

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

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

VOL. 45

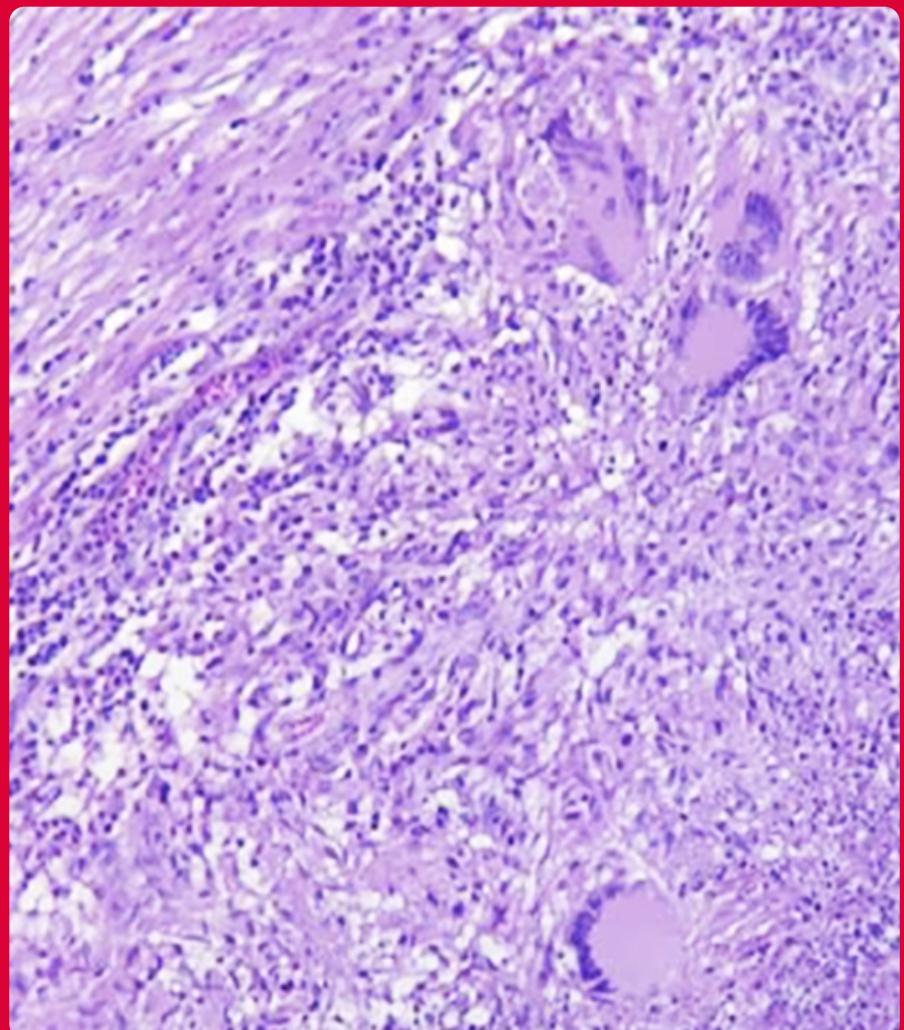
#4 OCTUBRE-DICIEMBRE 2025



www.amimc.org.mx

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 MÉDICA, Medigraphic.

Indizada en Imbiomed <https://www.imbiomed.com.mx/>
Medigraphic <https://www.medigraphic.com/>



Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Órgano oficial de la Asociación
Mexicana de Infectología y del Consejo Mexicano
de Certificación en Infectología

Dr. Fortino Solórzano Santos
Editor

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales
Coeditor

Martha Esthela Chávez Hernández
Coordinación Administrativa

Comité Editorial

Dra. Celia Alpuche Aranda
Dr. Humberto Díaz Ponce
Dr. Jesús Reyna Figueroa
Dra. Martha Aviles Robles
Dra. Ma. del Rayo Morfín Otero
Dr. Onofre Muñoz Hernández

Dra. Noris Pavía Ruiz
Dr. Federico J. Ortíz Ibarra
Dr. Samuel Ponce de León Rosales
Dr. Eduardo Rodríguez Noriega
Dr. Guillermo Ruiz Palacios
Dr. José Ignacio Santos Preciado
Dr. José Sifuentes Osornio

Dr. Juan Carlos Tinoco Favila
Dra. Rosa María Wong Chew
Dra. Patricia Volkow Fernández
Dra. Gabriela Echániz Avilés
Dr. José Antonio Hurtado Montalvo
Dr. Gerardo Palacios Saucedo

Editores Internacionales

Argentina

Dra. Angela Gentile

Brasil

Dr. Dorival Duarte de Lima
Dr. Eitan N. Berezin

Colombia

Dra. Ma. Lilia Díaz Betancourt
Dr. Pio López

Costa Rica

Dr. Adriano Arguedas
Dra. María Luisa Avila Agüero

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

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

**Asociación Mexicana de
Infectología y Microbiología
Clínica, AC**

vol. 45, núm. 4, OCTUBRE-DICIEMBRE 2025

Mesa Directiva 2025-2027

Dra. Rosa María Wong Chew
Presidenta

Dr. Adrián Camacho Ortiz
Vicepresidente

Dra. Carla Marina Román Montes
Secretaria Académica

Dra. Diana Vilar-Compte
Secretaria General

Dra. Claudia del Carmen López Enríquez
Tesorera

Vocales

Dra. María Dolores Alcántar Curiel
Microbiología

Dr. Arturo Galindo Fraga
Infecciones Nosocomiales

Dr. César Adrián Martínez Longoria
Vacunas

Dr. Eduardo Pérez Alba
VIH

Dr. Bernardo Alfonso Martínez Guerra
Antibióticos

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez
Documentos de Posición

Juan Carlos Tinoco Favila
José Iván Castillo Bejarano
Educación Continua

Comité Ejecutivo

Dr. Eduardo Rodríguez Noriega
Dr. Guillermo Miguel

Ruíz-Palacios y Santos
Dr. Fortino Solórzano Santos

Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Dr. Fortino Solórzano Santos

Martha Esthela Chávez Hernández

C.P. Sandra Bobadilla del Valle

Consejo Mexicano de Certificación en Infectología, AC

Mesa Directiva

Dr. Juan José Donis
Hernández
Presidente

Dr. Gerardo Martínez Aguilar
Vicepresidente

Dra. Lucía Martínez
Hernández
Secretaria de actas

Dra. María Guadalupe
Miranda Novales
Tesorera

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 45, núm. 4, octubre-diciembre 2025, es una Publicación trimestral editada por Grapondi de México, SC, Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.(55) 5669 9416. www.ammic.org.mx/revista.HTM.
Editor responsable: Fortino Solórzano Santos. Reserva de derechos al uso exclusivo Núm. 04-2025-032111265200-30, 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, 10 de diciembre 2025.

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 Belsario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, CP 14080, México, DF. Tel./fax 52 (55) 4000 3058. Correo electrónico: solozanof056@gmail.com. Para suscripciones llame al teléfono 52 (55) 5659 9416.

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Toda correspondencia relacionada con esta publicación puede dirigirse a: enfermedadesinfecciosasymicro@gmail.com. Visite nuestra página de internet <http://www.ammic.org.mx>.

Diseño editorial: Diana A. Solórzano Barrios. Corrección: Luz María Bazaldúa Monroy.

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

vol. 45, núm. 4, OCTUBRE-DICIEMBRE 2025

ÍNDICE

169 | Editorial
Herpesvirus humano 6, algo más que el exantema súbito
Marriaga-Nuñez, B. Solórzano-Santos, F.

ARTÍCULOS ORIGINALES

170 | Ceftazidima-avibactam como opción de tratamiento en infecciones por bacilos gram negativos con resistencia a carbapenémicos. Experiencia en dos hospitales de Ciudad de México
Molina-Jaimes, A. González-Ayala, M.
Olmedo-Reneaum, A. Molina, M.
Martínez-Toledo, Á.A. Sanabria Trujillo, G.

177 | Frecuencia del virus de papiloma humano en biopsias de cáncer de mama en pacientes de un hospital de Chiapas
Domínguez-Arrevillaga, S. Vázquez-Vázquez, S.
Pineda-Aguilar, D. Domínguez-Espinoza, S.
Sánchez-González, R.A. Trujillo-Vizuet, María G.

181 | Características clínicopatológicas de 52 pacientes con alteraciones foniáticas secundarias a enfermedad de Kawasaki
Andrade-Montes, W.E. González-Mata, A.J.
Briceño-Barrios, É.M.

186 | Caracterización clínica y microbiológica de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda sometidos a tratamiento antimicrobiano
Martínez-Sánchez, L.M. Velásquez-Cano, J.P.
Pamplona-Sierra, A.P. Arboleda-Rojas, M.
Aranzazú-Ceballos, A.D. Arango-Giraldo, S.

ACTUALIDADES

191 | Implicaciones de la infección por la viruela símica en mujeres embarazadas: revisión de la literatura
Guataquira-García, D.O. Cardona-Mayo, W.D.

197 | Avances en la vacuna contra *Chlamydia trachomatis*
Marriaga-Nuñez, B. Solórzano-Santos, F.
Cano-Bravo, L.

CASO CLÍNICO

203 | Meningoencefalitis por virus del herpes humano tipo 6 en coexistencia con tuberculosis miliar en un paciente con virus de inmunodeficiencia humana: reporte de caso
Gómez-Gómez, V.A. Reyes-Ortega, D.
García-Arce, S.B. Torres-Pérez, L.H.
Lucas-Alvarado, H. Pérez-Villa, M.
León-Vallejo, S. Santana-Marbán, S.E.

207 | Neumonía neonatal por *Pseudomonas aeruginosa* MDR
Galván-Contreras, R. Calva-Hernández, J.V.
Juárez-Vilches, S. Solórzano-Santos, F.
Mendoza-Ciprés, H. Villalobos-Alcázar, G.

212 | Sepsis neonatal causada por *Raoultella planticola*: informe de ocho casos en un hospital perinatal mexicano
Reyna-Figueroa, J. Salyano-Peña, Y.
Rojas-Vázquez, E. Galván-Contreras, R.
Villeda-Gabriel, G.

