potencialmente perdidos de la población que afectan, a lo cual se suma el incremento en los días de hospitalización y los costos de atención, los cuales pueden aumentar hasta siete veces cuando aparece una complicación infecciosa durante el proceso de la atención médica o quirúrgica del paciente.²

Con una prevalencia entre 8 y 17 por cada 100 egresos, las IN son la principal y más costosa complicación intrahospitalaria en todo el mundo. En su desarrollo se conjugan diversos factores de riesgo que en su mayoría pueden ser susceptibles de prevención y control, por lo que resulta fundamental la evaluación continua sobre los programas y políticas establecidas para su control a nivel nacional.

Estudios a nivel mundial señalan que entre los factores que se encuentran asociados con el tipo de microorganismo causante de la infección se encuentran el estado nutricional del paciente, sitio quirúrgico, gravedad de las heridas, medidas de antisepsia durante la cirugía, entre otros.^{3,4}

Las principales bacterias causantes de IN reportadas por la Infectious Diseases Society of America son *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*, cuyo acrónimo es "ESKAPE", las cuales representan nuevos paradigmas en la patogénesis, transmisión y resistencia.⁵

Los datos disponibles más recientes de la National Healthcare Network indican que los patógenos "ESKAPE" están involucrados en poco más del 40 % de las infecciones en pacientes en unidades de cuidados intensivos.⁶

En México se ha estimado que la frecuencia de infecciones en unidades hospitalarias varía desde 2.1 hasta 15.8 %.⁷ Se ha observado que en los servicios de medicina interna hay una mayor incidencia de IN causadas por los patógenos previamente indicados, seguido por los servicios de pediatría, cirugía y gineco-obstetricia.

Por otra parte, las infecciones observadas con mayor frecuencia son neumonías, infecciones de sitio quirúrgico, así como infecciones de vías urinarias.⁸

Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo. Se incluyeron todos los egresos correspondientes al año 2010 atendidos en el Hospital Central "Ignacio Morones Prieto". Se analizaron los tipos de infección, etiología microbiana y su distribución en los diferentes servicios del hospital. El seguimiento fue a través de vigilancia pasiva. La frecuencia de eventos se describe por quinquenios de edad. Los datos se analizaron por medio del programa Microsoft Excel® para el análisis descriptivo y Epi Info7 para la parte analítica.

Resultados

Durante el periodo de estudio el número de egresos hospitalarios fue de 18 050 pacientes, detectándose 1 532 eventos de IN en 982 pacientes (1.5 eventos por paciente) con una tasa de 8.48 por cada 100 egresos, principalmente de pacientes de sexo femenino, 545 (55.49 %). Cuadro 1.

Se observó una mayor frecuencia de IN en pacientes con edades extremas, como son los pacientes menores de un año, 83 pacientes (8.45 %), y los pacientes de 70 años y más, 160 (16.29%). Cuadro 2.

De acuerdo con las áreas hospitalarias de procedencia de los pacientes, la mayor frecuencia de IN fue en los usuarios de los servicios de Medicina Interna y de la Unidad de Cuidados Intensivos (pediátricos y adultos) 439 (44.7 %). Además, los pacientes internados en el servicio de Urgencias, y que desarrollaron patología infecciosa durante su estancia por un tiempo superior de 48 horas, fueron 184 (18.74 %). Cuadro 3.

Los principales microorganismos identificados en los especímenes clínicos procedentes de pacientes con IN fueron: *Candida albicans* y *Escherichia coli*, presente en el 52.93 % (811) de los eventos registrados en el año 2010 en el hospital. Dichos microorganismos fueron identificados primordialmente en muestras de orina, un 52.80 % de *C. albicans* y un 56.58 % de *Escherichia coli*. El mayor número de aislamientos provino de muestras del tracto respiratorio bajo, se aislaron 44.21 % de *Acinetobacter baumannii calcoacetivus* y 26.9 % de *Pseudomonas aeruginosa*, 28.57 % de *Staphylococcus aureus*, y 30.61 % de *Klebsiella pneumoniae*. *Candida albicans*, *Staphylococcus coagulans* negativo y *E. coli* fueron los microorganismos aislados con más frecuencia en sangre. Cuadro 4.

Al analizar la etiología de acuerdo con el sitio de infección se observó que los pacientes presentaron 2 veces más la posibilidad de infección por *Candida albicans* en orina que en tracto respiratorio bajo, y 7 veces más la posibilidad de desarrollar infección por este patógeno en vías urinarias que en sangre. $P < 0.05$.

Además, a cerca de la infección de vías urinarias, tuvieron 29.6 veces el riesgo de que la IN fuera causada por *Escherichia coli* y 25.4 veces por *Candida albicans*, que por *Acinetobacter baumannii* ($p < 0.001$), y 6.71 veces el riesgo de que la infección sea causada por *Candida albicans* que por *Staphylococcus aureus*.

Cuadro 1
Distribución por sexo de los pacientes atendidos en el hospital y que desarrollaron infecciones nosocomiales durante el tiempo de estudio

Sexo	n	%
Femenino	545	55.49
Masculino	435	44.29
Sin dato	2	0.2
Total	982	100

Al analizar los resultados por patógeno aislado, se observó 12 veces la posibilidad de presentar una IN por *Escherichia coli* en orina que en el tracto respiratorio bajo, y tres veces en sangre que en tracto respiratorio. $P < 0.05$.

Acinetobacter baumannii, fue el agente causal de más infecciones del tracto respiratorio.

Cuadro 2
Grupos de edad de los pacientes atendidos en el hospital y que desarrollaron infecciones nosocomiales durante el tiempo de estudio

Edad (años)	n	%
0	83	8.45
1 a 4	26	2.65
5 a 9	27	2.75
10 a 14	12	1.22
15 a 19	58	5.91
20 a 24	64	6.52
25 a 29	44	4.48
30 a 34	51	5.19
35 a 39	59	6.01
40 a 44	59	6.01
45 a 49	59	6.01
50 a 54	58	5.91
55 a 59	62	6.31
60 a 64	58	5.91
65 a 69	46	4.68
70 y más	160	16.29
Sin dato	56	5.7
Total	982	100

Cuadro 3
Servicio de hospitalización de los pacientes que desarrollaron infecciones nosocomiales durante el tiempo de estudio

Servicio hospitalario	n	%
Medicina Interna	233	23.73
UCI	206	20.98
Urgencias	184	18.74
Cirugía	162	16.5
Varias	88	8.96
Ginecología-obstetricia	61	6.21
Pediatría	47	4.79
Sin dato	1	0.1
Total	982	100

Cuadro 4
Distribución de frecuencias de microorganismos en pacientes con IN de acuerdo con el tipo de espécimen biológico

Microorganismo	Tracto urinario	Tracto respiratorio bajo	Secreciones	Sangre	Catéter	Tejidos	Absceso	Otros	No reportado	Total gral.	%
<i>Candida albicans</i>	292	143	12	41	15			11	39	553	36.1
<i>Escherichia coli</i>	146	18	30	18	3	2	3		38	258	16.83
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	42	14	6	3	5	1		20	95	6.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	24	18	5	4		2		21	89	5.81
<i>Staphylococcus, coagulasa negativo</i>	15		6	21	17	3	2		12	76	4.95
<i>Staphylococcus aureus ss. aureus</i>	9	18	9	5	4	1	2		15	63	4.11
<i>Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae</i>	14	15	4	3	6				7	49	3.2
Polimicrobiano	40									40	2.61
<i>Streptococcus pyogenes</i>		10	3	1	1				15	30	1.96
<i>Enterococcus sp.</i>	8		8	3	3				5	27	1.76
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		16			1				7	24	1.57
<i>Klebsiella oxitoca</i>	5	3	10	2	1					21	1.37
<i>Citrobacter freundii</i>	2	5	6	2		1			4	20	1.31
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		11	5						3	19	1.24
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	3	6	1	2				1	16	1.04
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	3	8	1		1			1	15	0.98
<i>Proteus mirabilis</i>	7	2	2		2				2	15	0.98
<i>Citrobacter freundii</i>	4		2						2	8	0.52
<i>Morganella morganii ss. Morganii</i>	1		1					1	3	6	0.39
<i>Proteus vulgaris</i>			1						3	4	0.26
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4									4	0.26
<i>Burkholderia cepacia</i>	3									3	0.2
<i>Hafnia alvei</i>		2						1		3	0.2
<i>Corynebacterium sp.</i>	2			1						3	0.2
<i>Streptococcus sp grupo viridans</i>				2	1					3	0.2
<i>Pseudomonas sp</i>	2									2	0.13
<i>Haemophilus influenzae</i>		2								2	0.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i>						1				1	0.07
<i>Klebsiella sp</i>				1						1	
Otros	22	9	10	6	11	2		1	21	82	5.35
Total	599	326	155	119	74	16	10	14	219	1532	100

Discusión

Las infecciones intrahospitalarias constituyen un problema importante de salud a nivel mundial y un indicador sensible de la calidad asistencial. La tasa de IN en el HCIMP detectadas en el presente trabajo fue de 8.4 por cada 100 egresos hospitalarios, comparable a tasas obtenidas en otros estudios realizados en nuestro país,⁹ en EEUU y Cuba, donde se reportan entre cinco y ocho infecciones intrahospitalarias por cada 100 egresos al año en la totalidad de los pacientes admitidos en diversos hospitales.^{10,11} Esta tasa se incrementa cuando se asocian factores que provocan inmunodepresión en los pacientes, tal y como lo han demostrado Díaz Ramos y cols.¹² en un estudio realizado en un hospital de tercer nivel donde la tasa asciende hasta 25.7 por cada 100 egresos.

En relación con la incidencia de IN por género, en contraste con lo reportado en otros estudios en los cuales la tasa de IN es más alta en hombres que en mujeres, en este estudio la tasa promedio es mayor en las mujeres (3 por cada 100 egresos) que en los hombres (2.4 por cada 100 egresos), no obstante que se han descrito estudios en los cuales se han detectado diferencias en la respuesta del sistema inmunológico en función del género, observándose que los varones pueden ser más vulnerables para combatir procesos infecciosos en comparación con las mujeres.¹³

En el presente trabajo se registró una alta incidencia de IN en pacientes pediátricos, principalmente en menores de 1 año de edad. Estos pacientes presentan algunos factores asociados que favorecen la susceptibilidad a procesos infecciosos, como pueden ser patologías de fondo generalmente severas, malformaciones congénitas, algún tipo de inmunocompromiso, o bien, que requieren de una intervención con procedimientos invasivos. Estos resultados coinciden con los reportados por Díaz y cols.¹² en un estudio realizado en un hospital pediátrico de alta especialidad.

Cabe destacar la baja frecuencia de estas infecciones en niños con edades de 1 a 14 años, lo cual podría deberse a un menor deterioro inmunológico y a que la población pediátrica en este intervalo de edad en general, requiere de una menor estancia hospitalaria.

En este estudio fueron frecuentes las IN en pacientes de 70 años y más; sin embargo, son bien conocidos los cambios en el sistema inmune que ocurren con la edad (inmunosenescencia), la cual produce una disminución en la respuesta inmunológica, tanto celular como humoral, lo que contribuye al incremento de la susceptibilidad de estos pacientes para el desarrollo de una infección nosocomial.¹⁴

El análisis de las IN en función del servicio hospitalario muestra que más del 75 % de las IN son notificadas en los servicios de medicina interna, cuidados intensivos, urgencias y cirugía, resultados similares a los reportados en otros estudios.¹⁵⁻¹⁷ Estudios internacionales en Estados Unidos, Europa, y recientemente en Latinoamérica, en servicios de UCI, muestran prevalencias que oscilan entre un 20.6 y 23.2 % lo cual coincide con lo reportado en este trabajo.^{18,19}

Las infecciones intrahospitalarias que se presentan con mayor frecuencia son las correspondientes a las vías urinarias, aparato respiratorio, secreciones de herida quirúrgica y sistema vascular.¹⁹ Es importante destacar que estos hallazgos son coincidentes con otras investigaciones documentadas por diferentes autores en distintos hospitales.^{20,21}

A semejanza de otros reportes, las IN causadas principalmente por microorganismos gramnegativos predominan en las áreas que atienden a pacientes críticos, lo que obedece a múltiples causas que van desde condiciones inherentes a la estructura de la pared bacteriana de los microorganismos gramnegativos, procedimientos invasivos, mala técnica en procedimientos, hasta una terapéutica inadecuada de antibióticoterapia.^{22,23}

Es alarmante el predominio de *Candida albicans* como causante de infección nosocomial, lo que coincide con los hallazgos de Colmenero Estrada y cols. en el 2008 para un hospital de tercer nivel de atención,²⁴ que ha sido relacionado con el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro y diferentes dispositivos.

Escherichia coli fue la bacteria más frecuentemente aislada en las IN, lo que coincide con lo indicado en la literatura especializada.^{25,26} La alta incidencia de *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* en las IN se puede deber al tratamiento empírico de antibióticos de amplio espectro, lo cual propicia la resistencia bacteriana y la predisposición al desarrollo de infecciones por microorganismos oportunistas.

Conclusiones

Las IN requieren una fuerte inversión para el sistema de salud en hospitales y contribuyen de manera importante a incrementar las tasas de morbilidad y mortalidad. Estos altos costos y una gran proporción de las muertes atribuibles a las infecciones nosocomiales pueden ser prevenibles incrementando las actividades de vigilancia epidemiológica, así como la supervisión continua de las prácticas clínicas.

Los resultados obtenidos que la etiología responsable de las IN incluye patógenos como *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* que se relacionan ampliamente con el uso de antibióticos de amplio espectro y antibióticoterapia inadecuada, han sido reportados también en otros hospitales de tercer nivel de atención. El conocimiento de estos datos epidemiológicos permitirá tomar decisiones que impacten favorablemente la salud de estos pacientes y de esa manera reducir las tasas de infecciones nosocomiales y el fuerte gasto hospitalario por este concepto.

Referencias

1. López-Herrera JR, Méndez-Cano AF, Bobadilla-Espinosa RI, Zacate-Palacios J. Infecciones nosocomiales, mortalidad atribuible y sobre estancia hospitalaria. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc* 2012; 20 (2): 85-90.
2. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva*, 2010; 34: 256-267.
3. Guevara-Rodríguez M, Romero-Zúñiga JJ. Factores asociados a la infección hospitalaria de la herida operatoria en pacientes de cirugía limpia electiva en el Hospital "Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia" de Costa Rica. *Acta Med. Costaric*, 2010; 52: 159-166.
4. Soletto L, Pirard M, Boelaert M, Peredo R, Vargas R, Giannella A, et al. Incidencia de infecciones en sitio quirúrgico y validez del índice de riesgo del sistema nacional de vigilancia de infecciones nosocomiales, en una sala de cirugía general en Santa Cruz, Bolivia. *Infecc Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:26-30.
5. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2013;11(3), 297-308.
6. Louis B. Rice, MD. Progress and Challenges in Implementing the Research on ESKAPE Pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(S1):S7-S10.
7. Ponce de León-Rosales SP, Molinar-Ramos F, Domínguez-Cherit G, Rangel-Frausto MS, Vázquez-Ramos VG. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. *Crit Care Med.* 2000; 28(05):1316-1321.
8. Torres-García M, González-González BA, García-Puga MT, González-Juárez L, Espinosa-Vital GJ, Vélez-Marquez MG. Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en una unidad médica de alta especialidad. *Revista Enfermería Universitaria ENEO-UNAM.* 2009 (2).
9. Volkow P, De la Rosa M, Gordillo P, Villar CD, Lazo S, Aranda C, G, et al. Tendencia de infecciones intrahospitalarias en un centro oncológico, 1986-1996. *Rev Salud Pública México* 2000; 2.
10. Zalesnik DF. Infecciones hospitalarias y relacionadas con dispositivos intravasculares. En: Harrison, *Principios de Medicina Interna*. 15ed. España: McGraw-Hill Interamericana; 2002.p. 1015-1018.
11. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Registry. Report of data summary from October 1986 to April 1998. Issued Jun 1998. *Am J Infect Control* 1998; 26: 522.
12. Díaz RD. Infecciones nosocomiales. Experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Rev Salud Pública México* 1999; 41 (1): S12-S17.
13. Velázquez I, Aranda J, Camacho JL, Ortiz G. Epidemiología de infecciones nosocomiales en el Instituto Jalisciense de Cancerología. *Rev. Cubana de Salud Pública*, 2013; 39: 19-31.
14. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis* 2008; 41(7): 5504-5512.
15. Rambaud C. Declaring a real war against cross infections. *Rev Infirm* 2008 139: 4-5
16. Fontana Rosane Teresinha. Hospital infection and the historical evolution of infection. *Rev Bras Enferm*; 2006; 5: 703-706.
17. Vidaur L, Sirgo G, Rodríguez AH, Rello J. Clinical approach to the patient with suspected ventilador-associated pneumonia. *Respir Care.* 2005; 50: 965-974.
18. Valdés del Pozo Z, Rodríguez Porto AL, Martínez Valdés Leonardo L, Sánchez León M. Infecciones Nosocomiales. *Avances Méd Cuba* 2005; 10: f20-24.
19. Hernández Cuellar Lidia Rosa, Gámez Velazco Amelia, Gómez Valdés Ada, Pérez Hernández Librada. Consideraciones sobre la sepsis intrahospitalaria en un servicio de geriatría. *Rev. Cuba. Enferm* 2005; 21(2).
20. Gómez Vial Nelson, Raffi marticorena Yuranys. Caracterización clínica de pacientes con neumonía nosocomial en las unidades de atención al grave. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". *Rev Cubana Med* 2007; 46(4).
21. Kollef M. SMART approaches for reducing nosocomial infections in the ICU. *Chest*; 2008; 134: 447-456.
22. Alvarez, Carlos Arturo, López Luz Mila, Sossa Mónica, Ortiz Ruiz Guillermo. Impacto del uso de alcohol glicerinado en el comportamiento de la infección hospitalaria en una unidad médico-quirúrgica cuidados intensivos. *Infectio*; 2005; 2: 70-78.
23. Salazar González T, Morejón Carbonell D, Alonso Díaz T, Ayala Pérez JL, López Palomares M, Castillo López B. Microorganismos nosocomiales más frecuentes en la Unidad de Cuidados Intensivos. ISMM "Dr. Luis Díaz Soto". *Rev Cubana Med Intensiva Emerg.* 2006; 5(1): 302-311
24. Colmenero Estrada MJ, Sánchez Oviedo A, Estadística bacteriológica de las infecciones nosocomiales en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Nueve años de seguimiento *Rev Esp Med Quir* 2008; 13(1): 3-7.
25. Berghmans T, Crokaert F, Markiewicz E, Sculier JP. Epidemiology in the adult medical intensive care unit of a cancer hospital. *Supp Care Cancer.*1997; 5: 234-240.
26. Volkow P, Rosa M, Gordillo P, Vilar-Compte D, Lazo S, Aranda-Cortés G. Tendencias de infecciones intrahospitalarias en un centro oncológico, 1986-1996. *Salud Pública Méx.* 2000; 42(3): 181-187.