INDEX

169 | From the editors
Human herpesvirus 6, something more than just roseola
Marriaga-Nuñez, B. Solórzano-Santos, F.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

170 | Ceftazidime-avibactam as a treatment option for carbapenem-resistant gram-negative bacilli infections. Experience from two hospitals in Mexico City
Molina-Jaimes, A. González-Ayala, M.
Olmedo-Reneaum, A. Molina, M.
Martínez-Toledo, Á.A. Sanabria Trujillo, G.

177 | Human papillomavirus frequency in breast cancer biopsies in patients from a hospital in Chiapas
Domínguez-Arrevillaga, S. Vázquez-Vázquez, S.
Pineda-Aguilar, D. Domínguez-Espinoza, S.
Sánchez-González, R.A. Trujillo-Vizuet, María G.

181 | Clinical-epidemiological characteristics of 52 patients with phoniatric disorders secondary to Kawasaki disease
Andrade-Montes, W.E. González-Mata, A.J.
Briceño-Barrios, É.M.

186 | Clinical and microbiological characterization of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing antimicrobial treatment
Martínez-Sánchez, L.M. Velásquez-Cano, J.P.
Pamplona-Sierra, A.P. Arboleda-Rojas, M.
Aranzazú-Ceballos, A.D. Arango-Giraldo, S.

REVIEW ARTICLES

191 | Implications of monkey pox infection in pregnant women: a review of the literature
Guataquira-García, D.O. Cardona-Mayo, W.D.

197 | Advances in the *Chlamydia trachomatis* vaccine
Marriaga-Nuñez, B. Solórzano-Santos, F.
Cano-Bravo, L.

CLINICAL CASE

203 | Human herpes virus-6 meningoencephalitis coexisting with miliary tuberculosis in a patient with human immunodeficiency virus: case report
Gómez-Gómez, V.A. Reyes-Ortega, D.
García-Arce, S.B. Torres-Pérez, L.H.
Lucas-Alvarado, H. Pérez-Villa, M.
León-Vallejo, S. Santana-Marbán, S.E.

207 | Neonatal pneumonia due to MDR *Pseudomonas aeruginosa*
Galván-Contreras, R. Calva-Hernández, J.V.
Juárez-Vilches, S. Solórzano-Santos, F.
Mendoza-Ciprés, H. Villalobos-Alcázar, G.

212 | Neonatal sepsis caused by *Raoultella planticola*: report of eight cases in a Mexican perinatal hospital
Reyna-Figueroa, J. Salyano-Peña, Y.
Rojas-Vázquez, E. Galván-Contreras, R.
Villeda-Gabriel, G.

Dra. Marriaga Nuñez, Bibiana
Hospital Jardines Alta Especialidad Médica, Guadalajara,
México
Correo electrónico: bibimar3@hotmail.com
Dr. Solórzano Santos, Fortino
Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Secretaría de
Salud, CDMX, México
Correo electrónico: solorzanof056@gmail.com

Editorial

Herpesvirus humano 6, algo más que el exantema súbito

From the editors

Human herpesvirus 6, something more than just roseola

El virus del herpes humano 6 (HHV-6) es miembro de la familia Herpesviridae y subfamilia Betaherpesvirinae, género Roseolovirus. HHV-6 es el nombre en que se incluyen dos especies: HHV-6A y HHV-6B. El HHV-6B se reconoce como el principal agente etiológico de la roséola infantil (exantema súbito); las infecciones por HHV-6A se observan con menos frecuencia como infecciones primarias, es una infección común en la infancia, pero rara vez causa complicaciones graves. La presentación clásica del exantema súbito se caracteriza por un período pre-exantemático de uno a cinco días de fiebre que presenta una defervescencia abrupta y una erupción cutánea posterior que dura uno a dos días. La fiebre suele ser alta y puede superar los 40°C. El exantema tiene una distribución central inicial en el tronco y una extensión periférica posterior al cuello y las extremidades, algunos presentan síntomas como tos, congestión, irritabilidad, malestar y posible diarrea. Después de la infección primaria en la infancia, este virus establece un estado de latencia en el hospedero; pueden integrar su genoma en los telómeros de los cromosomas celulares.

La reactivación del HHV-6 está bien descrita en pacientes inmunodeprimidos después de un trasplante alógénico de células hematopoyéticas (TPH) como una infección oportunista por reactivación hasta en un 25-46%.¹ Los factores de riesgo asociados con la reactivación incluyen: recibir TPH (en lugar de autólogo), régimen de acondicionamiento mieloablativo, trasplantes de donantes no relacionados o no compatibles con el antígeno leucocitario humano (HLA) y trasplantes de sangre del cordón umbilical; pero también puede ocurrir durante la quimioterapia para neoplasias hematológicas, en pacientes que viven con el VIH. Algunos casos de infección grave se han observado en pacientes inmunocompetentes.² La reactivación se ha asociado con encefalitis, meningitis, y con menor frecuencia mielitis y encefalomielitis, disfunción del sistema nervioso central (SNC), supresión de la médula ósea, enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICA), reactivación del citomegalovirus (CMV), neumonitis, miocarditis y muerte.² El HHV-6 puede infectar las células endoteliales vasculares, desencadenando infecciones latentes o reactivación que resultan en afectación sistémica multiorgánica, disfunción endotelial y eventos trombóticos, existe neurotropismo, con mayor frecuencia de infección de astrocitos y oligodendrocitos, lo que provoca una infección latente o una reactivación.

La encefalitis es la enfermedad de órganos diana en la que se ha demostrado mayor patogenicidad del HHV-6B. En una serie reciente de pacientes con TPH, la encefalitis por HHV-6 se presentó en una mediana de 31 días (rango: 16-317 días) desde el trasplante. Cuarenta y cuatro muertes (61.1%) ocurrieron dentro de los 90 días posteriores al diagnóstico de encefalitis por HHV-6, y en 24 de ellas, la encefalitis por HHV-6 se consideró una causa contribuyente. La encefalitis por HHV-6 fue una complicación poco frecuente con una incidencia del 0.45% durante un período de 10 años.³

En este número de la revista Gómez Gómez V. y cols.⁴ presentan un caso de meningoencefalitis en un paciente con infección por VIH que desarrolló muerte cerebral. En un meta-análisis, Kostare G y cols.⁴ estimaron una prevalencia de HHV-6 del 11.7% (IC del 95%: 4.3-21.8%) en pacientes con VIH, la prevalencia fue muy heterogénea, considerándose ésta una población de riesgo de reactivación del virus. No existen estudios que permitan conocer la frecuencia de encefalitis por HHV-6 en pacientes con VIH, sin embargo, deberá considerarse esta posibilidad etiológica en este grupo de pacientes que inician con manifestaciones neurológicas como parte de su enfermedad.

Referencias

1. Kampouri E, Handley G, Hill JA. Human Herpes Virus-6 (HHV-6) Reactivation after Hematopoietic Cell Transplant and Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy: A Shifting Landscape. *Viruses*. 2024; 16 (4): 498.
2. Mani Jacob D, Nagarajan DR, Bava M, Fazal J, Ottu Para NK. Complete Recovery From Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Encephalomyelitis in an Immunocompetent Adult: A Rare Cause of Paraparesis and Ataxia. *Cureus*. 2025 Aug 16; 17 (8): e90211.
3. Perruccio K, Ward KN, Tridello G, Knelange N, Zeiser R, Franke GN, et al. Clinical characteristic and outcome of HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A study of Infectious Disease Working Party of EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2025; 60 (9): 1243-1248.
4. Kostare G, Kostares E, Kostares M, Halkitis PN, Tsakris A, Xanthos T, Kantzanou M. Prevalence of HHV-6 Detection Among People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*. 2025 Apr 5; 17 (4): 531.

Molina-Jaimes, Aarón¹ González-Ayala, Marcelino¹
 Olmedo-Reneaum, Alejandro¹ Molina, Mariana²
 Martínez-Toledo, Ángela A.¹ Sanabria-Trujillo, Giovanni³

Ceftazidima-avibactam como opción de tratamiento en infecciones por bacilos gram negativos con resistencia a carbapenémicos. Experiencia en dos hospitales de Ciudad de México

Ceftazidime-avibactam as a treatment option for carbapenem-resistant gram-negative bacilli infections. Experience from two hospitals in Mexico City

Fecha de aceptación: junio 2025

Resumen

ANTECEDENTES. Los bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos pueden causar infecciones potencialmente mortales, y las opciones para su tratamiento son limitadas. La ceftazidima-avibactam ha demostrado que es un tratamiento eficaz contra estos microorganismos.

OBJETIVO. Mostrar los resultados clínicos, bioquímicos y microbiológicos del uso de ceftazidima-avibactam frente a infecciones por bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos (específicamente Enterobacteriales y *Pseudomonas aeruginosa*) en pacientes de dos hospitales en México.

MÉTODOS. Estudio observacional y retrospectivo en dos hospitales de la Ciudad de México. Se incluyó a todos los pacientes con infecciones por bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos que recibieron ceftazidima-avibactam como terapia antimicrobiana definitiva. La identificación y susceptibilidad de los microorganismos se determinó con el sistema Vitek2, utilizando puntos de corte CLSI 2019. Los principales resultados clínicos fueron la cura clínica y microbiológica.

RESULTADOS. Se analizaron 79 casos de infecciones por bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos. Los síndromes infecciosos incluyeron: 40% infección del tracto urinario, 18% neumonía asociada a la atención de la salud, 17% bacteriemia relacionada con catéter venoso central, 15% infecciones posquirúrgicas y 9% infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. Se alcanzó la cura clínica en todos los casos de bacteriemia, neumonía asociada a la asistencia sanitaria e infecciones de piel y tejidos blandos, y en 87.5% de infecciones del tracto urinario. La cura microbiológica se registró en todos los casos de bacteriemia, 92% de las infecciones del tracto urinario y 72.7% en neumonía asociada a la atención en salud.

CONCLUSIONES. Estos resultados apoyan el tratamiento de ceftazidima-avibactam para infecciones causadas por bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos. No obstante, en nuestro país se requieren estudios que incluyan mayor población para poder generalizar estos resultados.