Gil Veloz, Mariana*
R. Colmenares B., Douglas**
Solórzano Santos, Fortino***

Tuberculosis musculoesquelética en pacientes pediátricos: Reporte de casos

Musculoskeletal tuberculosis in pediatric patients: a case series

Fecha de aceptación: agosto 2015

Resumen

INTRODUCCIÓN. La tuberculosis osteoarticular en pacientes pediátricos se presenta de forma clásica con afección vertebral o de cadera, la infección fuera de estas áreas ocupa menos del 10 %.

OBJETIVO. Describir la presentación clínica de tuberculosis osteoarticular en pacientes pediátricos en un hospital de 3er nivel de referencia.

RESULTADOS. Se presentaron de marzo del 2008 a junio 2015 un total de 10 pacientes, rango de edad entre 11 meses y 4 años, 5 con afección de tibia, 3 de rodilla, 1 de antebrazo y uno del dorso del pie. Solo dos con Combe positivo. El tiempo entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico fue entre 2 meses y 1 año. No se documentó afección en otro sitio en ningún caso. Se realizó gammagrama con UBI en 5 pacientes, de los cuales 4 fueron compatibles con infección. Todos los pacientes recibieron cuatro antifímicos en la fase intensiva de 2 meses y 7 meses de mantenimiento con 2 fármacos, en 2 se prolongó la fase intensiva ante la presencia de granulomas caseificantes. Cuatro pacientes tuvieron acortamiento del miembro pélvico.

CONCLUSIONES. En esta serie de casos la forma de presentación de la tuberculosis osteoarticular más frecuente fue con afección de rodilla y tibia. En lesiones osteoarticulares de evolución subaguda o crónica deberá descartarse tuberculosis.

Palabras clave: *tuberculosis osteoarticular, tuberculosis extrapulmonar, rodilla.*

Abstract

The most common osteoarticular tuberculosis cases in pediatric patients affects vertebral or hip joints, other anatomical sites are less frequent.

OBJECTIVE. To describe the clinical presentation of osteoarticular tuberculosis in pediatric patients at a third level hospital.

RESULTS. A total of 10 patients, ranging in age from 11 months to 4 years, 5 with involvement of knee, tibia in 3, one in the forearm and one in the dorsum of the foot were presented from March 2008 to June 2015. The children had no other tuberculosis location. Only two cases with positive Combe. The time between onset of symptoms and diagnosis was between 2 months and 1 year. Gammagram was done with UBI in 5 patients, of whom 4 were consistent with infection. All patients received antituberculous drugs with an intensive phase of 2 months and 7 months of maintenance, in 2 cases the intensive phase was extended by the presence of non caseous granulomas. Four patients had shortening of the lower limb.

CONCLUSIONS. In this serie of cases the most common presentation of joint tuberculosis was with involvement of knee and tibia. In chronic or subacute musculoskeletal injuries, tuberculosis should be ruled out.

Keywords: *osteoarticular tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, knee.*

*Médico adscrito a Infectología Pediátrica en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, SS.

**Médico adscrito a Ortopedia Pediátrica en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, SS.

***Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría CMN

SXXI, IMSS.

Correspondencia: Dra. Mariana Gil Veloz
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, Secretaría de Salud. León, Guanajuato, México.

Dirección electrónica: marianagil3@hotmail.com

Introducción

La tuberculosis (Tb) se mantiene como un problema de salud pública internacional, actualmente, se estima que un tercio de la población mundial tiene tuberculosis latente.

La incidencia anual es de 8 millones, con una tasa de mortalidad de 3 millones por año. En México se registraron 20 126 casos nuevos de tuberculosis en 2014, de los cuales el 18 % fueron extrapulmonares y de estos el 16 % se presentó en menores de 19 años.^{1,2}

El aumento de la incidencia está directamente relacionado con el aumento en el número de pacientes inmunosuprimidos, migración, desarrollo de micobacterias resistentes al tratamiento antituberculoso, malnutrición, bajo nivel socioeconómico, edad y el aumento del número de trabajadores de salud expuestos a la enfermedad.

La tuberculosis extrapulmonar corresponde al 18.4 % del total de los casos de los cuales el 3 % afecta el sistema osteoarticular, los sitios más frecuentemente afectados son: vertebras y grandes articulaciones, la Tb de cadera constituye alrededor del 15-20 % de los casos del sistema musculoesquelético.³

En pacientes pediátricos, la incidencia de tuberculosis extrapulmonar en menores de 4 años fue alrededor de 2 por 100 000 habitantes, habiéndose reportado en el 2014, 195 pacientes.¹

El diagnóstico es generalmente tardío debido a su baja prevalencia, a las formas de expresión clínica que pueden hacer sospechar otras enfermedades, y a que con frecuencia no se piensa en ésta patología, especialmente en niños.⁴

Las formas óseas de tuberculosis se originan generalmente por diseminación hematógena, en el momento de la bacteriemia inicial, siendo el pulmón el foco primario en aproximadamente el 75 % de los pacientes, clásicamente, la osteoartritis tuberculosa suele presentarse uno a tres años después de la infección pulmonar. Cuando hay afectación articular, la diseminación hematógena origina un foco osteomielítico yuxtarticular que produce artritis. También es posible la presencia inicial de una sinovitis tuberculosa, desde la que se origina un proceso óseo. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no puede establecerse la secuencia causal. Las lesiones vertebrales (en orden descendente: torácica, lumbar, cervical) son probablemente las más comunes, y en 80 % está afectada más de una vértebra. En orden decreciente, otros sitios comunes son: cadera, rodilla, tobillo y pie, mano y muñeca, codo, hombro, vainas bursales y otros huesos.

La clínica es, en general, de comienzo insidioso. El dolor y la impotencia funcional, los primeros síntomas en aparecer, pueden acompañarse de inflamación de los tejidos blandos, aunque normalmente el proceso es similar a un absceso. También desde los primeros momentos puede presentarse fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, sin embargo, la presencia de síntomas sistémicos asociados no suele ser lo común, lo que dificulta y retrasa aún más el diagnóstico.⁵

Material y métodos

Se obtuvieron de forma retrospectiva los datos clínicos y radiográficos de los pacientes valorados por tuberculosis osteoarticular. Se registraron edad, sexo, tiempo de aparición

al diagnóstico, manifestaciones clínicas y de laboratorio, tiempo para establecer el diagnóstico, sitio anatómico. Se valoraron las condiciones clínicas, de laboratorio y radiográfico en el seguimiento y las principales secuelas.

Resultados

Se presentaron de marzo del 2008 a junio 2015 un total de 10 pacientes con un rango de edad entre 11 meses y 4 años (mediana de 2 años), 5 pacientes fueron referidos al servicio de oncología-ortopédica y 5 al de ortopedia pediátrica. Los sitios afectados fueron 5 en tibia, 3 en rodilla, uno en antebrazo y uno en dorso del pie, todos tuvieron lesiones líticas o aumento de volumen.

Cuatro pacientes tuvieron antecedente traumático que dio origen a la investigación clínica, el primero de ellos con fractura patológica y los otros tres con un traumatismo simple. Solo dos de ellos tuvieron COMBE positivo. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de tuberculosis pulmonar o de otra localización.

El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo fue entre 2 meses y 1 año (con un promedio de 5 meses). Ninguno de los pacientes reportó fiebre, diaforesis o ataque al estado general. Todos presentaron tumor palpable por aumento de volumen sin limitación funcional, ninguno de ellos presentó fístula osteocutánea en el momento del diagnóstico; la paciente con tuberculosis del antebrazo se presentó como una úlcera crónica.

En cuanto a las variables de laboratorio, la hemoglobina en promedio fue de 12 g/dl, hematocrito 36.5 %, leucocitos 9 900, plaquetas 497 600, neutrófilos 34.8 %, linfocitos 51.6 %, monocitos 8.4 %, eosinófilos 6.2 %, VSG 19, PCR 10.

El diagnóstico se realizó por biopsia con histología compatible con infección fímica, por presencia de lesiones granulomatosas, solo en dos casos la tinción de ZN fue positiva (en los dos PPD no reactivo). El PPD fue no reactivo en 4 pacientes y en 6 fue reactivo con una mediana de 13 mm. Todos tuvieron radiografía de tórax normal.

Los estudios radiológicos mostraron erosión ósea, imágenes líticas y osteoporosis. Además de las lesiones en hueso, no se documentó afección en otro sitio en ningún caso. Se realizó gammagrama con Tc99m-UBI (Ubiquicidina) en 5 pacientes, de los cuales 4 fueron compatibles con infección. La VSG y PCR estuvieron elevadas en todos los casos.

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron fase intensiva de 2 meses con cuatro antifímicos y en 2 se prolongó un mes más, ante la presencia de granulomas caseificantes que drenaron al exterior en los primeros dos meses de manejo, se continuó fase de sostén por 10 meses. La vigilancia a seis meses no mostró recaídas.

Como complicaciones se detectaron disimetría de las extremidades en 4 pacientes con diferencia positiva entre 8 y 15 mm.

Discusión

Entre las formas clínicas de tuberculosis extrapulmonar, las localizaciones osteoarticulares son de baja frecuencia y en particular las localizaciones de rodilla y tibia son aún más bajas. La forma más común es la localización en columna vertebral y cadera. Desafortunadamente la evolución crónica e insidiosa no permite sospechar en forma temprana el diagnóstico, especialmente porque en muchos de los casos, como en esta serie, tienen el antecedente de un traumatismo, lo que hace que se le dé poca importancia al principio. Cuando se llega a observar el aumento de volumen en la articulación, con frecuencia la sospecha es que se trate de un problema oncológico, lo que explica que cinco de los casos aquí presentados se hayan enviado al servicio de oncología-ortopédica.⁶

La sospecha radiológica habitualmente debe basarse en la tríada de Phemister, donde independientemente de la ubicación, se observa osteoporosis rodeando la lesión, erosión ósea en el sitio periférico y una imagen lineal progresiva semejante a plegamiento, estos datos pueden variar en función del estadio al momento del diagnóstico.⁷ Los datos más sugestivos son de una zona de claridad o una lesión osteolítica de contorno irregular, a veces rodeada por una zona delgada de osteocondensación. En las formas que implican la periferia del hueso, hay destrucción temprana de hueso cortical, de modo que la infección puede propagarse a los tejidos blandos adyacentes con el desarrollo de un absceso. En los huesos largos, puede haber reacción perióstica. En la tomografía pueden observarse microcalcificaciones dentro

de la lesión lítica o adyacente que, sumados a la observación de un absceso, hacen muy sugestiva la etiología tuberculosa. Algunos autores han sugerido la realización de resonancia magnética nuclear en el seguimiento de la osteítis tuberculosa. Los estudios gammagráficos permiten la detección de zonas silenciosas. En un grupo de los pacientes aquí estudiados se realizó el estudio con Ubiquicidina (UBI), un fragmento de péptido antimicrobiano sintético que se considera altamente específico en infecciones, por lo que se considera que el Tc99m-UBI es un radiotrazador prometedor en los casos de Tb u otras infecciones.⁸

En las primeras etapas, la quimioterapia a múltiples fármacos por sí sola es suficiente en el tratamiento, y deben evitarse en lo posible cirugías innecesarias. Se recomienda que las articulaciones deban movilizarse en forma temprana con el fin de prevenir la rigidez. Como parte del seguimiento con imágenes debe tenerse en cuenta que las cavidades líticas epifisarias y metafisarias pueden persistir durante varios meses, incluso después de un tratamiento exitoso. Las diferencias en la longitud de alguno de los miembros pélvicos afectados es una complicación frecuente de la tuberculosis de la rodilla en los niños.⁹

Considerando que México es un país endémico de tuberculosis, es recomendable que, en niños con lesiones óseas de curso subagudo o crónico, con pocos datos de inflamación y poca afección general, deberá de investigarse en forma intencional la posible participación de *Mycobacterium tuberculosis*.

Referencias

1. Situación actual de la tuberculosis en México. Cenaprece. http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/tuberculosis/cifras_oficiales.html Consultado 22 septiembre 2015.
2. Sistema de notificación semanal de casos nuevos. <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html> Consultado 22 de septiembre 2015.
3. Saraf SK, Tuli SM. Tuberculosis of hip: A current concept review. *Indian J Orthop*. 2015; 49:1-9.
4. Vergara A E, Galván V F. Tuberculosis Osteoarticular Primaria: Reaparición de una Patología Olvidada. *Rev Salud Pública*. 2007; 9: 465-470.
5. Cañabate Reche F, Daza Torres A, Campos Aguilera A, López Prieto F, Vázquez López M, López Muñoz J. Tuberculosis osteoarticular en la infancia: Una realidad en nuestro medio. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 73-76.
6. Rafiqi K, Yousri B, Arihi M, Bjitro C, Aboumaarouf M, El Andaloussi M. Unusual locations of osteoarticular tuberculosis in children: a report of 12 cases. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013; 99: 347-351.
7. Griffith JF, Kumta SM, Chung Leung P, Cheng JCY, Chow LTC, Metreweli C. Imaging of musculoskeletal tuberculosis: a new look at an old disease. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 398: 32-39.
8. Kamalashwaran KK, Rajkumar N, Mohanan V, Kalarikal R, Shinto AS. 99m-Tc-ubiquicidin scintigraphy in diagnosis of knee prosthesis infection and comparison with F-18 fluorodeoxy-glucose positron emission tomography/computed tomography. *Indian J Nucl Med*. 2015; 30(3): 259-262.
9. Kant KS, Agarwal A, Suri T, Gupta N, Verma I, Shaharyar A. Tuberculosis of knee region in children: a series of eight cases. *Trop Doct*. 2014; 44: 29-32.

Zúñiga Carrasco, Iván Renato*
Caro Lozano, Janett**

Coinfección dengue-leptospirosis en brote en Veracruz y municipios conurbados 2006

Co-infection dengue-*Leptospira* in Veracruz and neighboring municipalities outbreak 2006

Fecha de aceptación: agosto 2015

Resumen

INTRODUCCIÓN. En el año 2006, se presentó un brote de dengue en Boca del Río, Veracruz, en el que predominaron los serotipos 1 y 2, generando costos muy altos a todas las instituciones, los ingresos hospitalarios oscilaban alrededor de 15 por día en los hospitales de la zona en cuestión.

OBJETIVOS. Determinar la coinfección dengue-leptospirosis en muestras de pacientes captados como probables de dengue en el brote de Veracruz y municipios conurbados.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional. Se elaboró una base de datos de pacientes hospitalizados y ambulatorios con los diagnósticos probables de fiebre por dengue (FD), fiebre hemorrágica por dengue (FHD) y leptospirosis, el diagnóstico fue emitido por el Laboratorio Estatal de Salud Pública. Abarcando desde la semana 1 a la 50 del año 2006.

RESULTADOS. De las 1872 muestras positivas a fiebre por dengue, 11 (0.60 %) resultaron conjuntamente positivas a leptospirosis. De las 723 muestras positivas a fiebre hemorrágica por dengue 58 (8 %) resultaron positivas conjuntamente a leptospirosis. De las 69 muestras de comorbilidad FD/FHD y *Leptospira* 42 (60 %) eran pacientes femeninos y 27 (40 %) masculinos; el rango de edad se encontraba entre 8 y 77 años. Hospitalizados: 52 casos; ambulatorios: 17 casos.

CONCLUSIÓN. La fiebre Chikungunya, paludismo, dengue y *Leptospira* son padecimientos presentes en nuestro país, por tanto, deberán ser incluidos en el diagnóstico diferencial. Las coinfecciones, aunque son de baja frecuencia, pueden existir durante los brotes epidémicos.

Palabras clave: *fiebre por dengue, fiebre hemorrágica por dengue, leptospirosis, coinfección, brote, Veracruz.*

Abstract

INTRODUCTION. In 2006, there was an outbreak by serotype 1 and 2 dengue virus in Boca del Río, Veracruz., which generated very high costs to all institutions; hospital admissions ranged around 15 cases per day in hospitals in the geographical area.

OBJECTIVES. Determine leptospirosis dengue co-infection in patient samples captured as probable dengue outbreak in Veracruz and neighboring municipalities.

MATERIAL AND METHODS. Descriptive, retrospective, observational study. We developed a database of inpatient and outpatient with probable diagnosis of DF, DHF and leptospirosis patients, the diagnosis was issued by the State Laboratory of Public Health. Analysis includes the week 1 to week 50 of 2006.

RESULTS. Of the 1872 positive samples dengue fever 11 (0.60 %) were positive for leptospirosis together. Of the 723 samples positive for dengue hemorrhagic fever 58 (8 %) were positive for leptospirosis together. Of the 69 samples of co-morbidity DF / DHF and *Leptospira* 42 (60 %) were female, age range was between 8 and 77 years. Fifty two patients required hospitalization and 17 were outpatient.

CONCLUSIONS. Chikungunya fever, malaria, dengue and leptospirosis are conditions present in our country, therefore, they should be included in the differential diagnosis. The co-infections although they are low frequency may exist during outbreaks.

Keywords: *dengue fever, hemorrhagic dengue fever, leptospirosis, co-infection, outbreak, Veracruz.*

*Jefe del Departamento de Epidemiología. H.G.Z. #18 IMSS, Playa del Carmen, Quintana Roo.

**Jefa del Departamento de Epidemiología. H.G.Z. C/M.F. 1 IMSS, Chetumal, Quintana Roo.

Correspondencia: Iván Renato Zúñiga Carrasco

Av. Tecnológico Mz 9 Lt 1 SMZ 75, Playa del Carmen, Municipio de Solidaridad, Quintana Roo.

Tel: (984) 133 29 57

Dirección electrónica: ivan.zuniga@imss.gob.mx

Introducción

Leptospirosis y dengue son enfermedades infecciosas de importancia global, y dos de las diversas causas de enfermedad febril indiferenciada, especialmente en las regiones tropical y subtropical. Se estima que la incidencia anual de leptospirosis varía de 0.1 a 1.0 por cada 100 mil en climas templados, a 10 a 100 por cada 100 mil en los trópicos húmedos. Incidencias mayores a 100 por cada 100 mil se registran durante los brotes, y en grupos con alto riesgo de exposición. El dengue es endémico en la mayoría de las áreas tropicales y subtropicales del mundo.¹

El dengue (trátase de fiebre por dengue [FD] o fiebre hemorrágica por dengue [FHD]) es un padecimiento que se encuentra presente en México con variaciones anuales en su incidencia y brotes epidémicos de diferentes magnitudes, principalmente en los estados de la región sur-sureste, Pacífico y golfo de México. En estas regiones, la transmisión se presenta con mayor persistencia en 7 entidades federativas, incluyendo Veracruz, Oaxaca y Yucatán, las cuales concentran 8 de cada 10 casos confirmados. El dengue se ha convertido en la enfermedad más importante entre las enfermedades transmitidas por vector (ETVS). Entre los factores que podrían explicar la presencia y aumento de los casos de dengue, destacan los relacionados con los climáticos que influyen en la intensidad, duración de las temporadas de lluvia y frecuencia de huracanes; deficientes servicios urbanos, como carencia de agua potable, inadecuada disposición final de basura y desechos de viviendas, así como la falta de percepción de riesgos y nulas medidas de autoprotección y prevención de la población.²

La leptospirosis es una enfermedad transmitida por el contacto con agua contaminada con la orina de animales infectados; la presencia de intensas lluvias que favorecen las inundaciones determinan una mayor exposición de los sujetos a estas condiciones, especialmente en todas aquellas áreas donde la lluvia y el contacto con los animales domésticos y el ganado son denominadores comunes. Este hecho explica la alta prevalencia de la infección por *Leptospira*.³

En México, no se conoce con exactitud el número de casos registrados de leptospirosis; la importancia de esta enfermedad radica en las altas tasas de letalidad que puede alcanzar, sobre todo cuando no se identifica oportunamente. La literatura señala que de 5 % a 10 % de los casos son graves y potencialmente letales. Los casos y encuestas publicados son reducidos. Con respecto a los brotes de leptospirosis, hay poco reportado en la literatura nacional y diversos trabajos abarcan estudios realizados en especies animales más que en humanos. Sin embargo, esto no significa que la leptospirosis sea "rara", más bien es poco conocida y mal diagnosticada por los médicos. Principalmente, podemos inferir que los médicos generales y familiares la han diagnosticado erróneamente como "fiebre en estudio", "fiebre por dengue", "fiebre hemorrágica por dengue", o "hepatitis". Lo anteriormente descrito coincide con lo reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y diferentes autores, mismos que refieren un subregistro y un grave desconocimiento del padecimiento. La leptospirosis es una infección reemergente que amerita ser investigada a profundidad.⁴

Los cambios climáticos observados durante los últimos años en todo el planeta han repercutido en forma sustancial en la modificación de los nichos ecológicos en que se desarrollan muchas de las enfermedades infecciosas, en especial aquellas que son transmitidas por vectores y las zoonosis.

La coexistencia de diversos agentes patógenos causantes de enfermedad febril y hemorrágica como el dengue, obliga a tratar de identificarlos y conocer el nivel de transmisión de cada enfermedad, así como sus aspectos clínicos compartidos o diferentes, para poder estimar la magnitud real del problema y ofrecer al médico herramientas que le permitan establecer un manejo específico oportuno. En este sentido, muchos pacientes sospechosos de dengue que resultan negativos a las pruebas de laboratorio para esta infección, pueden resultar positivos a *Leptospira*. La similitud sintomática que presentan ambas enfermedades en su fase inicial ha propiciado dificultades para un diagnóstico oportuno, para la atención adecuada de los enfermos, así como para su notificación y clasificación.

La coexistencia de dengue y leptospirosis en el mismo nicho ecológico es de particular importancia porque al presentar características clínicas semejantes, implican un problema para el médico al momento de establecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento apropiado. Por lo tanto, sería importante el desarrollo de estrategias integrales de vigilancia epidemiológica, prevención y control de estas enfermedades que se basen en la participación conjunta del personal de salud, autoridades y la comunidad.⁵

La amplia superposición de los espectros de las manifestaciones sintomáticas de dengue y leptospirosis torna el diagnóstico clínico difícil para los médicos que atienden a los pacientes cuando hay coinfección aguda.

Kaur y John comentan que la fiebre indiferenciada es el principal síntoma observado, la única manera de establecer un diagnóstico específico y descartar otras enfermedades infecciosas es la realización de pruebas serológicas. Oliveira y colaboradores demostraron que muchos pacientes con síntomas clínicos de dengue arrojan resultados positivos para *Leptospira sp.* con base en análisis de laboratorio.^{6,7}

Existe poca literatura con respecto a la coinfección de leptospirosis y dengue. De los estudios más relevantes podemos destacar: Cabello y colaboradores en Paraguay, quienes reportaron un 8 % de serología positiva de coinfección de fiebre por dengue y *Leptospira* en la localidad de Carmen del Paraná (Itapúa), con una población de 7 155 habitantes.⁸ Crociati y colaboradores, reportaron un caso de coinfección de fiebre por dengue y *Leptospira* en un hombre de 41 años de edad, originario de la Amazonía brasileña.¹ Behera y colaboradores reportaron un caso de coinfección, fiebre por dengue, *Leptospira* y hepatitis, en un hombre de 23 años de edad, quien fue atendido en All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi.⁹ Rele y colaboradores reportaron un caso de coinfección de fiebre por dengue y *Leptospira* en una niña de 2.5 años de edad, originaria de Kandivli, Mumbai India.⁹ Dircio y colaboradores reportaron un 11.7 % de serología positiva de coinfección de fiebre por dengue y *Leptospira* en 20 casos de pacientes captados en tres unidades de Medicina

Familiar, así como un Hospital General de Zona del Instituto Mexicano del Seguro Social, con un tamaño de muestra de 171 pacientes.³ Levett y colaboradores reportaron un 8 % de serología positiva de coinfección de fiebre por dengue y *Leptospira* en muestras de pacientes que ingresaban al Queen Elizabeth Hospital in Bridgetown, Barbados en un brote de dengue entre los años 1995-1997.¹⁰

Situación epidemiológica del dengue en Veracruz

El estado de Veracruz posee las condiciones ecológicas propicias para la transmisión de diversas enfermedades y, de acuerdo con el número de notificaciones, es hasta la fecha una de las entidades considerada de alta endemicidad para el dengue. En Veracruz, se mantiene la lucha permanente contra el mosquito transmisor de la enfermedad del dengue, implementándose sobre todo medidas de prevención, encaminadas a evitar que el vector se reproduzca, es decir, controlando los posibles criaderos para evitar el inicio de su ciclo biológico y con ello su control. Siguiendo la estrategia de "patio limpio y cuidado del agua"¹¹ los Servicios de Salud de Veracruz están realizando una permanente campaña para involucrar a la población a que participe activamente en la eliminación de criaderos del mosquito. La época de lluvia, la intensa temporada de huracanes y la circulación de nuevos serotipos de dengue en los estados vecinos, son condiciones de riesgo por las cuales se espera un incremento significativo de casos, sobre todo la fiebre hemorrágica por dengue. Cerca de 60 comunidades del estado han sido consideradas de alto riesgo, en las cuales se realizan constantemente en forma estricta actividades de prevención y control del mosquito; la participación ciudadana es importante, ya que el cuidado de los depósitos de agua y la eliminación de los posibles criaderos hacen que la población tenga una mejor expectativa de salud. En el año 2004 y 2006 en esta zona y el área conurbada, se encontraron circulando el serotipo 2 y 3, los cuales originaron un brote de tal magnitud, que ameritó la implementación de acciones emergentes en los hospitales a fin de atender a todos los casos con fiebre hemorrágica

por dengue que así lo requirieran. El número promedio de pacientes hospitalizados por día en el año 2004 llegó a ser de hasta 30 pacientes ingresados diariamente en los 10 hospitales del área del brote. A partir del año 2005 se detectaron casos con el dengue virus tipo 1, el cual, aunado a los otros dos que se tenían circulando, originó que en el año 2006, con la sola presencia del serotipo 1 y 2, la población de Veracruz-Boca del Río enfrentara nuevamente una epidemia que generó costos a todas las instituciones: los ingresos hospitalarios oscilaban alrededor de 15 por día en los hospitales de la zona en cuestión, con un importante incremento en la demanda hospitalaria.¹²

Material y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional. Se elaboró una base de datos de pacientes hospitalizados y ambulatorios con los diagnósticos probables de FD, FHD y leptospirosis, el diagnóstico fue emitido por el Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de Veracruz. Abarcando desde la semana epidemiológica 1 a la 50. En dicha base de datos se elaboraron las variables tomando cada uno de los apartados contenidos en el "Estudio epidemiológico de caso de fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue" del Sistema Nacional de Salud, se incluyeron: resultado de muestra serológica, estado del paciente con respecto a la muestra, y en la variable "comentarios", se anotó brevemente la situación clínica del paciente.

Resultados

En el 2006, los brotes de dengue se reportaron de la semana 1 a la 50: 7 738 casos probables, de los cuales se confirmaron 2 595; 1 872 (24 %) de FD y 723 (9.3 %) de FHD; 107 (1.4 %) de *Leptospira*. El total de muestras serológicas se distribuyeron de la siguiente manera: dudosos 81 (1.0 %); negativos 1 878 (24 %); pendientes 1 434 (18 %); positivos 2 595 (33 %); pendientes de resultado 137 (1.7 %); rechazados 98 (1.2 %); renuentes 93 (1.2 %); sin muestra 1422 (18 %).

Figura 1
Localidades donde se localizaron los casos con comorbilidad

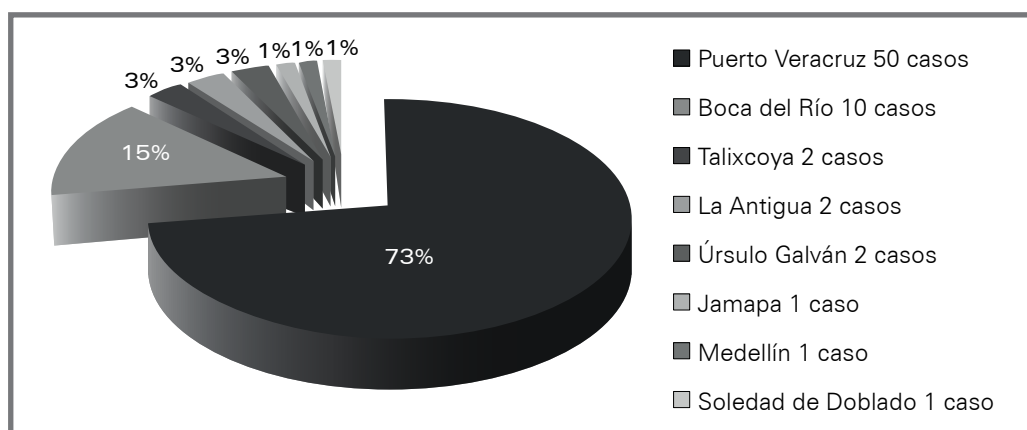


Figura 2
Instituciones donde fueron atendidos los casos con comorbilidad

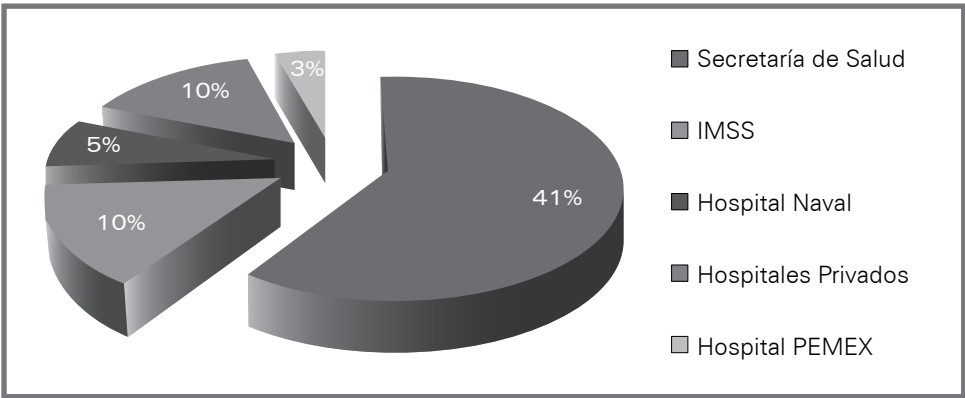
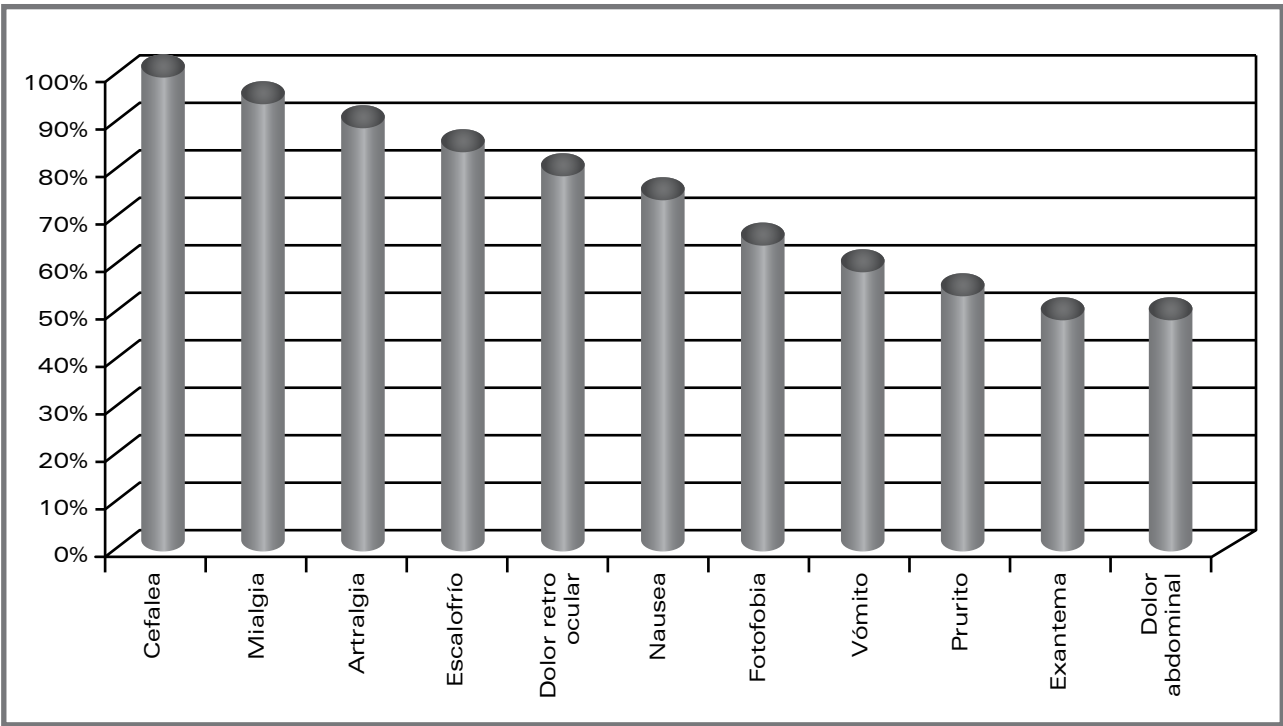


Figura 3
Sintomatología predominante en los casos de comorbilidad



- De las 1 872 muestras positivas a fiebre por dengue, 11 (0.60 %) resultaron conjuntamente positivas a leptospirosis.
- De las 723 muestras positivas a fiebre hemorrágica por dengue, 58 (8 %) resultaron conjuntamente positivas a leptospirosis.
- De las 69 muestras con comorbilidad FD/FHD y *Leptospira*, 42 (60 %) eran pacientes femeninos, y 27 (40 %) masculinos; el rango de edad se encontraba entre 8 y 77 años. Tomando en cuenta los 69 pacientes con comorbilidad entre el total de muestras positivas para FD/FHD, tenemos 3 %.