Palabras clave: resistencia a carbapenémicos, bacilos gram negativos multirresistentes, ceftazidima-avibactam.

Abstract

BACKGROUND. Carbapenem-resistant gram-negative bacilli can cause life-threatening infections, and treatment options are limited. Ceftazidime-avibactam has been shown to be an effective treatment against these microorganisms.

OBJECTIVE. To report the clinical, biochemical, and microbiological outcomes of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant gram-negative bacilli infections (specifically Enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa*) in patients at two hospitals in Mexico.

METHODS. This was an observational, retrospective study at two hospitals in Mexico City. All patients with carbapenem-resistant gram-negative bacilli infections who received ceftazidime-avibactam as definitive antimicrobial therapy were included. Microorganism identification and susceptibility were determined using the Vitek2 system, using CLSI 2019 breakpoints. The main clinical outcomes were clinical and microbiological cure.

RESULTS. Seventy-nine cases of carbapenem-resistant gram-negative bacilli infections were analyzed. Infectious syndromes included: 40% urinary tract infection, 18% healthcare-associated pneumonia, 17% central venous catheter-associated bacilli, 15% postsurgical infections, and 9% complicated skin and soft tissue infections. Clinical cure was achieved in all cases of bacilli, healthcare-associated pneumonia, and skin and soft tissue infections, and in 87.5% of urinary tract infections. Microbiological cure was recorded in all cases of bacilli, 92% of urinary tract infections, and 72.7% of healthcare-associated pneumonia.

CONCLUSIONS. These results support ceftazidime-avibactam treatment for infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. However, in our country, studies involving a larger population are needed to generalize these results.

Keywords: carbapenem resistance, multidrug-resistant gram-negative bacilli, ceftazidime-avibactam.

¹ Hospital Central Militar, Ciudad de México

² Universidad McMaster, Evaluación e Impacto Sanitarios, Ontario, Canadá

³ Hospital Star Médica Luna Parc, Cuautitlán Izcalli, México

Correspondencia: Dr. Aarón Molina-Jaimes

Hospital Central Militar. Boulevard Manuel Ávila Camacho s/n, Colonia Lomas de Sotelo, C.P. 11600, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México.

Correo electrónico: aaronmolinamd@gmail.com

Introducción

En esta era actual, de altas tasas de resistencia a los antibióticos, los bacilos gram negativos con resistencia difícil de tratar se han asociado a una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados. La resistencia a los carbapenémicos ha aumentado de forma alarmante en los últimos 20 años. Debido a este problema, en todo el mundo se han recomendado diferentes acciones de salud pública para reducir la resistencia a carbapenémicos y otros antimicrobianos.^{1,2}

En la región latinoamericana se ha documentado resistencia a carbapenémicos en Enterobacteriales (antes Enterobacteriaceae) y *Pseudomonas aeruginosa*.³ En particular, en México la resistencia a carbapenem en Enterobacteriales se estima entre 3 y 4%, y en *Pseudomonas aeruginosa* puede llegar hasta 20%.⁴ Por estas razones, se están realizando esfuerzos para diseñar nuevas combinaciones de antibióticos con inhibidores de β-lactamasas. El avibactam es un nuevo inhibidor de la β-lactamasa no betalactámico, que restaura la actividad de la ceftazidima frente a patógenos productores de β-lactamasa de clase A, clase C y algunos de clase D de Ambler.⁵

En el escenario clínico, los estudios han demostrado que el uso de ceftazidima-avibactam se asoció con una mayor tasa de curación en infecciones causadas por Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*).⁶ Por ello, ceftazidima-avibactam se ha convertido en la mejor opción para tratar la *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, incluyendo, en muchos casos, combinaciones de tigeciclina, polimixinas, aminoglucósidos o altas dosis de meropenem, ligado a una disminución de la mortalidad, así como a un menor número de efectos adversos, sobre todo a nivel renal.⁷ En el caso concreto de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, el uso de ceftazidima-avibactam ha mostrado que es una opción menos tóxica y más eficaz.^{8,9} Asimismo, en las infecciones por bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos (Enterobacteriales y *Pseudomonas aeruginosa*) la combinación de ceftazidima-avibactam se asocia con menores tasas de mortalidad y menos complicaciones renales, tanto a corto como a largo plazo.^{7,10,11}

Aun con los estudios mencionados, en México se carece de evidencia en cuanto al uso de ceftazidima-avibactam contra las infecciones por bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos (Enterobacteriales y *Pseudomonas aeruginosa*). Por lo tanto, el objetivo de este estudio es reportar dicha evidencia en dos hospitales de México.

Material y métodos

El estudio es descriptivo, observacional y retrospectivo, y analiza casos de infecciones causadas por Enterobacteriales y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, en los que se utilizó ceftazidima-avibactam como terapia antimicrobiana principal y definitiva. Este estudio incluye pacientes de dos centros hospitalarios ubicados en la Ciudad de México (con 500 y 100 camas, respectivamente), tratados entre abril y diciembre de 2019.

La identificación y susceptibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos se determinó mediante el sistema semiautomatizado Vitek2 (bioMérieux, Inc., Hazelwood, MO, Estados Unidos), los microorganismos se consideraron resistentes o susceptibles a los diferentes antimicrobianos, según los puntos de corte del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), actualizados en 2019 para los antimicrobianos recomendados para cada microorganismo.¹² Para la prueba de detección fenotípica de betalactamasas de espectro extendido se aplicó el método de doble disco, recomendado por el CLSI para Enterobacteriales; y cuando estuvo disponible se utilizó GeneXpert® Carba-R (Cepheid) para la detección de *bla* KPC, *bla* NDM, *bla* IMP, *bla* VIM, y *bla* OXA-48 para la detección de genes asociados a la resistencia a carpenémicos.

Todos los casos fueron revisados y clasificados de forma independiente por tres especialistas en enfermedades infecciosas (dos en un centro y uno en el otro), teniendo en cuenta los datos clínicos, de laboratorio y radiográficos disponibles, y siguiendo las guías internacionales.^{13,14}

La curación clínica se definió como la desaparición de los signos y síntomas agudos relacionados con la infección sin necesidad de tratamiento antibiótico adicional, y la respuesta microbiológica, como la erradicación del patógeno de base.²⁷

En este estudio se utilizó la estadística descriptiva para las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes; la media para las variables continuas, y números y porcentajes para las variables categóricas. Se realizaron pruebas t para estimar las diferencias en parámetros clave antes y después del tratamiento.

Resultados

En los 79 casos de infecciones por Enterobacteriales y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos analizados en el estudio, se utilizó ceftazidima-avibactam como tratamiento antimicrobiano principal y definitivo. Casi 70% de los pacientes eran varones, con una edad media de 41.33 años (mínimo 26 y máximo 80), 24.1% padecía diabetes tipo 2, 21.3% hipertensión y 11.4% enfermedad renal crónica. La media de leucocitos totales antes del tratamiento era de 12.27 por μ L, la concentración media de creatinina de 1.32 y la concentración media de proteína c reactiva de 104.7mg/dL.

Cuadro 1.
Comparación de los parámetros bioquímicos antes y después del tratamiento de la infección por bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos

Parámetros bioquímicos	Antes (n = 79)	Después (n = 79)	Valor P
Leucocitos totales (por μ L)	12.27 (1.78-28.68)	6.78 (2.03-13.69)	0.039
Neutrófilos totales (por μ L)	9.9 (1.6-26.39)	4.71 (1.69-12.3)	0.038
Hemoglobina			
(g/dL)	10.24 (6.9-13.6)	10.57 (7.2-13.8)	0.54
Plaquetas			
(por μ L)	231.84 (48-612)	259.2 (74-479)	0.161
Creatinina			
(mg/dL)	1.31 (0.3-4.1)	1.44 (0.5-4.5)	0.148
TFG			
(ml/min/1.73m) ²	68.34 (15-156)	76.4 (12-160)	< 0.01
Proteína C reactiva (mg/dL)	104.76(5-214)	16.52 (0.5-55)	< 0.01

La TFG (tasa de filtración glomerular) se calculó mediante la fórmula de Cockroft-Gault.

Síndromes infecciosos

La distribución de los síndromes infecciosos fue la siguiente: 40% infección urinaria, 18% neumonía asociada a la asistencia sanitaria, 17% bacteriemia, 15% infecciones quirúrgicas (órganos/espacio) y 9% infecciones de piel y tejidos blandos.

Datos microbiológicos

Klebsiella pneumoniae y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos fueron los aislados bacterianos más frecuentes en las infecciones urinarias, con 37.5 y 34.3%, respectivamente (cuadro 2).

Cuadro 2.
Distribución de los bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos por foco infeccioso

Foco infeccioso/microorganismo	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (%)	<i>Klebsiella oxytoca</i> (%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%)	<i>Enterobacter cloacae</i> (%)	<i>Escherichia coli</i> (%)
Infecções del tracto urinario (n = 32)	37.5 (n = 12)	3.1 (n = 1)	34.3 (n = 11)	9.3 (n = 3)	15.6 (n = 5)
NAAS* (n = 14)	35	0	50	0	14.2
Bacteriemia primaria (n = 14)	57.1	7	7	21.4	7
Infecções quirúrgicas de órganos/espacios (n = 12)	8.3	8.3	25	8.3	50
IPTB [§] (N = 7)	42.8	0	42.8	0	14.2

NAAS: neumonía asociada con la asistencia sanitaria; IPTB: infecciones de la piel y tejidos blandos.

En la neumonía asociada a la asistencia sanitaria, el aislado resistente a los carbapenémicos más frecuente fue *Pseudomonas aeruginosa* (57%), seguido de *Enterobacter cloacae* (21.4%).

En el grupo de infecciones del sitio quirúrgico, *Escherichia coli* resistente a los carbapenémicos (50%) y *Pseudomonas aeruginosa* (25%) fueron los patógenos más aislados.

En cuanto a las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, tanto *Klebsiella pneumoniae* como *Pseudomonas aeruginosa*, resistentes a los carbapenémicos, reportaron 42.8% de las infecciones cada una.