- Del total de pacientes con comorbilidad, requirieron hospitalización 52 casos y 17 fueron manejados en forma ambulatoria.

En las figuras 1 a 3 se presentan las localidades con mayor morbilidad durante el brote, las instituciones donde fueron atendidos los pacientes y la sintomatología que predominó en los casos analizados. El Puerto de Veracruz y Boca del Río fueron las zonas más afectadas. Las serovariedades de *Leptospira* encontradas en pacientes con comorbilidad fueron: *L. hardjo*, *L. Bratislava*, *L. grippotyphosa*, *L. tarassovi*, *L. lai*, *L. munchen*, *L. autumalis*, *L. canicola*, *L. pyrogenes*, *L. Pomona*, *L. ballum*.

Discusión

En todo brote de enfermedades transmitidas por vector (ETV), se genera una alta morbilidad, produciendo a su vez un elevado número de ingresos en las instituciones hospitalarias, incremento en los días de estancia y el empleo de insumos de manera alarmante. Sobre la comorbilidad de FH/FHD-*Leptospira*, podemos observar como dicho proceso de coinfección, el cual es poco común; se pudo documentar en este brote del 2006. Existen otros estudios sobre comorbilidad que encontraron un 8 % (Cabello y Levett^{5,10}) y un 11 % (Dircio³). Si realizáramos un ajuste por población junto con los dos primeros estudios mencionados, sería proporcional al 3 % encontrado en el presente estudio. Finalmente, el gran número de serovariedades encontradas en los pacientes nos hace sospechar de el gran número de reservorios a los que están expuestos los pacientes, así como el clima y ambiente idóneo para que puedan coexistir el dengue y la *Leptospira*.

Conclusión

Es importante que en las escuelas y facultades de medicina se estudien las enfermedades emergentes para poder hacer diagnósticos diferenciales con otras enfermedades febriles. La fiebre Chikungunya, paludismo, dengue y *Leptospira* son padecimientos presentes en nuestro país, por tanto, todas las aéreas médico-biológicas deben estar preparadas para un diagnóstico oportuno y eficaz. La evidencia de coexistencia de infecciones confirmadas en este estudio, permiten recomendar que siempre sean investigadas como parte del diagnóstico diferencial.

Referencias

1. Crociati, ML; Onofre, de MH. Coinfección por leptospirosis y dengue en un paciente de la Amazonía brasileña. *Rev Pan-Amaz Saude* 2010; 1(4):97-99.
2. Panorama de dengue. Centro de Información Estadística y Documental para el Desarrollo. Gobierno del Estado de Oaxaca. <http://www.ciedd.oaxaca.gob.mx/info/pdf/dengue.pdf> Consultado el 24/02/15.
3. Dircio Montes Sergio A, Gonzalez Figueroa E, Maria Saadia VG, Elizabeth SH, Beatriz RS, Altuzar Aguilar Victor M, et al. Leptospirosis prevalence in patients with initial diagnosis of dengue. *J Trop Med*. 2012; 2012:519701.
4. Zúñiga, CI; Caro, LJ. Panorama epidemiológico de la leptospirosis, Estados Unidos Mexicanos 2000-2010. *Enf Inf Microbiol* 2013 33 (2): 71-76.
5. Cabello MA, Cabral MB, Samudio M, Páez M, et al. Dengue y leptospirosis compartiendo el mismo nicho ecológico en la localidad ribereña de Carmen del Paraná (Itapúa). *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 2010; 6(1): 35-40.
6. Kaur H, John M. Mixed infection due to leptospira and dengue. *Indian J Gastroenterol*. 2002; 21(5): 206.
7. Oliveira ACA. Detecção de *Leptospira* sp no sangue periférico de indivíduos com suspeita de dengue, em Fortaleza, no ano de 2008-2010. *Rev Bras Med Trop*. 2010; 23 supl 1: 241.
8. Behera, B; Chaudhry, R; Pandey, A; Mohan, A; et al. Co-infections due to leptospira, dengue and hepatitis E: a diagnostic challenge. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4(1):048-050.
9. Rele, MC; Rasal, A; Despande, SD; Koppikar, GV; et al. Mixed infection due to *Leptospira* and dengue in a patient with pyrexia. *IJMM* 2001; 19(4): 206-207.
10. Levett, NP; Branch, LS; Edwards, NC. Detection of dengue infection in patients investigated for leptospirosis in Barbados. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2000; 62(1):112-114.
11. Guía de acciones municipales de promoción de la salud para la prevención y control del dengue. Promoción a la Salud. Secretaría de Salud. Internet: http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/programas/dengue_12/2_Guia_de_Acciones_Municipales.pdf. Consultado el 24/02/15.
12. Guías de atención para enfermos de dengue en la región de las Américas. Organización Panamericana de la Salud. 2010 Internet: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ndeng31482.pdf>. Consultado el 24/02/15.

Vallejo Agudelo, Esteban O.*
Rendón Villa, Sara María**
Gallego González, Daniel***

Virus del papiloma humano: su papel silencioso en la patogénesis de neoplasias y otras lesiones no anogenitales

Human papillomavirus: his silent role
in the pathogenesis of cancer and
other lesions in different areas of the
anogenital

Fecha de aceptación: septiembre 2015

Resumen

El virus del papiloma humano ha convivido con los humanos por muchos siglos y su importancia médica y epidemiológica radica en que produce gran variedad de patologías que varían desde lesiones dermatológicas benignas hasta carcinomas. La región anatómica más comúnmente afectada es la anogenital, sin embargo, en los últimos años se han reportado diversos casos de lesiones y neoplasias secundarias a la infección por el virus en otras partes del cuerpo. La transmisión de este virus no depende exclusivamente del contacto sexual, sino que está determinada por el contacto estrecho entre cualquier epitelio y mucosa infectada. A continuación, se realiza una revisión de las ubicaciones anatómicas donde se han reportado lesiones asociadas al virus del papiloma humano, diferentes del área anogenital.

Palabras clave: *infecciones por papilomavirus; neoplasias; virus.*

Abstract

The human papillomavirus has coexisted with humans for many centuries. These viruses cause a variety of pathologies from benign skin lesions to carcinomas. The anogenital area is the most affected, but in recent years have been reported other body areas with different injuries. Transmission is not only by sexual contact, but is determined by the close contact between any infected epithelium and mucosa. An analysis of other corporal sites is presented in this review

Keywords: *papillomavirus infections; neoplasms; viruses.*

Introducción

El virus del papiloma humano o papilomavirus humano (VPH) es un pequeño virus tipo ADN de doble cadena que ha convivido con los seres humanos por más de doce milenios, sufriendo mínimos cambios en su composición genética.¹ Su gran importancia médica y epidemiológica radica en que produce una amplia variedad de patologías, como lesiones anogenitales y neoplasias del tracto genital, incluyendo casi el 100 % de las neoplasias cervicales invasivas.² La adquisición del VPH ha sido relacionada estrechamente con factores de riesgo, tales como relaciones sexuales sin protección, bajos niveles educativos, alto índice de pobreza y estado civil diferente al casado.^{3,4} La infección por VPH es potencialmente

prevenible, sin embargo, es alarmante el número de personas infectadas y decesos que se reportan actualmente a causa de este virus.⁵ Se ha estimado que aproximadamente 633 000 personas adquieren la infección y 355 000 mueren al año, y pese a que existen pocos estudios que establecen su incidencia por regiones, se calcula que aproximadamente el 80 % de las personas infectadas se encuentran en países en desarrollo, principalmente de África y Sudamérica.⁶

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el VPH afecta más a mujeres que a hombres, con el agravante de estar claramente implicado en el desarrollo de cáncer cervicouterino, la segunda causa de mortalidad femenina en el

*Grupo de Investigación de Biología de Sistemas; Grupo de Investigación de Medicina Interna.

**Grupo de Investigación de Medicina Interna; Grupo de Investigación de Salud Pública de Baja Visión y Ceguera.

***Estudiante de medicina. Grupo de Investigación de Biología de Sistemas; Grupo de Ginecología y Obstetricia.

Correspondencia: Daniel Gallego González; Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia.

Dirección electrónica: daniel.gallegogo@upb.edu.co.
Tel: +57(4) 4936300.

mundo. Además, con los estudios realizados en las últimas décadas se ha podido esclarecer el rol que desempeña en la etiología o agravamiento de muchas otras patologías y neoplasias, tanto en hombres como en mujeres.² La fuerte asociación con el cáncer cervical se debe a la gran afinidad que tiene por este epitelio y el lugar de invasión. Sin embargo, en los últimos años ha sido posible encontrar lesiones ocasionadas por el VPH localizadas en sitios poco usuales, con esto se ha demostrado además, que no sólo el contacto sexual ocasiona la transmisión, sino también el contacto estrecho con mucosas o epitelios infectados.⁷ Los mecanismos de transmisión del VPH son: por contacto sexual, no sexual y materno. El contacto sexual es el principal en adultos y jóvenes, ya sea por un acto penetrante o por contacto genital íntimo. La transmisión no sexual se da por contacto de superficies o fómites contaminados con pequeñas laceraciones en la piel que permiten el ingreso del virus, o por autoinfección, llevándola de un sitio a otro en el mismo organismo.⁸ Finalmente, la transmisión materna, cuyo mecanismo no se ha descifrado por completo, se cree que puede ser prenatal o durante el parto y trae como consecuencia una enfermedad conocida como papilomatosis respiratoria recurrente.^{8,9}

Generalidades del virus

El VPH pertenece a la familia de los *Papillomaviridae*, es tipo ADN de doble cadena, pequeño y carece de envoltura. Posee una cápside icosaédrica compuesta por dos proteínas estructurales conocidas como L1 y L2.¹⁰ Su genoma circular de aproximadamente 8 Kb, codifica 8 marcos abiertos de lectura (ORF) para dos grupos de proteínas: las estructurales o tardías, anteriormente mencionadas, y las proteínas no estructurales o tempranas conocidas como E1, E2, E4, E5, E6 y E7;¹¹ además, todos los tipos de VPH poseen una región reguladora corriente arriba.¹² E1 y E2 están implicados en la replicación viral; E2 además participa en la regulación de la expresión de las proteínas E6 y E7; E4 codifica para la proteína encargada de quebrantar la malla de queratina citoplasmática; E5 participa en la replicación viral, en la transformación celular, en la regulación al alza de los factores de transcripción, la inhibición de la apoptosis y la evasión de la respuesta inmune. Las proteínas E6 y E7 desempeñan el papel protagónico en la transformación maligna de las células infectadas. E6 se une a la proteína reguladora de la apoptosis p53, la modifica e induce regulación a la baja, y además, se asocia con otras moléculas para modificar la subunidad catalítica de la enzima telomerasa, lo que conlleva a la inmortalización de la célula infectada. E7 mediante múltiples vías bioquímicas, lidera la pérdida de la regulación del ciclo celular y activa la expresión de varios genes necesarios para la replicación del ADN.¹⁰

El VPH contiene más de cien genotipos diferentes, entre los cuales cerca de treinta son responsables de lesiones anogenitales con potencial carcinogénico, incluso sin una lesión visible previa.^{9, 12, 13} Los genotipos -16, -18, -31, -33 y -35 son encontrados en estadios tempranos del carcinoma cervical, mientras que del condiloma acuminado se han aislado los genotipos -6, -11, -42, -44, -51, -55 y -69.¹²

¹³ La clasificación taxonómica más reciente contempla la

división de la familia *Papovaviridae* en *Papillomaviridae* y *Polyomaviridae*. La familia *Papillomaviridae* se divide en 29 géneros con un total de 189 tipos de papilomavirus aislados de humanos, mamíferos, marsupiales, aves y reptiles. Los VPH con importancia médica, porque afectan a los seres humanos, se ubican en los géneros alfa, beta, gamma, mu y nupapilomavirus, y entre ellos se distribuyen los genotipos anteriormente explicados. El más ampliamente estudiado por su implicación en la génesis de múltiples procesos neoplásicos es el alfapapilomavirus, donde se encuentran especies de bajo riesgo (-6 y -11) y de alto riesgo (-16 y -18) para el desarrollo de carcinomas.^{12,14-16}

Lo anterior ha revolucionado la perspectiva de la medicina y la ciencia sobre la prevención y enfoque de esta patología, así como sus consecuencias, como son las neoplasias transmisibles. Actualmente se dispone de dos vacunas para la prevención de las complicaciones de la infección, ellas son: Gardasil o tetravalente, que protege contra los genotipos 16 y 18 (los más carcinogénicos), y contra el 4 y 11 (productores de más del 90 % de verrugas anogenitales); y Cervarix o bivalente, que protege contra los genotipos 16 y 18.^{2, 17, 18}

Hoy en día, la herramienta diagnóstica más utilizada para la detección de lesiones o neoplasias cervicales es la citología cervical o prueba de Papanicolaou, que a pesar de presentar una tasa de falsos negativos que fluctúa entre 20 y 30 %, ha permitido la reducción de cerca del 80 % de los casos de cáncer de cérvix en Estados Unidos, sumado a las medidas de vacunación. Sin embargo, aún se diagnostican más de 11 000 casos y cerca de 3 700 mueren por esta razón anualmente en Estados Unidos. Lo más preocupante es que a esta estadística se suman miles más que se contagian con VPH y desarrollan neoplasias o lesiones en zonas atípicas.^{19, 20} Por este motivo, en el presente texto se describirá la evidencia que se tiene sobre las ubicaciones anatómicas donde se han reportado lesiones y patologías asociadas al virus del papiloma humano.

Cabeza y cuello

El 90 % de las neoplasias de cabeza y cuello son escamocelulares, las cuales constituyen en total la quinta neoplasia más común en el mundo con más de 600 000 casos diagnosticados en el 2008. Recientemente ha surgido un interés creciente sobre la patogenia que representa la infección con VPH en el desarrollo de estas neoplasias en la cabeza y el cuello, que afectan principalmente la cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe y laringe. De hecho, varios artículos de revisión han logrado establecer que la prevalencia de VPH en carcinomas de cabeza y cuello alcanza el 25 % de forma general, en orofaríngeos el 35.6 % y en los de cavidad oral 23.5 %.^{21, 22} Un estudio realizado en la ciudad de Medellín, donde se tomaron las biopsias de 175 cánceres de cabeza y cuello, recolectadas entre 1999 y 2008 para realizar detección de ADN viral a través de amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se encontró la presencia de VPH en el 18.9 % del total de las muestras, 23.9 % en aquellas provenientes de cavidad oral, 17.5 % de laringe y 13.3 % de orofaringe.²³

Los mecanismos de acción implicados en el desarrollo de neoplasias escamocelulares por infección previa de VPH se basan en la producción de alteraciones en el ciclo celular, modificación de los mecanismos de reparación del material genético, inflamación crónica y lesiones sobre el sistema inmune. Además, se ha identificado claramente que los principales factores de riesgo asociados a carcinomas de este tipo en cabeza y cuello son: el consumo de tabaco, alcohol, reflujo gastroesofágico ácido, dieta pobre combinada con estilo de vida hipodinámico (sedentarismo), exposición a radiación ionizante, ser de sexo masculino, la corta edad, y además se añaden las conductas sexuales inadecuadas.^{21, 23, 24} Pese a que el carcinoma generado como acción del VPH es de tipo escamocelular, la patogenia más marcada de este virus se ve en las zonas de transición epitelial escamocolumnar, es decir, donde el epitelio se convierte de plano estratificado a cilíndrico. Tal es el caso del tracto aéreo-digestivo superior, un punto susceptible a la aparición de las neoplasias que han sido mencionadas.²²

En la cavidad oral, el VPH puede causar papiloma escamoso, verruga *vulgaris*, condiloma acuminado, hiperplasia epitelial focal, leucoplasia vellosa, hiperplasia papilar, liquen plano, carcinoma verrucoso y carcinoma escamocelular. Este último, como se evidenció previamente, alcanza una tasa de asociación superior al 20 %.^{25,26} De las neoplasias no cervicales asociadas al VPH, el carcinoma escamocelular tonsilar es el que más relación muestra con esta infección, ya que cerca del 51 % de los pacientes afectados han tenido un contagio por VPH-16 y aunque originalmente se creía que el VPH-33 era el más asociado, se encontró apenas en el 4.6 % de los casos. Esto fue reportado por Syrjänen en 2004, quien compiló los 432 reportes de carcinoma tonsilar con detección de VPH, hechos a nivel mundial hasta entonces.²⁷ En 2011, un grupo de investigadores de Dinamarca encontró a través de un estudio descriptivo, que la tasa de carcinoma tonsilar se ha cuadruplicado en hombres y triplicado en mujeres entre los datos de 1978-1982 y los del 2003-2007, situación que se ha atribuido al aumento en la incidencia de VPH. Sin embargo, aún falta evidencia para aclarar esta asociación.²⁸

Por esa razón, en 2014 otro grupo escandinavo publicó su búsqueda para encontrar la frecuencia de presentación de VPH en las amígdalas palatinas de la población libre de tumores, para lo cual tomaron 80 muestras de población con patología amigdalina diferente a neoplasias, pero únicamente una de ellas la presentaba (1.25 %).²⁹ La estrecha relación mencionada previamente, se ha explicado porque la cercanía entre el epitelio escamocelular y el tejido linfático en las amígdalas pueden compartir propiedades con la transición epitelial escamocolumnar del cérvix, además, las múltiples criptas presentes a lo largo de la superficie epitelial de la orofaringe y específicamente de las amígdalas, proporcionan un ambiente más propicio para la patogénesis del VPH.³⁰

Pocos reportes se han hecho en la literatura científica sobre carcinomas papilares exofíticos de la cavidad oral. Terada publicó en el 2012 un caso de un carcinoma de encía con estas características y contrario a lo esperado, no se encontró ningún rastro de infección por VPH.³¹ También se ha reportado la asociación entre VPH y carcinoma naso-

faríngeo, el cual es poco frecuente, donde la coinfección con el virus de Epstein-Barr ejerce un papel importante. Un estudio reciente llevado a cabo en 89 personas blancas en Estados Unidos con carcinoma nasofaríngeo u orofaríngeo, no tratado previamente, mostró que 75 de ellos (84.3 %) tenían infección por VPH, de estos el 86.7 % eran por VPH-16, 5.3 % por VPH-18 y 4 % por VPH-35. De aquellos que tenían específicamente carcinoma nasofaríngeo, el 80 % estaba relacionado con VPH.³²

Los senos paranasales no quedan fuera de estas afecciones, ya que se viene discutiendo recientemente la implicación del VPH en la etiología del papiloma invertido, que constituye entre el 0.5 y 4 % del total de neoplasias del tracto naso-sinusal. Históricamente la etiología del papiloma invertido ha sido desconocida e incluso se ha creído que es por causas alérgicas; es casi por completo benigno a pesar de la malignización que puede sufrir entre el 5 y 15 % de los casos.^{33,34} Ha sido motivo de grandes controversias el papel que juega el VPH en este tipo de neoplasias, ya que existen inconsistencias en la detección del virus en muchos de los estudios reportados y la tasa de detección resulta ser muy variable, no obstante, constantemente aparecen nuevos estudios en busca de la interacción mencionada, tal es el ejemplo de Hoffmann y colaboradores, quienes analizaron 86 especímenes de senos paranasales (20 con mucosas intactas, 20 con pólipos, 26 con papilomas invertidos y 20 con carcinomas) y hallaron que mientras que todos los provenientes de mucosas intactas eran negativos para VPH, no ocurría lo mismo en las muestras de papiloma invertido y carcinoma.^{34, 35}

Las neoplasias de las glándulas salivales son muy poco frecuentes, con una incidencia que fluctúa de 1 a 6.5 casos por cien mil personas. Estos tumores, tanto benignos como malignos, están también asociados a la infección por VPH, como lo demuestra un estudio egipcio mediante el uso de la técnica de hibridación *in situ* para buscar la presencia de los genotipos 16 y 18 del VPH en muestras de pacientes con neoplasias de las glándulas salivales. El 23.52 % de todas las muestras de neoplasia analizadas fueron positivas para la infección por ambos genotipos, y todos los controles fueron negativos. Las neoplasias malignas solo mostraron infección en el 5.26 % mientras que las benignas en el 46.67 %.³⁶

Contrario a lo reportado anteriormente, otra investigación hecha en la República Checa negó la asociación entre los genotipos 16 y 18 del VPH con las neoplasias de glándulas salivales, al analizar 55 casos de tumores usando inmunohistoquímica p16 y PCR para la detección del ADN del virus. Los investigadores de este estudio concluyeron que ambas patologías no están relacionadas, por lo que sugieren la posibilidad de que los tumores de glándulas salivales pertenezcan al grupo de los tejidos en los cuales la inmunohistoquímica p16 no sea relevante biológicamente para el rol oncogénico de la infección por VPH.³⁷ En conclusión, existe aún controversia en este campo y no se cuenta con evidencias de peso para afirmar o negar la relación que puedan tener estas entidades, así que se espera un mayor número de estudios que permitan concluir con certeza las hipótesis planteadas por los estudios anteriormente mostrados.

Otro sitio de la región de cabeza y cuello en donde el VPH produce lesiones serias es el ojo, dado que en el limbo esclero-corneal existe una transición epitelial de plano estratificado no queratinizado en la conjuntiva a cilíndrico simple en la córnea, en adición a la presencia de células madre encargadas de regenerar constantemente la pérdida de células de la superficie corneal externa para contrarrestar el daño que sufren de manera continua, y que son de cierta forma susceptibles al estrés celular, pudiendo ser el origen de una neoplasia.³⁸ Aunque el carcinoma en el ojo es realmente raro, cerca del 80 % se encuentra en la zona del limbo y pese a que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), cataloga como débil a la evidencia de su relación con la infección previa por VPH, algunas series de casos han evidenciado que la prevalencia de este virus en el pterigio alcanza el 18 % y en el carcinoma escamocelular supera el 33 % de asociación. Para ambas entidades la exposición a rayos ultravioleta y ahora, la infección sexual por VPH constituye un factor de riesgo.³⁹⁻⁴¹ No obstante, se requieren más estudios y con otras metodologías para lograr conclusiones más certeras.

Tracto digestivo

El VPH también ha sido relacionado con enfermedades de la vía digestiva y específicamente con el esófago. Tal es el caso de un reporte de caso de una mujer con malacoplaquia esofágica en quien se realizaron estudios para identificar la etiología de esta afección, la cual corresponde a una lesión granulomatosa caracterizada por la presencia de cuerpos de Michaelis-Gutmann. En ella se encontró la presencia de VPH por inmunohistoquímica y en la discusión los autores plantearon que nunca se había reportado previamente la presencia de este virus en la malacoplaquia, ya que la teoría infecciosa de esta ha sido relacionada con *H. pylori*, *E. coli* y *R. equii*.⁴² Por otro lado, se afirma que este virus tiene una relación importante con el carcinoma esofágico. El carcinoma escamocelular de esófago es el octavo cáncer más común y la sexta causa de mortalidad por cánceres alrededor del mundo. Su mecanismo patogénico no ha sido dilucidado por completo, salvo pequeños adelantos en la comprensión del rol de los factores de riesgo como el tabaco, el alcohol, la ingestión de comida áspera y caliente, y ciertas deficiencias nutricionales. El VPH ha tomado importancia últimamente, lográndose demostrar su implicación en el 15.2 % de los carcinomas escamocelulares de este órgano.⁴³⁻⁴⁵

Una investigación publicada en junio de 2014 tenía como objetivo esclarecer la prevalencia de VPH en adenocarcinoma de estómago a través de PCR en busca de ADN viral, siguiendo un protocolo estricto con las 84 muestras seleccionadas para evitar contaminación de las mismas. No se identificó la presencia o actividad biológica del virus en ninguna muestra.⁴⁶ Por otro lado, se ha intentado establecer si el VPH está implicado en el carcinoma colorrectal (CCR), y el interés por aclarar esta situación ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. En mayo de 2014, se publicó un metaanálisis sintetizando los hallazgos de 37 estudios cuyo propósito era evaluar la relación mencionada,

desafortunadamente hubo heterogeneidad muy marcada entre los resultados ($I^2 = 97.2 \%$), y del total de 2 630 casos condensados de CCR, la prevalencia de VPH fue de 11.2 % (IC: 4.9-19.6 %), con fuerte variación geográfica, siendo mucho mayor la prevalencia en Sudamérica, entre los estudios analizados.⁴⁷ Antes de este, un metaanálisis recopiló la información disponible hasta julio de 2012, también con significativa heterogeneidad entre las 16 investigaciones incluidas (1 436 CCR) no sólo en cuanto a resultados sino también en metodologías. En éste, la prevalencia global fue de 31.9 % (IC: 19.3-47.9 %) e igualmente, el mayor porcentaje se vio en Sudamérica donde alcanzaba 60.8 % (IC: 42.7-76.4 %).⁴⁸

Tracto respiratorio

La papilomatosis recurrente del tracto respiratorio (RRP, por las siglas en inglés) es una lesión benigna exofítica de la vía aérea causada por el VPH -6 y -11, que también han sido asociados con el condiloma genital.^{49,50} Donne y col., publicaron en 2010 una revisión de la literatura médica con el objetivo de mostrar la evidencia existente sobre la etiología de la papilomatosis respiratoria, y sus conclusiones orientan a que con frecuencia existe coinfección por varios genotipos del VPH o por otros virus, pero que los directamente implicados en la etiología son los mencionados en el párrafo anterior, viéndose evoluciones de mayor gravedad en los colonizados por VPH-11 con respecto al VPH-6.⁵⁰ Aunque en muchos casos las manifestaciones tardan años en ser clínicamente evidentes, esta infección se adquiere preponderantemente al pasar por un canal de parto infectado por VPH, lo que conlleva a que el virus colonice el tracto respiratorio del recién nacido.^{51, 52} La localización inicial suele ser la comisura y el tercio anterior de las cuerdas vocales, de donde puede avanzar a cualquier parte de la laringe, la tráquea e incluso hacia los bronquios y el parénquima pulmonar, sin embargo, las afecciones de la tráquea distal y el parénquima pulmonar sólo se han visto en el 5 % y 1 % de los casos, respectivamente. En este orden de ideas, las manifestaciones clínicas incluyen una disfonía leve que tiende a progresar hacia afonía, puede aparecer estridor a la auscultación, dificultad respiratoria, neumonías de repetición, tos crónica, y de forma más tardía, disnea, disfagia e incluso muerte.^{53, 54}

A pesar del carácter benigno de las lesiones, pueden constituir una causa importante de mortalidad por su capacidad de crecer rápidamente e invadir toda la vía aérea y de recurrir aún después de varias extracciones quirúrgicas, y aunque es muy poco frecuente, se ha documentado la conversión a lesiones malignas.^{50, 55} Cuando las manifestaciones se presentan antes de los tres años de vida se considera que existe un mayor riesgo de extensión hacia las vías distales y por lo tanto, mayor mortalidad, lo que lleva a considerar los hallazgos tempranos como un factor de muy mal pronóstico.^{53, 54} Se ha visto implicado el VPH de forma directa en el desarrollo de carcinoma pulmonar, y a pesar de la necesidad de estudios más detallados que evidencien los mecanismos moleculares, se sabe que casi todas las vías de señalización que tienen un rol en el control de la carcinogé-

nesis pulmonar son bloqueadas o alteradas por el VPH.⁵⁶ La incidencia de la colonización del tracto respiratorio es difícil de determinar por las manifestaciones tardías, no obstante, se estima que en Estados Unidos la papilomatosis juvenil afecta a 4.3 de cada 100 000 habitantes. En cerca del 95 % de los papilomas solitarios de laringe se ha encontrado por hibridización de ADN la presencia de VPH, así como mayor prevalencia de los serotipos -6 y -11, con mayor tendencia a invadir las vías distales el serotipo -11.^{52, 57}

La papilomatosis respiratoria recurrente no tiene cura, es por eso que su tratamiento se ha enfocado a prevenir el compromiso de las vías respiratorias superiores y a mejorar la función vocal, conservando los tejidos laríngeos a través de procedimientos quirúrgicos, que en el paciente pediátrico pueden alcanzar cuatro cirugías por año y hasta veinte a lo largo de toda su vida. Por estas características, no sólo se ve afectada de forma particular la calidad de vida del individuo que padece la enfermedad, sino también la economía familiar y de la sociedad en general.^{52, 58} Los costos médicos directos de la prevención y tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente en Estados Unidos ha sido estimada en alrededor de 171 millones de dólares anualmente, que corresponde al 2.1 % del total del costo de las enfermedades relacionadas con VPH.⁹

Tracto urinario

Un grupo de investigadores de la Universidad de Granada y del Hospital Universitario San Cecilio, de Granada, España, revelaron un metaanálisis donde se manifestaba que, hasta julio del 2005, 44 estudios habían analizado la relación de la infección por VPH con el carcinoma vesical; 37 de ellos usaron PCR para la detección del virus y los 7 restantes usaron detección de antígenos y anticuerpos. Ambos grupos de estudio tuvieron análisis significativamente homogéneos y aunque no con los mismos grados, todos encontraron presencia de VPH y una relación moderada entre ambas entidades.⁵⁹ Los estudios han encontrado esta asociación con resultados más contundentes, tal es el caso de Barghi y col., quienes evidenciaron la presencia de VPH por PCR en el 35.6 % de carcinomas de células transicionales de vejiga y una relación siete veces mayor con respecto a grupos control.⁶⁰ Adicionalmente, ha sido posible cuantificar que el 16.7 % de las mujeres cuyos esposos tienen carcinoma vesical asociado a la presencia de VPH, desarrollan displasia cervical por este virus. Este último hallazgo fue el resultado de un estudio transversal iraní realizado entre 2004 y 2007.⁶¹ Por otro lado, existe una gran controversia científica con respecto al papel que pueda desempeñar este virus en la etiología y el progreso del cáncer de próstata. De un lado, están quienes han encontrado la presencia del VPH en las células normales y cancerígenas de la próstata y sostienen la idea de que las oncoproteínas de los genotipos de VPH de alto riesgo pueden protagonizar un mejoramiento en los mecanismos neoplásicos y por lo tanto contribuir al avance del carcinoma.⁶² En contraposición, aparecen estudios que tras analizar de manera exhaustiva muestras de adenocarcinomas prostáticos no hallan ADN del VPH y por lo tanto están en contra de las teorías que relacionan estas dos

afecciones. Un estudio de casos y controles realizado en 402 muestras de tejido prostático con hipertrofia benigna, previamente obtenidas por resección transuretral, de las cuales 201 pacientes habían desarrollado carcinoma prostático y 201 fueron escogidos como controles aleatoriamente, examinaron la presencia de múltiples virus y hongos, y en ninguna muestra se encontró la presencia de VPH. Por el contrario, la presencia de *Candida albicans*, Epstein Barr virus y el JC virus fueron los únicos hallazgos relacionados.⁶³ El carcinoma de células renales es una neoplasia parenquimatosa del riñón que constituye la malignidad renal más común del adulto, con cerca del 90 % del total de los cánceres renales y cifras que alcanzan los 270 mil casos anuales en todo el mundo. Poco se ha estudiado sobre su relación con el VPH, sin embargo, en un estudio pequeño con apenas 49 pacientes que presentaban este tipo de cáncer, se encontró la presencia de los genotipos 16 y 18 del VPH en 3 y 4 pacientes, respectivamente (14.29 % del total), mientras que para el grupo control de 16 pacientes sin cáncer no se encontró la presencia del virus.⁶⁴

Tolstov y colaboradores desarrollaron una revisión minuciosa de la evidencia existente sobre la presencia de VPH en malignidades urológicas, que vio la luz en enero de 2014, y demostraron que la única relación con suficiente peso de evidencia hasta el momento se da con el carcinoma escamocelular de pene, que no se incluye en la presente revisión por tratarse de una neoplasia genital, no obstante, hay información controversial e inconsistente con las malignidades de próstata, vejiga y riñón.⁶⁵ Lo anterior demuestra la necesidad de analizar más profundamente la interacción del VPH con el desarrollo de patologías del sistema urinario, con el fin de establecer resultados con mayor evidencia epidemiológica.