El 27 y 37% de los aislados de *Klebsiella pneumoniae*

se mostraron sensibles a tigeciclina y amikacina, respectivamente. Todos los aislados de *K. oxytoca* fueron resistentes a amikacina, cefepime y piperacilina-tazobactam. Sólo uno seguía siendo susceptible a tigeciclina y levofloxacina. En dos de los tres aislados se documentó la presencia de bla KPC.

El perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* se comportó de la siguiente manera: 40% de los aislados seguía siendo sensible a la amikacina, mientras que más de 90% de los aislados era resistente a cefepime, piperacilina-tazobactam y levofloxacina.

En el caso de los aislados de *Escherichia coli*, 25% se mostró sensible a la amikacina y 34% a tigeciclina.

Datos clínicos y bioquímicos

La duración media del tratamiento con ceftazidima-avibactam fue de 11.4 días (mínimo seis y máximo 24). La ceftazidima-avibactam se utilizó como monoterapia en 54 casos (68.3%), y en combinación con otros antimicrobianos en 25 casos (31.7%). Las combinaciones más frecuentes fueron

amikacina (18.9%), tigeciclina (7.5%) y polimixina (5%). La terapia antimicrobiana combinada se aplicó en 40% de los casos de infecciones urinarias, en 50% de las bacteriemias, 21% de las neumonías asociadas a la asistencia sanitaria, 8% de las infecciones posquirúrgicas y en 71% de las infecciones de piel y tejidos blandos.

Cuadro 3.

Análisis de la resistencia antimicrobiana documentada en los aislados de bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos

Microorganismo/antimicrobiano	Meropenem (% R*)	Piperacilina-tazobactam (% R*)	Cefepime (% R*)	Levofloxacino (% R*)	Tigeciclina (% R*)	Amikacina (% R*)	Causas identificadas de resistencia al carbapenem
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 29)	100	100	100	90	27.6	37.9	BLA KPC (n = 4) BLEE + AMPC (n = 12)
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n = 3)	100	100	100	66.6	66.6	100	BLA KPC (n = 2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 28)	100	92	92	92		40	ND
<i>Enterobacter cloacae</i> (n = 7)	100	71.4	90.8	85.7	28.5	14.28	ND
<i>Escherichia coli</i> (n = 12)	100	91.6	100	100	34.4	25	BLA KPC ((n = 2), ESBL + AMPC C (n = 6)

ND: no documentado; KPC: carbapenemasa tipo KPC; BLEE: betalactamasa de espectro extendido; AMPC: betalactamasa AMPC.

Cuadro 4.

Comparación de los parámetros bioquímicos en pacientes que recibieron ceftazidima-avibactam como monoterapia en comparación con la terapia combinada. Antes y después del tratamiento

Parámetros bioquímicos	Antes			Después		
	Monoterapia (n = 54)	Terapia combinada (n = 25)	Valor P	Monoterapia (n = 54)	Terapia combinada (n = 25)	Valor P
Leucocitos totales (por μ L)	12.04 (1.78-26.8)	12 (3.4-28.6)	0.935	6.5 (2.0-13-69)	7.1 (2.3-13.6)	0.098
Neutrófilos totales (por μ L)	9.6 (1.6-26.39)	10.5 (2.6-23.5)	0.973	4.5 (1.69-12-3)	5.06 (1.07-12.3)	0.273
Hemoglobina (g/dL)	10.3 (86.9-13.6)	10 (7.5-14.6)	0.987	10.6 (7.2-13.8)	10.2 (8.2-14.0)	0.045
Plaquetas (por μ L)	226 (48-565)	242 (48-612)	0.7	267 (74-479)	240 (74-373)	0.497
Creatinina (mg/dL)	1.2 (0.3-3.8)	1.6 (0.3-4.1)	0.026	1.5 (0.5-2.3)	1.3 (1-3.2)	0.868
TFG (ml/min/1.73m ²)	71 (17-156)	62.5 (15-124.2)	0.388	78 (15-160)	72 (12.5-129)	0.087
Proteína c reactiva (mg/dL)	116 (5-214)	79 (5-214)	0.457	15 (0.5-55)	18.8 (0.5-51)	0.703

El nivel medio de creatinina en los pacientes que recibieron ceftazidima-avibactam como monoterapia antes y después del tratamiento fue de 1.2 mg/dL (0.3-3.8 mg/dL) frente a 1.5 mg/dL (0.5-2.3 mg/dL) ($p = 0.08$). Mientras que en aquellos pacientes que recibieron ceftazidima-avibactam en combinación con otros antimicrobianos fue de 1.6 mg/dL (0.3-4.1 mg/dL) contra 1.3 mg/dL (1-3-2 mg/dL) ($p = 0.09$). La comparación del total de parámetros bioquímicos, antes y después del tratamiento con ceftazidima-avibactam como monoterapia o en combinación, se muestra en el cuadro 4.

En general se logró la cura clínica en 93% de los pacientes, mientras que la curación microbiológica en 73.4%. La cura clínica, según el síndrome infeccioso, se consiguió en todos los casos de bacteriemia, neumonía asociada a la asistencia sanitaria e infecciones de piel y tejidos blandos, en 87.5% de las infecciones del tracto urinario y en 91.6% de las infecciones posquirúrgicas de órganos/espacios. También se reportó cura microbiológica en todos los casos de bacteriemia, en 92% de las infecciones urinarias y en 72.7% de las neumonías relacionadas con la asistencia sanitaria.

De acuerdo con el microorganismo, en el caso de las infecciones secundarias a Enterobacteriales, la curación clínica y microbiológica se logró en 86 y 95%, respectivamente, mientras que en las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, la curación clínica se alcanzó en 89% y la microbiológica en 85% de los pacientes.

Durante el seguimiento se documentaron cinco muertes. Una de éstas se asoció a una infección grave por *Clostridioides difficile*, y el resto fue por causas distintas a efectos adversos infecciosos o farmacológicos. No se registraron casos de lesión renal aguda ni necesidad de tratamiento renal sustitutivo con el uso de ceftazidima-avibactam en los pacientes.

Discusión

La ceftazidima-avibactam es una nueva combinación que presenta una excepcional actividad *in vitro* frente a bacilos gram negativos difíciles de tratar, incluidos Enterobacteriales y *Pseudomonas aeruginosa*¹⁵ resistentes a carbapenémicos, y su aprobación en el mercado mundial ha supuesto una importante opción para el tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos multirresistentes en países como Estados Unidos y el Reino Unido.^{15,16}

En este análisis se estudiaron 79 casos de infecciones secundarias a bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos, en los que se utilizó ceftazidima-avibactam como tratamiento antimicrobiano principal. Los datos mostraron que el síndrome infeccioso más frecuente fueron las infecciones del tracto urinario, y *Klebsiella pneumoniae* el patógeno más recurrente, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*.

El porcentaje de casos con curación clínica y microbiológica fue superior al descrito en la literatura,^{7,17-19} lo cual demuestra la eficacia de este tratamiento en una población no estudiada previamente. Aunque es difícil comparar este estudio con trabajos ya publicados debido a las diferencias en la demografía y el entorno hospitalario, los resultados concuerdan con la evidencia internacional. Por ejemplo, en

un estudio realizado en el Reino Unido, se observó que la combinación era ampliamente activa frente a Enterobacteriales de todos los tipos principales.²⁰ Del mismo modo, un trabajo de cuatro años de duración llevado a cabo en Estados Unidos demostró la potente actividad *in vitro* de la ceftazidima-avibactam frente a Enterobacteriales y *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁶ En tanto que en Taiwán se obtuvieron resultados comparables.²¹

Durante este estudio no se encontraron nuevos casos de lesión renal aguda, empeoramiento de la enfermedad renal crónica preexistente y no hubo necesidad de tratamiento renal sustitutivo. Tampoco se registró relación entre el desarrollo de lesión renal aguda y la preexistencia de enfermedad renal crónica en los resultados clínicos y microbiológicos.

Aunque nuestro estudio demuestra el efecto de la ceftazidima-avibactam en el tratamiento de pacientes con infecciones por bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos, deben tenerse en cuenta algunas limitaciones al interpretar los resultados. En primer lugar, no se determinó la resistencia de los aislamientos analizados a ceftazidima-avibactam. Sin embargo, otros estudios realizados en México han mostrado bajas tasas de resistencia (menos de 5%) de Enterobacteriales y *Pseudomonas aeruginosa* a este antimicrobiano.^{22,23} En segundo lugar, 68.3% de los pacientes recibieron ceftazidima-avibactam como monoterapia, por lo que no es posible establecer una relación directa entre el tratamiento y el resultado, lo que coincide con los datos reportados anteriormente.²⁴ Sin embargo, un metaanálisis en red no demostró diferencias entre ceftazidima-avibactam como monoterapia o combinación.²⁵ En tercer lugar, se decidió no ajustar el tratamiento antimicrobiano a la tasa de filtración glomerular porque la evidencia ha demostrado que, de hacerlo, podría dar lugar a una respuesta clínica menos eficaz, y se ha recomendado no ajustar el antimicrobiano en situaciones de sepsis, ya que esto conduce a mejores resultados clínicos.⁵ Sólo fue posible conocer el mecanismo subyacente de la resistencia a los carbapenémicos en pocas cepas de *Klebsiella* spp. y *Escherichia coli* al demostrar la presencia del gen bla kpc 1, en el que la ceftazidima-avibactam registró una excelente actividad.⁷ Pero se documentaron 18 aislamientos concomitantes con BLEE más AMPC, creemos que ésta es la explicación de la resistencia *in vitro* a meropenem en estas cepas. En los demás microorganismos no fue posible conocer los mecanismos exactos de resistencia a los carbapenémicos.

Por último, una de las cinco muertes se asoció a *Clostridioides difficile* en un paciente con múltiples comorbilidades, como estancia hospitalaria prolongada y cáncer gástrico, mientras que el resto no se atribuyó ni se relacionó con el tratamiento.