Piel

El VPH está presente con alta prevalencia en la piel de sujetos sanos y se conoce que la mayoría de los seres humanos tienen algún tipo de infección cutánea por VPH durante toda la vida, que generalmente es asintomática, pero debido a una falla del sistema inmune del hospedero, ya sea primaria o adquirida, por ejemplo por infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pueden comportarse como factores de riesgo importantes para el desarrollo de patologías cutáneas.⁶⁶⁻⁶⁸ Aunque la prevalencia es muy variable en diferentes regiones, entre el 3 y el 20 % de niños y adolescentes desarrollan alguna verruga, sin diferencia por sexos, que corresponde a una lesión cutánea por acantosis epidérmica papulomatosa, hiperqueratósica, con paraqueratosis causada por el VPH. Estas lesiones son de diagnóstico clínico y salvo algunos reportes, no tienen riesgo de malignizarse en personas inmunocompetentes.⁶⁸ Recientemente, el VPH se ha relacionado con neoplasias de la piel y los beta-papilomavirus han ganado importancia médica debido a la implicación que se ha visto con las neoplasias de piel no melanoma.⁶⁹ Esta asociación entre el beta-VPH y cáncer de piel no melanoma fue originalmente descrita en sujetos con epidermodisplasia verruciforme, un trastorno genético raro que se caracteriza por una suscepti-

bilidad aumentada a adquirir infecciones cutáneas como las generadas por el VPH, lo que ha llevado a pensar que juega un papel en la etiología del mismo.⁷⁰ Hasta el momento la evidencia crece día a día, y ya se acepta la relación experimental que existe entre los cánceres de piel no melanoma y el VPH, como factor de riesgo. En 2014 se publicó un rastreo de ADN viral en 26 muestras, 13 con carcinoma escamocelular (CEC) y 13 con carcinoma basocelular (CBC), entre las cuales se encontró VPH en 23.1 y 7.7 %, respectivamente. Los autores concluyeron que la importancia de descubrir los mecanismos implicados en el desarrollo de cáncer de piel no melanoma deben estar encaminados a encontrar tratamientos o métodos de prevención efectivos.⁷¹

Un estudio que analizaba biopsias de carcinoma de piel no melanoma y de la piel circundante al mismo, encontró presencia de VPH del género beta en 58 % de las muestras, mostrando mayor prevalencia en los de tipo CEC (78 %) que en los CBC (55 %).⁷² Otra investigación diferente, que pretendía mostrar la presencia de VPH como factor de riesgo para desarrollar carcinoma escamocelular de piel, mostró una fuerte seropositividad por cualquier tipo de beta-VPH, con aumento proporcional entre el número de especies encontradas y el riesgo a desarrollar el cáncer, excepto cuando el número de especies era mayor de ocho, en cuyo caso el aumento no se correlacionaba con el incremento del riesgo. Para los alfa, gama, mu y nupapilomavirus no se encontró algo similar a lo anterior.⁷³

Un estudio de casos y controles multicéntrico, realizado en 689 pacientes con carcinoma escamocelular y 845 controles de Australia, Italia y Países Bajos, además de evaluar la presencia de VPH, pretendía analizar la participación conjunta de la radiación ultravioleta en el desarrollo de este tipo de neoplasia dermatológica. Los investigadores evidenciaron que tener VPH representaba un factor de riesgo independiente para desarrollar CEC, con significancia estadística únicamente en los Países Bajos (OR 2.8 IC: 1.3-5.8). Para Australia e Italia se encontró asociación como factor de riesgo, pero no fue estadísticamente significativa. No obstante, la asociación entre exposición a radiación ultravioleta y desarrollo de CEC fue mucho mayor en quienes tenían infección por VPH, en todas las poblaciones.⁷⁴ Por último, un estudio realizado en Florida demostró unas relaciones estadísticamente significativas entre: la seropositividad por VPH del género alfa y el desarrollo de carcinoma de piel de células basales, la seropositividad para VPH de género beta y el carcinoma escamocelular, y finalmente, entre el VPH del género gama y ambos tipos de cáncer de piel no melanoma.⁷⁵

Sin embargo, a pesar de que en modelos experimentales se ha visto que algunos genotipos de VPH pueden inducir una transformación del tejido, los estudios epidemiológicos no han permitido confirmar con suficiente contundencia esta relación. Debido a que no se requiere exclusivamente de una infección por VPH para desarrollar este tipo de procesos proliferativos, se considera mejor como un cofactor asociado que aumenta el potencial mutagénico de los factores etiológicos capaces de desestabilizar por sí mismos el ADN nuclear y mitocondrial de las células epidérmicas.^{70, 76, 77} Tal es el caso de la exposición a rayos ultravioleta provenientes de la luz solar, pero a pesar del

aumento en el uso de bloqueadores solares en los últimos años, el cáncer de piel sigue ascendiendo en números, razón por la cual, la evaluación de cofactores como el VPH debe ser analizada con mayor detenimiento.⁷⁵

Mama

El cáncer de mama es la malignidad más frecuente de las mujeres y su incidencia ha aumentado 2.5 % en los últimos 50 años. Muchos factores de riesgo tales como los antecedentes familiares, las hormonas, el tabaco y el consumo de alcohol, han sido asociados a su patogénesis, no obstante, los mecanismos moleculares permanecen poco comprendidos. Por lo anterior, ha surgido la inquietud sobre la posibilidad que tiene el VPH de estar implicado también en estas neoplasias. Un equipo de investigadores argentinos que evaluaron la presencia de VPH en mujeres con cáncer de mama, hallaron el virus en 16 de las 60 pacientes (26 %) analizadas con PCR, gracias a lo cual concluyeron que el virus representa un factor de riesgo significativo para el avance del tumor, asociado a otros factores desencadenantes del mismo.⁷⁸

Otro grupo iraní buscó la presencia de VPH en carcinoma de mama y su asociación con la mutación BRCA. La discusión de la patogenia de las mutaciones relacionadas con este tipo de cáncer se escapan al propósito de la presente revisión, por lo que sólo se tomaron los resultados relacionados con la presencia de VPH, que estuvo en 27 de las 84 muestras tomadas (32.14 %), entre las cuales la mayoría correspondía a los genotipos VPH-16 y VPH-18 (37.03 % y 29.62 %, respectivamente).⁷⁹ Simultáneamente, un grupo de científicos mexicanos analizó la presencia de VPH en muestras de patología de mujeres con la variante metaplásica del cáncer de mama, y lograron encontrar ADN del virus en el 40 % de las muestras, de las cuales 87.5 % fue del genotipo VPH-16 y 12.5 % del VPH-18. Cabe resaltar que los investigadores concluyeron que la presencia de VPH en neoplasias de mama ha ganado un interés especial últimamente, por lo cual se ha podido encontrar una relación con el mismo, pero la correspondencia con la variante metaplásica permanece sin esclarecerse totalmente. Por ello, esta cohorte de pacientes mexicanas y su resultado positivo para la interacción de estas patologías representa un hito importante en el descubrimiento del VPH como factor de riesgo, no sólo para el desarrollo del tumor, sino para la formación de variantes más agresivas.⁸⁰

Adicionalmente, se demostró la transmisión de VPH en muestras de leche materna por medio de métodos de extracción y almacenamiento que impedían su contaminación extrínseca, gracias a un estudio en madres australianas sin antecedentes de cáncer de mama, en quienes se encontró 15 % de contaminación por este virus más 33 % por virus de Epstein-Barr. Los investigadores aclararon que el hallazgo de partículas de los virus mencionados no prueba que estos sean activos y que no se ha demostrado que el VPH sobreviva en los intestinos, por lo tanto, no es una prueba de su transmisión a los lactantes. Igualmente, existe la necesidad de realizar más estudios que aclaren las inquietudes surgidas a partir de estos hallazgos.⁸¹

Conclusiones

El VPH es un virus que ha convivido por miles de años con los seres humanos y se ha ido transformando en el patógeno implicado en varios tipos de lesiones, tanto benignas como malignas. La importancia de conocer este agente y su historia natural, radica en el impacto que se puede generar al realizar una adecuada prevención, un diagnóstico y manejo oportuno, con el objetivo de evitar todas aquellas complicaciones y secuelas catastróficas para la calidad de vida de los pacientes infectados.

Cada día crece la evidencia médica que lo relaciona como factor etiológico o de riesgo para desarrollar múltiples patologías en varios sistemas del organismo humano, no obstante, queda un camino largo por recorrer para dilucidar el rol exacto que ejerce en muchas de ellas, y ese es el reto que deben emprender las investigaciones venideras.

Referencias

1. Castellsagué X. "Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer". *Gynecol Oncol* 2008; 110(3 Suppl 2): S4-S7.
2. Gravitt P. "The known unknowns of HPV natural history". *J Clin Invest* 2011; 121(12): 4593-4599.
3. Rocha M, Juárez M, Jiménez M, Ramírez X, Gaytán M, Canteras P. "Identificación de factores de riesgo para contraer virus del papiloma humano en sexoservidores". *Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia* 2012; 38(2): 244-255.
4. Dunne E, Unger E, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. "Prevalence of HPV infection among females in the United States". *JAMA* 2007; 297(8): 813-819.
5. Castro M, Vera L, Posso H. "Epidemiología del cáncer de cuello uterino: estado del arte". *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2006; 57(3): 182-189.
6. Anil K. "Epidemiology and Clinical Aspects of HPV in Head and Neck Cancers". *Chaturvedi Head and Neck Pathol* 2012; 6: 16-24.
7. López A, Lizano M. "Cáncer Cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina". *Cancerología UNAM- INCan* 2006; 1: 31-55.
8. Lacour DE, Trimble C. "Human papillomavirus in infants: transmission, prevalence, and persistence". *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012; 25(2): 93-97.
9. Chesson H, Ekwueme D, Saraiya M, Watson M, Lowy D, Markowitz L. "Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States". *Vaccine* 2012; 30(42): 6016-6019.
10. Gnanamony M, Peedicayil A, Abraham P. "An overview of human papillomaviruses and current vaccine strategies". *Indian J Med Microbiol* 2007; 25(1): 10-7.
11. Stanley M. "Genital human papillomavirus infections: current and prospective therapies". *J Gen Virol* 2012; 93(Pt 4): 681-691.
12. de Villiers EM. "Cross-roads in the classification of papillomaviruses". *Virology* 2013; 445(1-2): 2-10.
13. Tchernev G. "Sexually transmitted papillomavirus infections: epidemiology pathogenesis, clinic, morphology, important differential diagnostic aspects, current diagnostic and treatment options". *An Bras Dermatol* 2009; 84(4): 377-389.
14. Bernard H, Burk R, Chen Z, Van K, Zur H, de Villiers E. "Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments". *Virology* 2010; 401(1): 70-79.
15. Chen Z, Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Anastos K, Segondy M, et al. "Evolution and Taxonomic Classification of Alphapapillomavirus 7 Complete Genomes: HPV18, HPV39, HPV45, HPV59, HPV68 and HPV70". *PLoS One* 2013; 8(8): e72565.
16. Burk R, Chen Z, Harari A, Smith B, Kocjan B, Maver P, et al. "Classification and nomenclature system for human Alphapapillomavirus variants: general features, nucleotide landmarks and assignment of HPV6 and HPV11 isolates to variant lineages". *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 2011; 20(3): 113-123.
17. Lin K, Doolan K, Hung C, Wu T. "Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines". *J Formos Med Assoc* 2010; 109(1): 4-24.
18. Smith G, Travis L. "Getting to know human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccines". *J Am Osteopath Assoc* 2011; 111(3 Suppl 2): S29-S34.
19. Bodily J, Laimins LA. "Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression". *Trends Microbiol* 2011; 19(1): 33-39.
20. De Guglielmo Z, Rodríguez A. "Methods used in the identification of human papillomavirus". *An Sist Sanit Navar* 2010; 33(1): 71-77.
21. Tribius S, Hoffmann M. "Human papilloma virus infection in head and neck cancer". *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(11): 184-190.
22. Campisi G, Giovannelli L. "Controversies surrounding human papilloma virus infection, head & neck vs oral cancer, implications for prophylaxis and treatment". *Head Neck Oncol* 2009; 1: 8.
23. Quintero K, Giraldo G, Uribe M, Baena A, Lopez C, Alvarez E, et al. "Human papillomavirus types in cases of squamous cell carcinoma of head and neck in Colombia". *Braz J Otorhinolaryngol* 2013; 79(3): 375-381.
24. Alibek K, Kakpenova A, Baiken Y. "Role of infectious agents in the carcinogenesis of brain and head and neck cancers". *Infect Agent Cancer* 2013; 8(1): 7.
25. Kumaraswamy KL, Vidhya M. "Human papillomavirus and oral infection: An update". *J Cancer Res Ther* 2011; 7(2): 120-127.
26. Isayeva T, Li Y, Maswahu D, Brandwein-Gensler M. "Human papillomavirus in non-oro-pharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review". *Head Neck Pathol* 2012; 6(1): S104-S120.
27. Syrjänen S. "HPV infections and tonsillar carcinoma". *J Clin Pathol* 2004; 57(5): 449-455.
28. Blomberg M, Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. "Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites". *Int J Cancer* 2011; 129(3): 733-741.
29. Rusan M, Klug TE, Henriksen JJ, Bonde JH, Fuursted K, Ovesen T. "Prevalence of tonsillar human papillomavirus infections in Denmark". *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014 [Epub ahead of print]. PMID: 25112603.
30. Kreimer A, Clifford G, Boyle P, Franceschi S. "Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(2): 467-75.

31. Terada T. "Papillary squamous cell carcinoma of the mandibular gingiva". *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5(7): 707-709.
32. Maxwell J, Kumar B, Feng FY, McHugh J, Cordell K, Eisbruch A, et al. "HPV-positive/p16-positive/EBV-negative nasopharyngeal carcinoma in white North Americans". *Head Neck* 2010; 32(5): 562-567.
33. Peng P, Har-El G. "Management of inverted papillomas of the nose and paranasal sinuses". *Am J Otolaryngol* 2006; 27(4): 233-237.
34. Lawson W, Schlecht N, Brandwein-Gensler M. "The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas: an analytic overview of the evidence". *Head Neck Pathol* 2008; 2(2): 49-59.
35. Hoffmann M, Klose N, Gottschlich S, Görögh T, Fazel A, Lohrey C, et al. "Detection of human papillomavirus ADN in benign and malignant sinonasal neoplasms". *Cancer Lett* 2006; 239(1): 64-70.
36. Hafeed L, Farag H, Shaker O, El-Rouby D. "Is human papilloma virus associated with salivary gland neoplasms? An in situ-hybridization study". *Arch Oral Biol* 2012; 57(9): 1194-1199.
37. Skálová A, Kašpírková J, Andrlé P, Hostička L, Vaneček T. "Human papillomaviruses are not involved in the etiopathogenesis of salivary gland tumors". *Cesk Patol* 2013; 49(2): 72-75.
38. Mcnairn A, Guasch G. "Epithelial transition zones: merging microenvironments, niches, and cellular transformation". *Eur J Dermatol* 2011; 21(2): 21-28.
39. McKelvie P, Daniell M, McNab A, Loughnan M, Santamaria J. "Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a series of 26 cases". *Br J Ophthalmol* 2002; 86(2): 168-73.
40. Di Girolamo N. "Association of human papilloma virus with pterygia and ocular-surface squamous neoplasia". *Eye (Lond)* 2012; 26(2): 202-211.
41. Kalogeropoulos C, Koumpoulis I, Papadiotis E, Zioga A, Gkrepi K, Pappa C, et al. "Squamous cell papilloma of the conjunctiva due to human papillomavirus (HPV): presentation of two cases and review of literature". *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1553-1561.
42. Yang Y, Xie Y, Li X, Guo J, Sun T, Tang J. "Malakoplakia of the esophagus caused by human papillomavirus infection". *World J Gastroenterol* 2012; 18(45): 6690-6692.
43. Yong F, Xudong N, Lijie T. "Human papillomavirus types 16 and 18 in esophagus squamous cell carcinoma: a meta-analysis". *Ann Epidemiol* 2013; 23(11): 726-734.
44. Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. "Global cancer statistics". *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
45. Herrera-Goepfert R, Lizano M, Akiba S, Carrillo-García A, Becker-D'Acosta M. "Human papilloma virus and esophageal carcinoma in a Latin-American region". *World J Gastroenterol* 2009; 15(25): 3142-3147.
46. Snietura M, Waniczek D, Piglowski W, Kopec A, Nowakowska-Zajdel E, Lorenc Z, et al. "Potential role of human papilloma virus in the pathogenesis of gastric cancer". *World J Gastroenterol* 2014; 20(21): 6632-6637.
47. Baandrup L, Thomsen LT, Olesen TB, Andersen KK, Norrild B, Kjaer SK. "The prevalence of human papillomavirus in colorectal adenomas and adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis". *Eur J Cancer* 2014; 50(8): 1446-1461.
48. Damin DC, Ziegelmann PK, Damin AP. "Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis". *Colorectal Dis* 2013; 15(8): e420-8.
49. Baidoo K, Kitcher E. "Recurrent respiratory papillomatosis: the Korle-Bu experience". *Ghana Med J* 2012; 46(1): 43-45.
50. Donne AJ, Hampson L, Homer JJ, Hampson IN. "The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis". *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74(1): 7-14.
51. Yuan H, Zhou D, Wang J, Schlegel R. "Divergent human papillomavirus associated with recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement". *Genome Announc* 2013; 1(4).
52. Venkatesan N, Pine H, Underbrink M. "Recurrent respiratory papillomatosis". *Otolaryngol Clin North Am* 2012; 45(3): 671-694.
53. Izadi F, Hamkar R, Ghanbari H, Abdolmotallebi F, Jahandideh H. "The role of Human papilloma virus (HPV) genotyping in recurrent respiratory papillomatosis in Rasoul Akram Hospital". *Med J Islam Repub Iran* 2012; 26(2): 90-93.
54. Ogata-Suetsugu S, Izumi M, Takayama K, Nakashima T, Inoue H, Nakanishi Y. "Acuse of multiple squamous cell papillomas of the trachea". *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17(2): 212-214.
55. Katsenos S, Becker HD. "Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review". *Case Rep Oncol* 2011; 4(1): 162-171.
56. Prabhu P, Jayalekshmi D, Pillai M. "Lung Cancer and Human Papilloma Viruses (HPVs): Examining the Molecular Evidence". *J Oncol* 2012; 2012: 750270.
57. Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H. "Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment". *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265(2): 147-151.
58. Armstrong L, Derkay C, Reeves W. "Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force". *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125(7): 743-748.
59. Gutiérrez J, Jiménez A, de Dios Luna J, Soto M, Sorlózano A. "Meta-analysis of studies analyzing the relationship between bladder cancer and infection by human papillomavirus". *J Urol* 2006; 176(6 Pt 1): 2474-2481.
60. Barghi M, Hajimohammadmehdiarbab A, Moghaddam S, Kazemi B. "Correlation between human papillomavirus infection and bladder transitional cell carcinoma". *BMC Infect Dis* 2005; 5: 102.
61. Barghi M, Rahjoo T, Borghei M, Hosseini-Moghaddam S, Amani D, Farrokhi B. "Association between the evidence of human papilloma virus infection in bladder transitional cell carcinoma in men and cervical dysplasia in their spouses". *Arch Iran Med* 2012; 15(9): 572-574.
62. Al Moustafa A. "Involvement of human papillomavirus infections in prostate cancer progression". *Med Hypotheses* 2008; 71(2): 209-211.
63. Bergh J, Marklund I, Gustavsson C, Wiklund F, Grönberg H, Allard A, et al. "No link between viral findings in the prostate and subsequent cancer development". *Br J Cancer* 2007; 96(1): 137-139.
64. Salehipoor M, Khezri A, Behzad-Behbahani A, Geramizadeh B, Rahsaz M, Aghdaei M, et al. "Role of viruses in renal cell carcinoma". *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23(1): 53-57.
65. Tolstov Y, Hadaschik B, Pahernik S, Hohenfellner M, Duensing S. "Human papillomaviruses in urological malignancies: a critical assessment". *Urol Oncol* 2014; 32(1): 46.e19-27.

66. De Koning MN, Struijk L, Bavinck JN, Kleter B, Schegget J, Quint WG, et al. "Betapapillomaviruses frequently persist in the skin of healthy individuals". *J Gen Virol* 2007; 88(Pt 5): 1489-1495.
67. Hampras SS, Giuliano AR, Lin HY, Fisher KJ, Abrahamsen ME, Sirak BA, et al. "Natural history of cutaneous human papillomavirus (HPV) infection in men: the HIM study". *PLoS One* 2014; 9(9): e104843.
68. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM; British Association of Dermatologists. "Guidelines for the management of cutaneous warts". *Br J Dermatol* 2001; 144(1): 4-11.
69. Ally MS, Tang JY, Arron ST. "Cutaneous human papillomavirus infection and Basal cell carcinoma of the skin". *J Invest Dermatol* 2013; 133(6): 1456-1458.
70. Gewirtzman A, Bartlett B, Tying S. "Epidermodysplasia verruciformis and human papilloma virus". *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(2): 141-146.
71. Drvar DL, Lipozenčić J, Sabol I, Mokos ZB, Ilic I, Grce M. "Human papillomavirus status in extragenital nonmelanoma skin cancers". *Clin Dermatol* 2014; 32(2): 248-252.
72. Zakrzewska K, Regalbuto E, Pierucci F, Arvia R, Mazzoli S, Gori A, et al. "Pattern of HPV infection in basal cell carcinoma and in perilesional skin biopsies from immunocompetent patients". *Virology* 2012; 9: 309.
73. Iannacone M, Gheit T, Waterboer T, Giuliano AR, Messina JL, Fenske NA, et al. "Case-control study of cutaneous human papillomaviruses in squamous cell carcinoma of the skin". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(8): 1303-1313.
74. Bouwies Bavinck JN, Neale RE, Abeni D, Euvrard S, Green AC, Harwood CA, et al. EPI-HPV-UV-CA group. "Multicenter study of the association between beta-papillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma". *Cancer Res* 2010; 70(23): 9777-9786.
75. Iannacone M, Wang W, Stockwell H, O'Rourke K, Giuliano A, Sondak V, et al. "Sunlight exposure and cutaneous human papillomavirus seroreactivity in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin". *J Infect Dis* 2012; 206(3): 399-406.
76. Wallace N, Robinson K, Howie H, Galloway D. "HPV 5 and 8 E6 abrogate ATR activity resulting in increased persistence of UVB induced ADN damage". *PLoS Pathog* 2012; 8(7): e1002807.
77. La Rosa G, Fratini M, Accardi L, D'Oro G, Della Libera S, Muscillo M, et al. "Mucosal and cutaneous human papillomaviruses detected in raw sewages". *PLoS One* 2013; 8(1): e52391.
78. Pereira A, Lorenzetti M, Gonzalez R, Cohen M, Gass H, Martinez P, et al. "Presence of human papilloma virus in a series of breast carcinoma from Argentina". *PLoS One* 2013; 8(4): e61613.
79. Rassi H, Mohammadian T, Salmanpor S, Roudmajani EG. "Relation between HPV genotypes and BRCA mutation in familial breast cancer". *J Microbiol Biotechnol* 2014. [Epub ahead of print]. PMID: 25293631.
80. Herrera-Goepfert R, Vela-Chávez T, Carrillo-García A, Lizano-Soberón M, Amador-Molina A, Oñate-Ocaña LF, et al. "High-risk human papillomavirus (HPV) ADN sequences in metaplastic breast carcinomas of Mexican women". *BMC Cancer* 2013; 13(1): 445.
81. Glenn W, Whitaker N, Lawson J. "High risk human papillomavirus and Epstein Barr virus in human breast milk". *BMC Res Notes* 2012; 5: 477.

Valencia Serrano, Nicolás*
Muñoz Pérez, Humberto**
Martínez Villaseñor, Esteban***
Valenzuela Villegas, José María***

Enfermedad de Weil: Reporte de caso | Weil's disease: Case report

Fecha de aceptación: agosto 2015

Resumen

La leptospirosis se caracteriza por ser una zoonosis con amplia distribución a nivel mundial en regiones tropicales, subtropicales y templadas, encontrando una estadística en países en desarrollo de 500 000 casos por año, con una mortalidad de 5-10 %. Se logra manifestar como afección leve hasta casos fulminantes, llamada enfermedad de Weil. Se caracteriza por presentar complicaciones multiorgánicas, y es la forma más grave de leptospirosis, presentando dos fases: aguda o septicémica e inmune, que conlleva una mortalidad de hasta el 10 %.¹ Se informa un caso confirmado de enfermedad de Weil, que cursó con falla multiorgánica y recuperación total, con resultado MAT confirmatorio.

Palabras clave: *enfermedad de Weil, leptospirosis, síndrome hemorrágico pulmonar severo, lesión renal aguda, ictericia.*

Abstract

Leptospirosis is characterized for being a zoonotic disease with an extensive distribution worldwide in tropical, subtropical and temperate regions. Has been reported about 500 000 cases per year in developing countries, with a mortality of 5-10 %. It can be manifest as a mild condition to fulminant cases, also called Weil's disease. Weil's disease can have multiple organ complications, and is the most severe form of leptospirosis, characterized by two phases: acute or septicemic and immune, which carries a mortality of up to 10 % of cases. A confirmed Weil's disease case with multi-organ failure and complete recovery is presented.

Keywords: *Weil's disease, Leptospirosis, acute renal failure, severe lung hemorrhagic syndrome, jaundice.*

Introducción

La leptospirosis es una de las zoonosis con mayor diseminación en el mundo. El curso de la infección en los humanos, es usualmente posterior al contacto directo o indirecto con la orina de algún animal infectado. La incidencia es significativamente alta en los estados con clima tropical, esto es debido a las condiciones favorables para las leptospirosis en condiciones de humedad y altas temperaturas.^{1,2} Con este nombre se conoce el estado infeccioso que ocasiona una bacteria de la familia de las treponemas, género *Leptospira*, con unas 16 especies identificadas que presentan 180 serotipos, comprendidos en 18 serogrupos.³ En la literatura cuneiforme mesopotámica del 2500 AC en adelante, se pueden encontrar menciones de signos patológicos, que sugieren casos de leptospirosis. En México, la Secretaría

de Salud informó en 1975 que se habían detectado muestras positivas en ratas de los estados del golfo (Tamaulipas, Veracruz, Tabasco y península de Yucatán), así como de los puertos de Mazatlán, Tampico y Veracruz.

La más severa manifestación de la infección por *Leptospira* es la enfermedad de Weil y el Síndrome Hemorrágico Pulmonar Severo (SPHS). La mortalidad por estas manifestaciones es de aproximadamente el 10 %, y con una letalidad mayor al 50 % en el caso de SPHS. Un pronto escrutinio en el abordaje del paciente con sospecha de la infección, requiere un manejo agresivo y monitorización estrecha. Los adultos entre los 30 y 40 años de edad, tienen un mayor riesgo de muerte.⁴

*Médico infectólogo y jefe del servicio de Infectología.

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

***Médico residente de Medicina Interna.

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

Correspondencia: Dr. Nicolás Valencia Serrano
Hospital Regional de Alta Especialidad "Gustavo A. Rovirosa Pérez",
Calle 3 S/N Colonia el Recreo, 86020 Villahermosa, Tabasco.

Dirección electrónica: nuvine11@hotmail.com

Caso clínico

Masculino de 51 años de edad, originario y residente de Playas del Rosario, Villahermosa, Tabasco. De ocupación campesino. Convive con perros y gatos. Sin antecedentes personales patológicos de importancia para su padecimiento actual.

Padecimiento actual: inicia 3 semanas antes de su ingreso a hospital con vómito postprandial e intolerancia a la VO, acompañado de diarrea de consistencia líquida en número no cuantificado, así como fiebre no cuantificada, cefalea, mialgias y artralgias con adinamia, motivo por el cual acude a atención médica. Con el antecedente de haber bañado a su perro con garrapaticida, el cual posteriormente falleció.

- Exploración física

TA. 120/80 mm Hg FC. 80x Temp. 38 °C

- Neurológico

Cooperativo y orientado en tiempo, persona lugar y situación. Ictérica de conjuntivas oculares. Cavidad oral con ictericia sublingual, mucosas secas. (Fotos 1, 2 y 3). Cuello sin compromiso. Campos pulmonares con ruidos respiratorios normales. Área cardíaca normal. Abdomen normal. Laboratorio: 7 de octubre de 2014: BH con Hb de 12.1 g/dl, Hto 36.6 %, leucocitos totales de 17 900/mm³, neutrófilos 12 100/mm³, linfocitos 1 800/mm³, plaquetas de 14 000/mm³; QS. Glucosa 76 mg/dl, urea 278 mg/dl, creatinina 9.44 mg/dl. Proteínas totales 5.3 g/dl, albumina 2.2 g/dl, globulina 3.1 mg/dl PFH, AST 83 UI/L, ALT 33 UI/L, DHL 1834 UI/L, bilirrubina total: 21.9 mg/dl, bilirrubina directa 16.5 mg/dl, indirecta 5.4 mg/dl. EGO: esterasa leucocitaria +++++, bacterias escasas, leucocitos abundantes, bilirrubina 2 mg/dl. Gasometría arterial: pH 7.4, pCO₂ 24 mm Hg, PO₂ 46.8 mm Hg, SatO₂: 72.2, HCO₃ 16.1. VIH: negativo por método de ELISA. Perfil para VHB: AgSVHB: negativo, Acs IgM e IgG a VHB: negativos. IgG e IgM a virus del dengue: negativo. Acs IgG a IgM a *Leptospira*: negativos. Procalcitonina 16.4 ng/dl. TP 10 segundos, TTP 24 segundos. USG de abdomen: Ambos riñones con características ecográficas inflamatorias, edema peri vesicular; hígado, páncreas y bazo ecográficamente normales. Reacciones febriles: negativas. MAT (prueba de aglutinación microscópica), 9 de octubre de 2014: *Tarasovi perezelsin* 1:1280.

- Evolución y tratamiento inicial

Soluciones; Hartmann 1000 cc por 8 horas + 2 ámpulas de bicarbonato. Cinco concentrados plaquetarios cada 12 horas; plasma fresco cada 12 horas., PSC 5 millones i.v. cada 4 horas., cambio de esquema antimicrobiano a: ceftriaxona 1 gramo i.v. cada 8 horas, hasta completar 14 días; hidrocortisona 100 mg i.v. cada 8 horas; gluconato de calcio 1 g i.v. cada 8 horas; furosemida 10 mg i.v. cada 12 horas.; DPA con recambios cada hora las primeras 48 horas, posteriormente cada 4 horas, durante 2 días. Egresado a los 16 días de manejo intrahospitalario con mejora importante en sus estudios de laboratorio.

Valorado en la consulta externa asintomático, función renal conservada, cifras de tensión arterial dentro de rangos normales, se determina alta definitiva.

Foto 1

Paciente con sufusión conjuntival

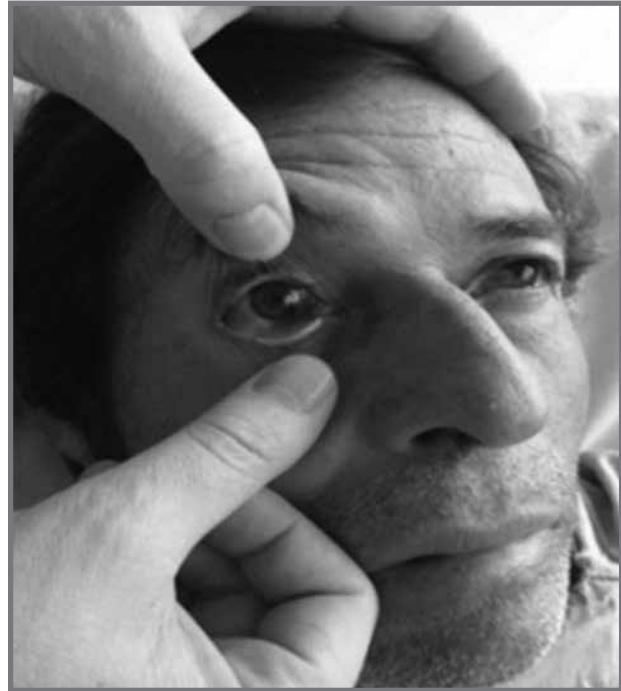


Foto 2

Paciente con sufusión conjuntival e ictericia (signo patognómico de leptospirosis)



Foto 3
Paciente con coluria



Discusión

La enfermedad de Weil es la forma más severa de leptospirosis. Los pacientes pueden presentar fiebre mayor a 40 °C, ictericia significativa, falla renal, necrosis hepática, afectación pulmonar, colapso cardiovascular, alteraciones neurológicas y diátesis hemorrágica, con un curso variable. La enfermedad de Weil puede ocurrir al final del primer estadio de la infección por *Leptospira* y durante el pico de segundo estadio, pero también en cualquier momento de la fase aguda.

La mayoría de los casos pueden ser diagnosticados por serología por el método de MAT, que es el más común,⁵ en México, es el estudio de validación de la enfermedad de acuerdo a la NOM.⁶ La sensibilidad y especificidad de MAT se ha determinado hasta 92 y 95 %, respectivamente en la leptospirosis humana.^{1,6}

En cuanto al uso de antibióticos, se ha determinado en revisiones previas que la penicilina es el antibiótico más utilizado, seguida de doxicilina dependiendo el estadio y gravedad de la enfermedad; sin embargo, los estudios reportan cada día mayor apoyo a ceftriaxona o cefotaxima. Hay reportes de casos utilizando ceftazidima, ampicilina y piperacilina. De igual forma, los aminoglucósidos se han considerado históricamente, sin embargo, la nefrotoxicidad que conlleva el uso de los mismos no los hace candidatos en estos pacientes debido a la potencial afección renal como parte de la historia natural de la enfermedad. En cuanto al uso de fluoroquinolonas, hay un caso reportado de uso de ciprofloxacino, sin embargo, también le administraron doxiciclina, por lo que no se determina la eficacia de las fluoroquinolonas de forma adecuada.⁷⁻⁹

Las ventajas en el uso de ceftriaxona son que no requiere ajuste de la dosis en pacientes con afección renal, su utilidad potencial en otras infecciones asociadas que puedan comprometer la vida del paciente, además que no hay reportes de casos que presenten reacción de Jarisch-Herxheimer, en comparación con el uso de penicilinas, las cuales pueden condicionar un mayor deterioro en el paciente.^{7,10} En el caso de este paciente, se documentó además una probable infección de vías urinarias por lo que el cambio a una cefalosporina de tercera generación permitió tratar ambas afecciones.