Aun con estas limitaciones, hasta donde sabemos, ésta es la primera serie de casos sobre la experiencia con ceftazidima-avibactam publicada en México. La ceftazidima-avibactam es una adición reciente a las opciones para tratar bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos en nuestro medio y, en muchas ocasiones, la única opción terapéutica que existe para la infección urinaria.²⁶ Nuestro estudio aporta información relevante y prometedora respecto de la presumible eficacia de este antibiótico en nuestra población.

La ceftazidima-avibactam es una nueva combinación con fuerte actividad *in vitro* frente a bacilos gram negativos difíciles de tratar, incluidos Enterobacteriales y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos. En nuestro país, este antimicrobiano representa una nueva herramienta para el tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos. Este estudio muestra que su uso se relaciona con un alto porcentaje de curación clínica y microbiológica, sin embargo, se necesitan estudios que incluyan mayor población en nuestro país, o países con entornos similares, para poder generalizar estos resultados.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores:

Aarón Molina-Jaimes: conceptualización, supervisión del proyecto, análisis de datos, redacción, revisión y aprobación del manuscrito.

Alejandro Olmedo-Reneaum: supervisión del proyecto, análisis de datos, redacción del manuscrito, revisión del borrador final, edición y aprobación.

Ángela A. Martínez-Toledo: recopilación de datos, análisis de datos, edición del borrador final y aprobación.

Marcelino González-Ayala: análisis de datos, edición del borrador final y aprobación.

Mariana Molina: supervisión del proyecto, análisis de datos, revisión del borrador final, edición y aprobación.

Giovanni Sanabria Trujillo: supervisión del proyecto, revisión del borrador final, edición y aprobación.

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention (cdc), "Antibiotic resistance threats in the United States, 2019", Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, cdc, 2019. (Consultado el 5 de diciembre de 2021.)
2. Nelson, R.E., Hatfield, K.M., Wolford, H., Samore, M.H., Scott, R.D., Reddy, S.C. *et al.*, "National estimates of healthcare costs associated with multidrug-resistant bacterial infections among hospitalized patients in the United States", *Clin Infect Dis*, 2021, 72 (Suppl 1): s17-s26.
3. García-Betancur, J.C., Appel, T.M., Esparza, G., Gales, A.C., Levy-Hara, G., Cornistein, W. *et al.*, "Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19 (2): 197-213.
4. Garza-González, E., Franco-Cendejas, R., Morfin-Otero, R., Echaniz-Avilés, G., Rojas-Larios, F., Bocanegra-Ibarra, P. *et al.*, "The evolutionary tract infections on of antimicrobial resistance in Mexico during the last decade: results from the INVIFAR Group", *Microb Drug Resist*, 2020, 26 (11): 1372-1382.
5. Das, S., Li, J., Riccobene, T., Carrothers, T.J., Newell, P., Melnick, D. *et al.*, "Dose selection and validation for ceftazidime-avibactam in adults with complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections, and nosocomial pneumonia", *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63 (4): e02187-18.
6. Alraddadi, B.M., Saeedi, M., Qutub, M., Alshukairi, A., Hassanien, A. y Wali, G., "Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae", *BMC Infect Dis*, 2019, 19 (1): 772.
7. Shields, R.K., Nguyen, M.H., Chen, L., Press, E.G., Potoski, B.A., Marini, R.V. *et al.*, "Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia", *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (8): e00883-17.
8. Tuon, F.F., Aragao, B.Z., Santos, T.A., Gasparetto, J., Córdoval, K. y Abujamra, M., "Acute kidney injury in patients using amikacin in an era of carbapenem-resistant bacteria", *Infect Dis (Londres)*, 2016, 48 (11-12): 869-871.
9. Sanches Ito C.A., Bail, L., Villa Stangler Arend, L.N., Silva Nogueira, K.D. y Tuon, F.F., "The activity of ceftazidime/avibactam against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*", *Infect Dis (Londres)*, 2021, 53 (5): 386-389.
10. Trecarichi, E.M. y Tumbarello, M., "Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections", *Virulence*, 2017, 8 (4): 470-484.
11. Tsolaki, V., Mantzarlis, K., Mpakalis, A., Malli, E., Tsimopoulos, F., Tsirogianni, A. *et al.*, "Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening infections by carbapenem-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients", *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64 (3): e02320-19.
12. Weinstein, M.P. y Lewis, J.S., "The Clinical and Laboratory Standards Institute Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing: background, organization, functions, and processes", *J Clin Microbiol*, 2020, 58: e01864-19.
13. Torres, A., Niederman, M.S., Chastre, J., Ewig, S., Fernández-Vandellós, P., Hanberger, H. *et al.*, "International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)", *Eur Respir J*, 2017, 50 (3): 1700582.
14. Horan, T.C., Andrus, M. y Dukek, M.A., "CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting", *Am J Infect Control*, 2008, 36 (5): 309-332.
15. Humphries, R., Campeau, S., Davis, T.E., Nagaro, K.J., La-Bombardi, V.J., Franklin, S. *et al.*, "Multicenter evaluation of ceftazidime-avibactam susceptibility testing of Enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa* on the Vitek 2

System", *J Clin Microbiol*, 2021, 59 (3): e01870-20.

16. Sader, H.S., Castanheira, M., Shortridge, D., Mendes, R.E. y Flamm, R.K., "Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam tested against multidrug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from U.S. medical centers, 2013 to 2016", *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (11): e01045.

17. Stone, G.G., Newell, P., Gasink, L.B., Broadhurst, H., Wardman, A., Yates, K. et al., "Clinical activity of ceftazidime/avibactam against MDR Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: pooled data from the ceftazidime/avibactam phase III clinical trial programme", *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73 (9): 2519-2523.

18. Torres, A., Rank, D., Melnick, D., Rekeda, L., Chen, X., Riccobene, T. et al., "Randomized trial of ceftazidime-avibactam vs meropenem for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia (REPROVE): analyses per US FDA-specified end points", *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6 (4): ofz149.

19. Mazuski, J.E., Wagenlehner, F., Torres, A., Carmeli, Y., Chow, J.W., Wajsbrot, D. et al., "Clinical and microbiological outcomes of ceftazidime-avibactam treatment in adults with gram-negative bacteremia: a subset analysis from the phase 3 clinical trial program", *Infect Dis Ther*, 2021, 10 (4): 2399-2414.

20. Livermore, D.M., Meunier, D., Hopkins, K.L., Doumith, M., Hill, R., Pike, R. et al., "Activity of ceftazidime/avibactam against problem Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* in the UK, 2015-16", *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73 (3): 648-657.

21. Liao, C.H., Lee, N.Y., Tang, H.J., Lee, S.S., Lin, C.F., Lu, P.L. et al., "Antimicrobial activities of ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, and other agents against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from intensive care units in Taiwan: results from the surveillance of multicenter antimicrobial resistance in Taiwan in 2016", *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 545-552.

22. Molina, A., Salinas-Hernández, A. y Olmedo-Reneaum, A., "1290. Ceftazidime-avibactam resistance report in a third level hospital in Mexico City", *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8 (Suppl 1): s734.

23. Appel, T.M., Mojica, M.F., De la Cadena, E., Pallares, C.J., Radice, M.A., Castañeda-Méndez, P. et al., "In vitro susceptibility to ceftazidime/avibactam and comparators in clinical isolates of Enterobacterales from five Latin American countries", *Antibiotics* (Basilea), 2020, 9 (2): 62.

24. Jorgensen, S.C.J., Trinh, T.D., Zasowski, E.J., Lagnf, A.M., Bhatia, S., Melvin, S.M. et al., "Real-world experience with ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections", *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6 (12): ofz522.

25. Onorato, L., Di Caprio, G., Signoriello, S. y Coppola, N., "Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant gram-negative bacteria: a meta-analysis", *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54 (6): 735-740.

26. Temkin, E., Torre-Cisneros, J., Beovic, B., Benito, N., Giannella, M., Gilarranz, R. et al., "Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms", *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (2): e01964-16.

27. Zhang, Y., Tao, L.N., Qu, X.Y., Niu, J.Q., Ding, Y.H. y Zhang, S.X., "Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAIS) and complicated urinary tract infections (cUTIs): a meta-analysis of randomized controlled trials", *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2018, 64: 253-263.

Domínguez-Arrevillaga, Sergio¹ Vázquez-Vázquez, Susana²
 Pineda-Aguilar, Diego² Domínguez-Espinoza, Sergio³
 Sánchez-González, Roberto A.¹ Trujillo-Vizuet, María G.^{1,4}

Frecuencia del virus de papiloma humano en biopsias de cáncer de mama en pacientes de un hospital de Chiapas

Human papillomavirus frequency in breast cancer biopsies in patients from a hospital in Chiapas

Fecha de aceptación: mayo 2025

Resumen

OBJETIVO. Determinar la frecuencia del virus del papiloma humano en biopsias de pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud.

MATERIALES Y MÉTODOS. Se desarrolló un estudio descriptivo, transversal y ambispectivo. Se utilizaron muestras de biopsias embebidas en parafina con diagnóstico de cáncer de mama (cama). Se realizó la extracción de ADN siguiendo las instrucciones del estuche Macherey-Nagel™ NucleoSpin™ DNA FFPE XS, se validó la calidad y la integridad del proceso de extracción de ADN en un gel de agarosa, posteriormente se hizo la técnica de identificación de β -globina y MY 09/11 para virus del papiloma humano (VPH).

RESULTADOS. Se identificó un total de 252 muestras, de las cuales 120 cumplieron con los criterios de inclusión, 55% (n= 66) de las muestras tenían diagnóstico de cama y 45% (n= 54) con otro diagnóstico patológico. Se encontró 9% (n= 6) positivas al VPH.

CONCLUSIONES. La frecuencia del VPH en cama fue de 9% (6/66). No se encontró asociación de la presencia del VPH con el desarrollo de cama.

Palabras clave: asociación, cáncer de mama, VPH.

Abstract

OBJECTIVE. To determine the frequency of human papillomavirus (HPV) in biopsies from patients with breast cancer treated at the Ciudad Salud Regional High Specialty Hospital.

MATERIALS AND METHODS. A descriptive, cross-sectional, and ambispective study was conducted. Paraffin-embedded biopsy samples diagnosed with breast cancer (BC) were used. DNA extraction was performed following the instructions for the Macherey-Nagel™ NucleoSpin™ DNA FFPE XS kit. The quality and integrity of the DNA extraction process were validated on an agarose gel. The β -globin and MY 09/11 identification techniques for human papillomavirus (HPV) were subsequently performed.

RESULTS. A total of 252 samples were identified, of which 120 met the inclusion criteria; 55% (n = 66) of the samples were diagnosed with BC, and 45% (n = 54) had another pathological diagnosis. A total of 9% (n = 6) HPV positive cases were found.

CONCLUSIONS. The HPV prevalence in BC was 9% (6/66). No association between the presence of HPV and the development of BC was found.

Keywords: association, breast cancer, HPV.

¹ Laboratorio de Investigación, Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-Bienestar), Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud, Tapachula, Chiapas

² Facultad de Ciencias Químicas, Campus IV, Tapachula, Chiapas

³ Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, Nuevo León

⁴ Escuela de Enfermería Tapachula, Licenciatura en Enfermería,

Tapachula, Chiapas

Correspondencia: María Guadalupe Trujillo-Vizuet
 Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud
 Carretera Puerto Madero s/n, km 15 200, Colonia Los Toros, Puerto Madero, C.P. 30830, Tapachula, Chiapas

Correo electrónico: vizuet16@hotmail.com

Introducción

El cáncer de mama (cama) es una patología heterogénea, en la que intervienen factores ambientales y genéticos,¹ ocurre de forma gradual² y constituye un problema mundial de salud pública que afecta principalmente a las mujeres. En 2022 el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN) reportó una incidencia en mujeres de 20 a 85 años de 2 296 343 casos.³ Es la neoplasia más frecuente en mujeres de 40 a 75 años,⁴ quienes son diagnosticadas en las últimas etapas del cáncer.⁵ En México, durante 2022 la incidencia fue de 31 043 entre la población de 20 años y más.³

Aproximadamente, cada año se reportan 1.38 millones de nuevos casos, y medio millón de defunciones en el mundo derivadas de esta patología. En países desarrollados, como Estados Unidos, se ha visto una reducción drástica de la mortalidad en 30% debido al aumento de la detección oportuna mediante el uso del tamizaje por mastografía, así como por el establecimiento de sistemas de detección estandarizados.⁶ Por su parte, en países en vías de desarrollo, como es el caso de México, se observa una constante tendencia ascendente (incidencia calculada en 38.4 por 100 mil mujeres y mortalidad estandarizada de 16.8 muertes por 100 mil mujeres).⁷

Esta neoplasia está relacionada con factores modificables (paridad, edad del primer embarazo, lactancia materna y estilo de vida) y no modificables (mutaciones genéticas, antecedentes familiares, sexo, edad, raza, origen étnico, mamas densas, edad de la menarquia y menopausia tardía).⁸ Sin embargo, es difícil determinar un único factor de riesgo que cause el cama, ya que ciertas mujeres con varios factores de riesgo no desarrollan cáncer y algunas que no están expuestas a dichos factores sí lo desarrollan.⁹

En las últimas décadas, el factor de riesgo asociado con más frecuencia al cama es el VPH, debido principalmente a la aparición de reportes que muestran la presencia del material genético de este virus en mujeres diagnosticadas con cama.

El VPH se considera la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más prevalente en el mundo. La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, y desaparecen dentro de los dos años del inicio de la infección.¹⁰⁻¹⁴ Estudios a nivel mundial estiman una prevalencia de cualquier tipo de VPH de 11.7% (IC 95%, 11.6%-11.7%) y una prevalencia estandarizada para Sudamérica de 15.3%.¹⁵⁻¹⁶

Existen más de 100 cepas o tipos del VPH: los de "alto riesgo" (por ejemplo, el 16 y el 18) causan 70% de los casos de cáncer cervicouterino (cacu), y los de "bajo riesgo" (tipos 6 y 11) que, aunque no son oncogénos, pueden provocar verrugas genitales y papilomatosis en las vías respiratorias).¹⁷

Metodología

Se desarrolló un estudio descriptivo, transversal y ambispectivo, aprobado por el comité de investigación, ética en investigación y bioseguridad del Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud. Se utilizaron muestras de biopsias embebidas en parafina con diagnóstico de cama. Se

identificaron 252 biopsias, de las cuales se seleccionaron 120. Se realizó la extracción de ADN siguiendo las instrucciones del estuche Macherev-Nagel™ Nucleo Spin™ DNA FFPE xs. Se validó la calidad y la integridad del proceso de extracción de ADN en un gel de agarosa, posteriormente se realizó la técnica de identificación de β -globina y MY 09/11 para VPH.

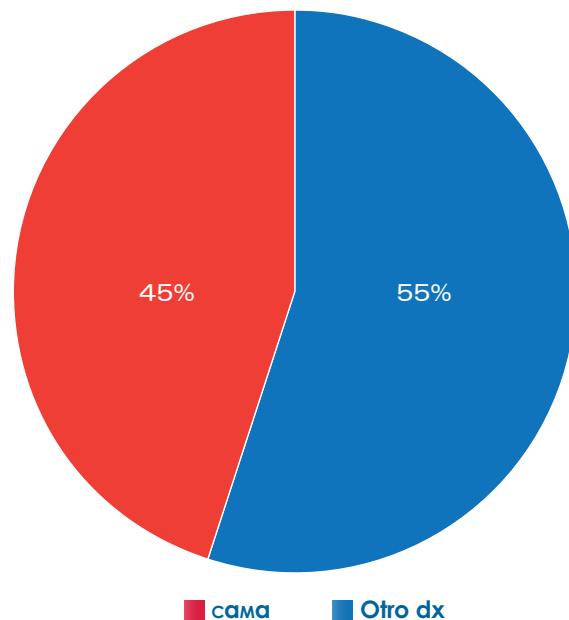
Análisis estadístico

Se realizó una estadística descriptiva utilizando el programa estadístico IBM SPSS ver 23.0, la representación de las variables cualitativas se hizo mediante gráficas de pastel, frecuencias y porcentajes; las variables cuantitativas, con medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados

La población de estudio fueron 252 biopsias, de las cuales se seleccionaron 120. El 55% (n=66) tenía un diagnóstico de cama y 45% (n=54) contaba con otro diagnóstico patológico (figura 1).

Figura 1.
Frecuencia de cáncer de mama en las muestras analizadas



La edad promedio fue de 52.48 ± 10.53 años (rango 31-87 años). La muestra biológica provenía de mastectomía radical en 60.6%, biopsia en 31.8%, mastectomía en 4.6% y tumorectomía en 3%. El diagnóstico más frecuente fue carcinoma ductal *in situ* en 37.9%, carcinoma ductal infiltrante en 30.3%, carcinoma lobulillar en 15.2%, carcinoma ductal lobulillar infiltrante mixto en 10.6%, carcinoma microcapilar en 3%, carcinoma de células escamosas 1.5% y carcinoma ductal multiforme mixto 1.5%.

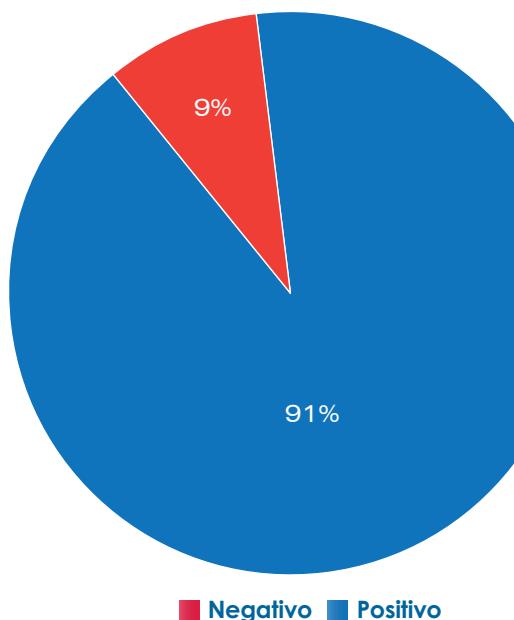
El 72.7% fueron positivas al receptor de estrógeno, y 65.2% al receptor de progesterona. Con respecto a HER2, 19.7% fueron positivas a esta proteína.

De las biopsias de mama se encontró que 91% (n= 60) fueron negativas al VPH, y 9% (n= 6) fueron positivas al VPH (figura 2).

Para la asociación del VPH con los casos del mama se realizó una estadística inferencial ($p= 0.172$), con la cual se determinó que no existe una asociación entre el VPH y el mama.

Figura 2.