El uso de esteroides en el paciente con leptospirosis no ha sido bien establecido. En la actualidad, el mejoramiento del paciente con falla renal, trombocitopenia y hemólisis puede ser atribuido a la introducción de esteroides. Reportes de casos graves han reportado el beneficio de los glucocorticoides en leptospirosis severa, con hemorragia pulmonar, trombocitopenia y falla renal,⁵ así como disminuir la gravedad en la presentación de la reacción de Jarisch-Herxmeier.¹⁰ En cuanto a la respuesta inmunológica en el paciente, se ha determinado el importante papel de las citocinas en la progresión de la enfermedad y la presentación de complicaciones, siendo protagonistas la IL-6 e IL-10, por lo que el empleo de glucocorticoides puede atenuar esta respuesta y mejorar el pronóstico de los pacientes.¹¹

Conclusiones

Los síntomas no específicos de la leptospirosis y la geografía de zonas tropicales de la infección, dan lugar a un gran número de diagnósticos diferenciales incluyendo: paludismo, dengue, citomegalovirus, virus de Epstein –Barr, tifoidea, tifo, hepatitis, influenza, fiebre Q, brucelosis, Virus del Rio Roos, encefalitis del Valle de Murray y la encefalitis por virus japonés.¹² En el caso que reportamos se considera que el paciente se presentó en una fase tardía de la enfermedad, tuvo una clara manipulación de un perro enfermo, y en el paciente se confirmó un resultado positivo de *Leptospira interrogans* serovariedad *perepelitsin* por prueba de MAT positiva.¹³

Después de 60 años de la disponibilidad de antibióticos, el manejo para la leptospirosis, aún no está totalmente definido. Estudios recientes en humanos, sugieren las cefalosporinas de tercera generación, específicamente ceftriaxona y cefotaxime, pueden considerarse el manejo de elección en casos sospechosos o confirmados de infección por leptospirosis.¹⁴

Aún no está bien establecido el uso de glucocorticoides, sin embargo, en este caso se utilizaron glucocorticoides intravenosos sugiriendo que ayudaron en una adecuada respuesta clínica,¹⁵ agregando la diálisis peritoneal temprana como medida de soporte. Existen en la literatura internacional numerosos reportes de casos en los que se observa que el uso de glucocorticoides mejora el pronóstico del paciente, sin embargo, es necesario un estudio adecuado en el uso de los mismos para demostrar fehacientemente su rol terapéutico.

Referencias

1. Norma VB, Maria FS, Yosena C y cols. Diagnóstico de leptospirosis humana: evaluación de la aglutinación macroscópica en diferentes etapas de la enfermedad. *Salud pública de México* / vol. 54, No. 5, septiembre-octubre de 2012.
2. Paul NL. Leptospirosis. *Review. Clin. Microbiol. Rev.* 2001; 14(2):296.
3. Arturo EB. Leptospirosis. *Rev Biomed* 2001; 12:282-287.
4. Alan JA, Daniel AA, Mitermayer *et al.* Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:376-386.
5. Elias N, Anurag K, Elie EC, *et al.* Fulminant Leptospirosis (Weil's disease) in an urban setting as an overlooked cause of multiorgan failure: a case report. *J Med Case Reports* 2011; 5:7.
6. NOM-029-SSA2-1999, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de la leptospirosis en el humano.
7. Georgios P, Antonio C. Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28: 491-496.
8. Thanachai P, Somnuek D, Asda V *et al.* Ceftriaxone compared with Sodium Penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1507-13.
9. Lampros R, Georgios P, Nikolaos A. Use of Ceftriaxone in patients with severe leptospirosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28: 259-261.
10. Guerrier G, D'Örtenxio E. The Jarisch-Herxheimer reaction in Leptospirosis: A Systematic Review. 2013; 8(3): e59266. doi:10.1371/journal.pone.0059266.
11. Reis EA, Hagan JE, Ribeiro GS, *et al.* Cytokine Response Signatures in Disease Progression and Development of Severe Clinical Outcomes for Leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dise* 2013;7(9):e2457. doi:10.1371/journal.pntd.0002457.
12. Andrew S. Leptospirosis. *Australian Family Physician* 2010; 39: 7.
13. Albert IK, Cyrille G, Mathieu P. Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonosis pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 736-747.
14. Matthew EG, Duane RH, Clinton CM. Antimicrobial therapy for Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2006, 19: 633-537.
15. Minor K, Mohan A. Severe leptospirosis: treatment with intravenous corticosteroids and supportive care. *Am J Emerg Med* 2013; 31(2):449.e1-2.

Comparación de casos incidentes de tuberculosis multidrogoresistente en pacientes que ingresaron a retratamiento entre una región tropical y una no tropical en Perú

Pichardo Rodríguez, Rafael*
Grandez Urbina, J. Antonio*
Guevara Bueno, Yahaira*

Comparison of incident cases of multidrug-resistant tuberculosis among tropical and non-tropical region in Perú

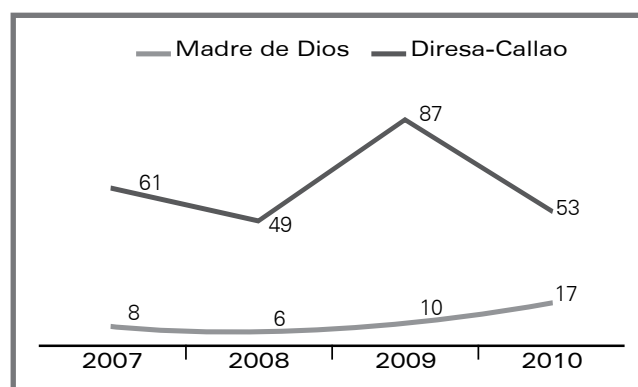
Fecha de aceptación: septiembre 2015

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa en su mayoría crónica, donde *Mycobacterium tuberculosis* (descrito por Robert Koch en 1882), es el agente causal de la mayor parte de la tuberculosis (TBC) humana a nivel mundial.¹ En los últimos años, la aparición de la resistencia a los fármacos usados para el tratamiento ha constituido un obstáculo para el manejo de los casos. La resistencia puede aparecer por mutación genética espontánea a través de las sucesivas divisiones del bacilo y por intervención humana (debido a una mala prescripción farmacológica, supervisión terapéutica deficiente, mala calidad de fármacos), permitiendo su consecuente reemergencia, fundamentalmente, ante la monoterapia real o encubierta.²

En pacientes en retratamiento, en Perú, la tasa de multidrogoresistencia (MDR) es alta, como lo reporta Grandez,³ en su tesis de grado. En un estudio realizado por Grandez y colaboradores,⁴ en una región tropical en Perú (Madre de Dios), reporta una elevada frecuencia de casos de MDR, pero no en gran cantidad como en Callao (Departamento de Lima).

Con base en las diferencias, realizamos una comparación de los casos incidentes de TBC multidrogoresistente (TBC-MDR) de Callao y Madre de Dios (MD). Donde podemos observar (resumimos los hallazgos en la gráfica 1), el predominio de casos en Callao, zona urbana ubicada en la capital de Perú, a diferencia de MD, con pocos casos. También se observa la fluctuación de casos incidentes en Callao, en comparación con los casos en MD, que van en aumento.

Figura 1
Comparación de nuevos casos de TBC-MDR



La MRD, es un problema multifactorial, donde intervienen factores del propio *Mycobacterium tuberculosis*, del paciente, de las políticas en salud (planteándose al extremadamente resistente [XDR] como una negligencia en salud pública) entre otras.^{2,5} Considerando la menor frecuencia de casos en la población de Madre de Dios, se requiere esclarecer la razón de esta diferencia de TBC-MDR con respecto a la capital. Se deberá determinar si esta variación es real o si se requiere un mayor control y mejor registro, sobre todo porque se requiere anticipar que sucederá al pasar de los años.

Referencias

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins Basic Pathology. Elsevier Health Sciences; 2012. 925 p.
2. Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). Guías Latinoamericanas de Diagnóstico y Tratamiento de la Tuberculosis Farmacorresistente. Buenos Aires, 2007.
3. J. Antonio Grández-Urbina. Perfil de farmacoresistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes que ingresaron a retratamiento de los establecimientos de las redes de Salud Bonilla, Bepeca y Ventanilla, DIRESA Callao, 2006-2010 [Tesis de Bachiller en Medicina]. [Universidad Ricardo Palma]; 2012.
4. J. Antonio Grández-Urbina, Pichardo-Rodríguez R, Sebastian, Bedoya-Vidal, Jhonatan, Gonzalo-Rodríguez, A, Santillan-Romero, María, Sotelo-Alva, et al. Perfil de farmacoresistencia del *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes que ingresaron a retratamiento en una región tropical de Perú, 2007-2013. Presentación de Posters presented at: QUINTA CONFERENCIA ANUAL ASTMH PERÚ; 2015; Complejo Empresarial de la Cámara de Comercio de Lima.
5. Van Rie A, Enarson D. XDR tuberculosis: an indicator of public-health negligence. *Lancet*. 2006 Nov 4;368(9547):1554-6.

*Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.

Correspondencia: Rafael Pichardo Rodríguez
Dirección electrónica: rafael_martin1352@hotmail.com
Teléfonos: 05113593936/ 0511987757675

ÍNDICE enero-marzo 2015

- 5 | • Editorial
García Juárez, I.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 6 | • Prevalencia de bacilos gram negativos resistentes a los antibióticos en un hospital de Colombia
Chávez, M.
Sánchez, C.
Dorado, J.L.
- 13 | • *Acinetobacter baumannii* un patógeno emergente. Reporte de casos
García Acosta, J.
Aguilar García, C.R.

- 18 | • Guía del grupo mexicano de diagnóstico y tratamiento de la Coccidioidomicosis
Mendoza Mendoza, A.
Acuña Kaldman, M.
Álvarez Hernández, G.
Cano Rangel, M.A.
Castillo Ortega, G.
Dorame Castillo, R.
- González Becuar, C.G.
Gutiérrez Urquidez, M.I.
Ibarra Galindo, M.Á.
Laniado Laborín, R.
Miranda Mauricio, S.
Rendón, A.

ACTUALIDADES

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

CASO CLÍNICO

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

INDEX January-March 2015

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

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 6 | • Prevalence of Gram Negative Bacilli resistant to antibiotics in a Colombia hospital
Chávez, M.
Sánchez, C.
Dorado, J.L.
- 13 | • *Acinetobacter baumannii* an emerging pathogen. Case report
García Acosta, J.
Aguilar García, C.R.

- 18 | • Mexican group guidelines for diagnosis and treatment of Coccidioidomycosis
Mendoza Mendoza, A.
Acuña Kaldman, M.
Álvarez Hernández, G.
Cano Rangel, M.A.
Castillo Ortega, G.
Dorame Castillo, R.
- González Becuar, C.G.
Gutiérrez Urquidez, M.I.
Ibarra Galindo, M.Á.
Laniado Laborín, R.
Miranda Mauricio, S.
Rendón, A.

REVIEW ARTICLES

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

CLINICAL CASE

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

ÍNDICE abril-junio 2015

- 49 | • Editorial
Palma Chan, A.G.

ARTÍCULOS ORIGINALES

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

ACTUALIDADES

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

CASO CLÍNICO

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

INDEX April-June 2015

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

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

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

REVIEW ARTICLES

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

CLINICAL CASE

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

ÍNDICE julio-septiembre 2015

- 81 | ◉ Editorial
Pavia Ruz, N.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 83 | ◉ Co-infecciones secundarias y SIDA: un enfoque metaanalítico
Pertuz Belloso, S.B.
- 92 | ◉ El peso de la obesidad en la letalidad de la Influenza A (H1N1): un estudio de casos y controles
Romo Martínez, J.E.
González Barrera, J.A.
Herrera Solís, M.E.
Valencia Espinosa, S.C.
- 97 | ◉ Perfil de resistencia a antimicrobianos de *E. coli* aislada de pacientes con infección urinaria nosocomial en un hospital de segundo nivel de atención en la ciudad de México
Ramírez Sandoval, M.L.P.
Varela Ramírez, M.A.
Colunga Guillén, J.G.
Salcedo Romero, R.
Hernández Gómez, V.
Santiago Santiago, R.
Roldán Vences, A.

ACTUALIDADES

- 101 | ◉ Bacteremia nosocomial: descripción situacional en un hospital de tercer nivel
Araujo Meléndez, J.
Espinoza Martínez, J.E.
Ruiz González, J.M.
Fragoso Morales, L.E.

CASO CLÍNICO

- 105 | ◉ Encefalitis y enfermedad cutánea neonatal por Virus Herpes Simple tipo 2. Reporte de un caso
Gil Veloz, M.
Castro Macías, I.
Vázquez-Briseño, J.
Castellanos Martínez, J.M.
Carralles Cuellar, R.
Tovar Sánchez, J.A.
Solórzano Santos, F.

INDEX July-September 2015

- 81 | ◉ From the editors
Pavia Ruz, N.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 83 | ◉ Secondary co-infections and AIDS: A meta-analytic approach
Pertuz Belloso, S.B.
- 92 | ◉ The burden of obesity in the lethality of influenza A (H1N1): A case-control study
Romo Martínez, J.E.
González Barrera, J.A.
Herrera Solís, M.E.
Valencia Espinosa, S.C.
- 97 | ◉ Antimicrobial resistance profile in *E. coli* isolates from patients with nosocomial urinary tract infection from a second care level hospital in Mexico City
Ramírez Sandoval, M.L.P.
Varela Ramírez, M.A.
Colunga Guillén, J.G.
Salcedo Romero, R.
Hernández Gómez, V.
Santiago Santiago, R.
Roldán Vences, A.

REVIEW ARTICLES

- 101 | ◉ Nosocomial bacteremia: descriptive study in a tertiary level hospital
Araujo Meléndez, J.
Espinoza Martínez, J.E.
Ruiz González, J.M.
Fragoso Morales, L.E.

CLINICAL CASE

- 105 | ◉ Neonatal encephalitis and skin disease by Herpes simplex virus type 2. Case report
Gil Veloz, M.
Castro Macías, I.
Vázquez-Briseño, J.
Castellanos Martínez, J.M.
Carralles Cuellar, R.
Tovar Sánchez, J.A.
Solórzano Santos, F.

ÍNDICE octubre-diciembre 2015

- 113 | ◉ Editorial
Vázquez Rosales, G.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 115 | ◉ Infecciones nosocomiales: etiología y distribución topográfica en pacientes atendidos en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí
Turrubiarres Martínez, E.A.
Morales Barragán, M.N.
Jacinto Carrizales, E.G.
Flores Santos, A.
De Lira Torres, M.A.
Fragoso Morales, L.E.
- 121 | ◉ Tuberculosis musculoesquelética en pacientes pediátricos: Reporte de casos
Gil Veloz, M.
R. Colmenares B.D.
Solórzano Santos, F.
- 124 | ◉ Coinfección dengue-leptospirosis en brote en Veracruz y municipios conurbados 2006
Zúñiga Carrasco, I.R.
Caro Lozano, J.

ACTUALIDADES

- 129 | ◉ Virus del papiloma humano: su papel silencioso en la patogénesis de neoplasias y otras lesiones no anogenitales
Vallejo Agudelo, E.O.
Rendón Villa, S.M.
Gallego González, D.

CASO CLÍNICO

- 138 | ◉ Enfermedad de Weil: Reporte de caso
Valencia Serrano, N.
Muñoz Pérez, H.
Martínez Villaseñor, E.
Valenzuela Villegas, J.M.
- 142 | ◉ Comparación de casos incidentes de tuberculosis multidrogoresistente en pacientes que ingresaron a un tratamiento entre una región tropical y una no tropical en Perú
Pichardo Rodríguez, R.
Grandez Urbina, J.A.
Guevara Bueno, Y.

INDEX October-December 2015

- 113 | ◉ From the editors
Vázquez Rosales, G.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 115 | ◉ Etiology and distribution of nosocomial infections, in patients from the Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" San Luis Potosí
Turrubiarres Martínez, E.A.
Morales Barragán, M.N.
Jacinto Carrizales, E.G.
Flores Santos, A.
De Lira Torres, M.A.
Fragoso Morales, L.E.
- 121 | ◉ Musculoskeletal tuberculosis in pediatric patients: a case series
Gil Veloz, M.
R. Colmenares B.D.
Solórzano Santos, F.
- 124 | ◉ Co-infection dengue-Leptospira in Veracruz and neighboring municipalities outbreak 2006
Zúñiga Carrasco, I.R.
Caro Lozano, J.

REVIEW ARTICLES

- 129 | ◉ Human papillomavirus: his silent role in the pathogenesis of cancer and other lesions in different areas of the anogenital
Vallejo Agudelo, E.O.
Rendón Villa, S.M.
Gallego González, D.

CLINICAL CASE

- 138 | ◉ Weil's disease: Case report
Valencia Serrano, N.
Muñoz Pérez, H.
Martínez Villaseñor, E.
Valenzuela Villegas, J.M.
- 142 | ◉ Comparison of incident cases of multidrug-resistant tuberculosis among tropical and non-tropical region in Perú
Pichardo Rodríguez, R.
Grandez Urbina, J.A.
Guevara Bueno, Y.