Presencia de ADN del VPH en muestras con diagnóstico de mama



Referencias

1. Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M.H., Moradi-Kalbolandi, S., Safari, E. y Farahmand, L., "Breast cancer: biology, biomarkers, and treatments", *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106535.
2. Caro, P.J., "Distribución de la mortalidad por cáncer de mama en la provincia de Neuquén, Argentina", tesis de maestría, Universidad Nacional de Comahue, Neuquén, 2019.
3. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization, "Cancer today. Absolute numbers, incidence, females, age (20-85+) in 2022, breast continents", 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer>.
4. Verduzco-Aguirre, H., Mallucelli Favorito, F., Ynoe de Moraes, F., Marta, G., Tagle, C., Dos Anjos C.H. et al., "Twenty years of breast cancer epidemiology and treatment patterns in São Paulo, Brazil: observed versus expected treatment utilization in a retrospective cohort", *Lancet Reg Health Am*, 2025, 47: 101115.
5. Abugattas Saba, J., Manrique Hinojosa, J. y Vidaurre Rojas, T., "Mamografía como instrumento de tamizaje en cáncer de mama", *Rev Perú Ginecol Obstet*, 2015, 61 (3): 311-319.
6. Segnan, N., Minozzi, S., Armaroli, P., Cinquini, M., Bellisario, C., González-Lorenzo, M. et al., "Epidemiologic evidence of slow growing, nonprogressive or regressive breast cancer: a systematic review", *Int J Cancer*, 2016, 139 (3): 554-573.
7. Ochalek, K., Partsch, H., Gradalski, T. y Szygula, Z., "Do compression sleeves reduce the incidence of arm lymphedema and improve quality of life? Two-year results from a prospective randomized trial in breast cancer survivors", *Lymphat Res Biol*, 2019, 17 (1): 70-77.
8. American Cancer Society, "Riesgo y prevención del cáncer de seno", acs, 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/riesgos-y-prevencion.html>.
9. Markham, M.J., Wachter, K., Agarwal, N., Bertagnolli, M.M., Chang, S.M., Dale, W. et al., "Clinical cancer advances 2020: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology", *J Clin Oncol*, 2020, 38 (10): 1081.
10. De Sanjose, S., Brotons, M. y Pavón, M.A., "The natural history of human papillomavirus infection", *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 47: 2-13.
11. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. et al., "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

Discusión

Se han reportado algunos virus oncogénicos como: virus del papiloma humano, virus del tumor mamario del ratón y el virus de Epstein-Barr entre cero y 86% en cáncer de mama.¹⁸ En 2017 Ngamkham y colaboradores¹⁹ realizaron un estudio en muestras de mama, encontraron ADN de VPH en 4.28% (15/350); en nuestro estudio, cuya muestra es cinco veces menor, se encontró ADN de VPH en 9% (6/66). En 2011, el equipo de Aguayo²⁰ llevó a cabo un estudio con muestras parafinadas de 46 pacientes chilenas con cáncer de mama aptas para el estudio; mediante PCR convencional se detectó una prevalencia de 8.7% (4/46) de VPH^{16,20} es decir, resultados parecidos a los de nuestro estudio. También en 2017, Naushad y colaboradores²¹ analizaron 250 muestras parafinadas de cáncer de mama por PCR convencional, observaron una prevalencia de 18.1% de VPH y no encontraron asociación ($p = 0.17$), resultado que coincide con nuestro estudio en cuanto a no asociación entre el VPH y el mama.

La presencia del VPH se ha demostrado en diferentes tipos de cáncer, como de cuello uterino, vías respiratorias altas, orofaringe, pulmón y esófago. Los resultados de diversos estudios han encontrado resultados contradictorios con la presencia de ADN del VPH en muestras de cáncer de mama, lo cual quizás se deba a la consecuencia de una infección en el cérvix y otros sitios anatómicos, esta posible relación causal se debe demostrar en futuros trabajos.

Agradecimientos: al Dr. Ángel Medardo Molina Cruz, Jefe del Servicio de Patología.

Conflictos de intereses: sin conflicto de intereses.

Financiamiento: financiamiento institucional.

worldwide for 36 cancers in 185 countries", *ca Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.

12. Szymonowicz, K.A. y Chen, J., "Biological and clinical aspects of HPV-related cancers", *Cancer Biol Med*, 2020, 17 (4): 864-878.

13. Tso, F.K., Rodrigues, C.L., Levi, J.E., Mattosinho de Castro Ferraz, M.G., Speck, N.M. *et al.*, "HPV infection-associated anogenital cyto-colpo-histological findings and molecular typing in HIV-positive women", *Genet Mol Res*, 2015, 14 (4): 17630-17640.

14. Bobadilla, M.L., Villagra, V., Zorrilla, M.E., Olmedo, G., Riveros, M.C., Franco, F. *et al.*, "Detección y tipificación del virus papiloma humano en el marco del tamizaje virológico para la detección de lesiones del cuello uterino en Asunción, Paraguay", *Mem Inst Investig Cienc Salud*, 2019, 17 (1): 6-15.

15. Bruni, L., Díaz, M., Castellsagué, X., Ferrer, E., Bosch, F.X. y De Sanjosé, S., "Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings", *J Infect Dis*, 2010, 202 (12): 1789-1799.

16. Forman, D., De Martel, C., Lacey, C.J., Soerjomataram, I., Lortet-Tieulent, J., Bruni, L. *et al.*, "Global burden of human papillomavirus and related diseases", *Vaccine*, 2012, 30 (5): F12-23.

17. Organización Mundial de la Salud (oms), "Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino", OMS, 2019.

18. Reina, J. y Reina, N., "Cáncer de mama y virus, sí pero no", *Clinica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 2020, 47 (1): 25-29.

19. Ngamkham, J., Karalak, A., Chaiwerawattana, A., Sornprom, A., Thanasutthichai, S., Sukarayodhin, S. *et al.*, "Prevalence of human papillomavirus infection in breast cancer cells from Thai women", *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18 (7): 183945.

20. Aguayo, F., Khan, N., Koriyama, C., González, C., Ampuero, S., Padilla, O. *et al.*, "Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infections in breast cancer from Chile", *Infect Agent Cancer*, 2011, 6 (1): 7.

21. Naushad, W., Surriya, O. y Sadia, H., "Prevalence of EBV, HPV and MMTV in Pakistani breast cancer patients: a possible etiological role of viruses in breast cancer", *Infect Genet Evol*, 2017, 54: 230-237.

Andrade-Montes, Wilmary Elibeth¹
 Briceño-Barrios, Élida María¹
 González-Mata, Antonio José²

Características clinoepidemiológicas de 52 pacientes con alteraciones foniáticas secundarias a enfermedad de Kawasaki

Clinical-epidemiological characteristics of 52 patients with phoniatric disorders secondary to Kawasaki disease

Fecha de aceptación: abril 2025

Resumen

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. Es la primera causa de enfermedad cardiaca adquirida en niños, puede acompañarse de afección extracardíaca. Algunos pacientes cursan con alteraciones foniáticas secundarias a enfermedad de Kawasaki.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio de tipo descriptivo, transversal, prospectivo en el Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga de Venezuela, durante el periodo de abril a julio de 2023. Los pacientes fueron seleccionados mediante muestreo de tipo no probabilístico intencional, se incluyó a 52 pacientes. El instrumento de recolección de datos se realizó mediante un cuestionario constituido por tres secciones; éste fue validado por expertos.

RESULTADOS. El 54% fueron preescolares, 58% del sexo masculino, 69% de procedencia urbana y 65% se evaluó en escala de Graffar iv. La presentación clínica incompleta de la enfermedad de Kawasaki predominó en 63%. Se observaron síntomas auditivos en 56% y 17% con alteración en la voz (dysfonía). Entre los signos y síntomas auditivos predominó la otalgia con 23%. La audición fue normal en 71%, el 29% presentó algún grado de pérdida auditiva. En los pacientes con hipoacusia predominó la superficial bilateral en 58%; el primer lugar lo ocupó la neurosensorial con 75%.

CONCLUSIONES. Es importante detectar oportunamente e iniciar tratamiento de las complicaciones cardíacas y extracardíacas de esta enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Kawasaki, alteraciones foniáticas, características clínicas y epidemiológicas.

Abstract

Kawasaki disease is an acute vasculitis that affects small and medium caliber vessels. It is the first cause of acquired heart disease in children, it can be accompanied by extracardiac conditions. With the objective of determining the clinic-epidemiological characteristics of pediatric patients with phoniatric alterations secondary to Kawasaki disease.

MATERIAL AND METHODS. Honiatriac consultation. Deconcentrated Service Dr. Agustín Zubillaga Pediatric University Hospital, during the period April to July 2023. A prospective cross-sectional descriptive study was carried out, selected through intentional non-probabilistic sampling. The sample consisted of 52 patients who met the inclusion criteria. The data collection instrument was carried out through the questionnaire, consisting of three sections; validated by expert. Data were analyzed using spss 22 and results were presented in tables.

RESULTS. The highest percentage was found in: preschoolers (54%), male sex (58%), urban origin (69%) and Graffar scale iv (65%). The incomplete clinical presentation of Kawasaki disease predominated in 63%. Auditory symptoms were observed in 56% and voice alteration (dysphonia) in 17%. Auditory signs and symptoms were predominantly otalgia in 23%. The PEAE and AT show that normal hearing predominated in 71% and 29% presented some degree of hearing loss. In patients with predominantly bilateral superficial hearing loss in 58%. Neurosensory taking first place in 75%. Therefore, it is crucial to make an early diagnosis, timely treatment, and avoid cardiac and extracardiac complications of this disease, in order to protect this vulnerable population.

Keywords: Kawasaki disease, speech disorders, clinical and epidemiological characteristics.

¹ Servicio de Foniatria, Audiología y Otoneurología

² Servicio de Infectología

Hospital Universitario Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga Barquisimeto, Venezuela

Correspondencia: Dr. Antonio José González Mata

Hospital Universitario Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga Barquisimeto
 Avenida Las Palmas y Andrés Bello, Barquisimeto, C.P. 3001, Lara, Venezuela

Correo electrónico: tonygonz7@yahoo.com

Introducción

Más de medio siglo ha pasado desde que el doctor Tomisaku Kawasaki describió por primera vez, con sumo detalle, los primeros 50 casos de la enfermedad que lleva su nombre. La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda autolimitada que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre.¹

Actualmente se desconoce la causa de la enfermedad de Kawasaki, por lo que la American Heart Association establece como criterios diagnósticos fiebre persistente de al menos cinco días de duración, más la presencia de al menos cuatro de los criterios principales: eritema en las palmas y las plantas, edema en pies y manos, descamación periungueal de los dedos de las manos y los pies, exantema polimorfo, inyección conjuntival bilateral bulbar sin exudados. Cambios en los labios y en la cavidad oral como eritema, labios fisurados, lengua aframbuesada, enantema y linfadenopatía cervical generalmente unilateral, la cual se presenta con frecuencia en lactantes y preescolares.^{2,3}

Es una enfermedad de distribución mundial, su frecuencia va en aumento y la epidemiología en Latinoamérica aún es desconocida. Igualmente se debe tener en cuenta que no es una enfermedad de notificación obligatoria en Venezuela, lo que hace difícil definir la epidemiología de la misma.

En la mayoría de los países constituye la primera causa de enfermedad cardiaca adquirida en niños, aun cuando se sabe que hay un subdiagnóstico de la misma. Aparte de la enfermedad cardiaca que causa ésta, es importante indagar en la repercusión extracardíaca de la enfermedad de Kawasaki: audición, voz y lenguaje. Es necesario identificar tempranamente aquellos signos y síntomas que demuestren que existen afectaciones foniáticas en los pacientes con dicha enfermedad.

Actualmente la incidencia de la enfermedad de Kawasaki es imprecisa, la mayoría de los autores concuerdan en que existe un subregistro de casos debido a la poca experiencia del personal médico en relación con el diagnóstico de la enfermedad, así como a que no existen normas establecidas internacionalmente para la pesquisa y notificación de la misma, por lo que es necesario realizar el diagnóstico de la enfermedad con base sólo en criterios clínicos (American Heart Association). La ausencia de un marcador biológico que permita confirmarlo y el elevado porcentaje de presentaciones atípicas la convierten en una enfermedad de extraordinaria importancia para el manejo multidisciplinario de médicos pediatras, infectólogos, cardiólogos, foniatrias, oftalmólogos, entre otros.^{3,4}

Esta investigación se realizó bajo la modalidad de estudio no experimental, descriptivo prospectivo con el objetivo de determinar las características clícoepidemiológicas de los pacientes con alteraciones foniáticas secundarias a enfermedad de Kawasaki.

Material y métodos

La población del presente estudio se conformó con todos los pacientes con enfermedad de Kawasaki que fueron referidos a la consulta de foniatria del Hospital Universitario

de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga de Barquisimeto, estado Lara, en el periodo de abril a julio de 2023.

La muestra incluyó a 52 pacientes con alteraciones foniáticas secundarias a enfermedad de Kawasaki que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

Pacientes en edades de cero a 13 años con alteraciones foniáticas secundarias a enfermedad de Kawasaki. Se excluyó a los pacientes mayores de 13 años, aquéllos con enfermedad mucocutánea o vasculitis que no tenían criterios diagnósticos de enfermedad de Kawasaki.

Se obtuvo autorización de los padres y del personal del servicio para el análisis de información.

Se hizo la recolección de datos en una base que incluyó datos sociodemográficos (edad, sexo, procedencia y escala de Graffar (clasificación de las familias según su nivel socioeconómico), características clínicas y complicaciones foniáticas: audiológicas, del lenguaje hablado y voz.

A los pacientes seleccionados se les realizaron potenciales evocados auditivos y audiometría tonal.

Técnicas de procesamiento y análisis de datos

Para el procesamiento y análisis de los datos se aplicó el programa SPSS para Windows versión 25.0. Se realizó estadística descriptiva.

Resultados

Se incluyó a 52 pacientes con una distribución por edades de uno a 23 meses (31%), de dos a seis años (54%) y de siete a 12 años (15%) (figura 1); 58% fueron del sexo masculino y 69% de procedencia urbana. De acuerdo con el nivel socioeconómico, 65% correspondió al nivel IV, 27% al nivel V y 7% al nivel III en la escala de Graffar. En 63% la enfermedad de Kawasaki tuvo una presentación clínica incompleta.

Figura 1.
Distribución por grupos de edad

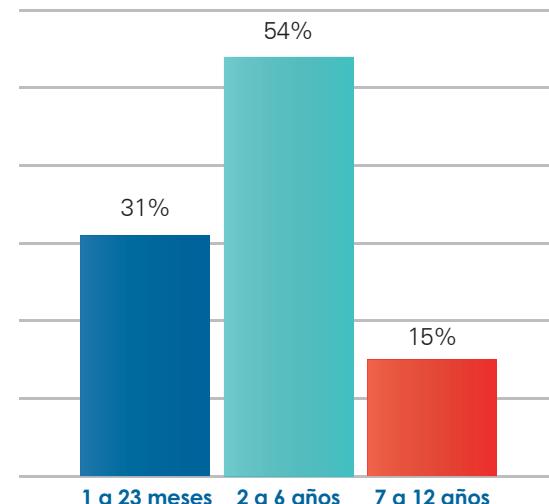


Figura 2.
Manifestaciones clínicas foniátricas

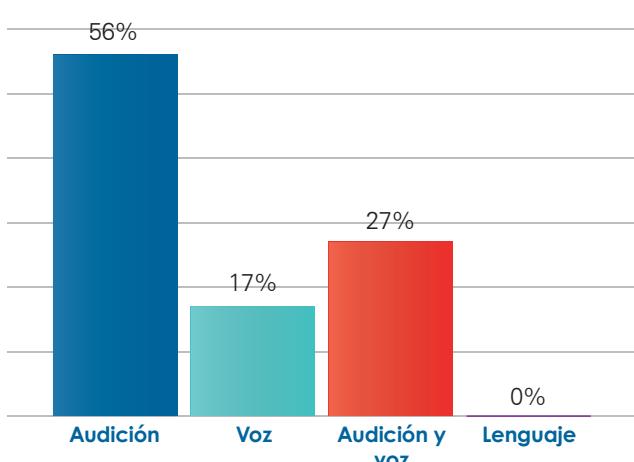
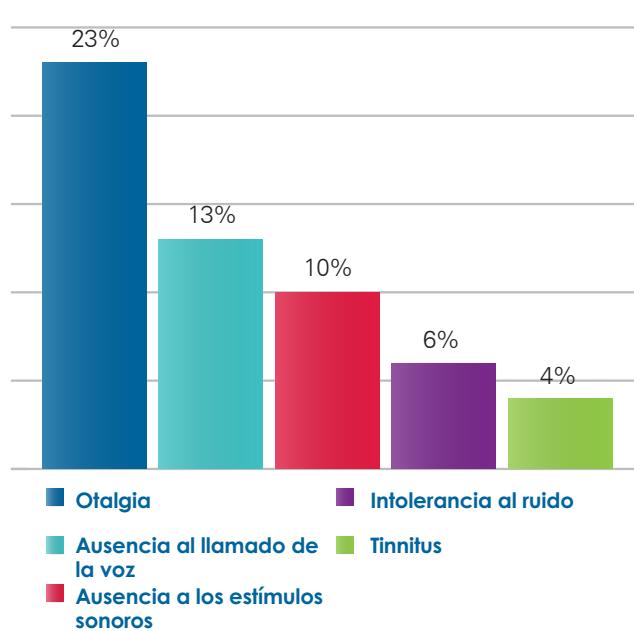
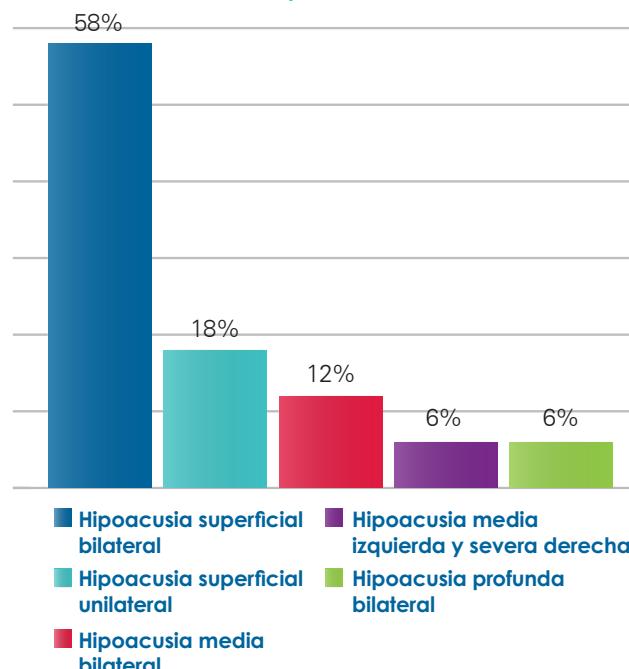


Figura 3.
Síntomas y signos auditivos



En el análisis de las manifestaciones clínicas foniátricas, 56% tuvo síntomas auditivos, 17% alteración en la voz y no se observaron alteraciones del lenguaje (figura 2). Entre los síntomas y signos auditivos, 23% tuvo otalgia, ausencia al llamado de la voz 13%, ausencia a los estímulos sonoros 10%, intolerancia al ruido 6% y tinnitus 4% (figura 3). De todos los pacientes, 29% tuvo algún tipo de pérdida de audición. Según el grado de pérdida auditiva, 58% tuvo hipoacusia superficial bilateral, hipoacusia superficial unilateral 18%, hipoacusia media bilateral 12%, hipoacusia media izquierda y severa derecha 6%, e hipoacusia profunda bilateral 6% (figura 4). De acuerdo con la audiometría tonal, la hipoacusia fue de tipo neurosensorial en 75% y conductiva en 25%. En cuanto a las alteraciones en la calidad de la voz, hubo cambios en la intensidad, el timbre y el tono en 67%, y llanto disfónico en 33%.

Figura 4.
Grado de pérdida auditiva



Discusión

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, aguda y autolimitada, con complicaciones potencialmente peligrosas, que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre, es la primera causa de enfermedad cardiaca adquirida en niños menores de cinco años, aunque puede afectar a adolescentes y adultos. Además de las manifestaciones cardiovasculares secundarias en la enfermedad de Kawasaki, es importante tener en cuenta otras situaciones clínicas que se pueden asociar a las primeras o manifestarse aun de forma aislada debido a que la enfermedad de Kawasaki puede afectar diversos órganos, como los sistemas digestivo, auditivo, hepático y articular, el riñón, los ojos, el cerebro, la laringe, entre otros.^{5,6}

En la presente investigación se realizó un estudio de tipo descriptivo, transversal, prospectivo con el objetivo de determinar las características clínicoepidemiológicas de los pacientes pediátricos con alteraciones foniátricas secundarias a enfermedad de Kawasaki.

La muestra de esta investigación estuvo conformada por 52 pacientes que reunieron el criterio de inclusión, se evidenció que el grupo de edad entre los dos hasta los seis años predominó con 54%, seguido del grupo de uno a 23 meses de edad con 31%. Destacó el sexo masculino con 58%, la procedencia urbana con 69%, el estrato IV con 65% y sólo 7% en el III en la escala de Graffar. Predominó la forma clínica incompleta con 63%, lo que coincide con otras publicaciones.^{7,8}

Al estudiar las manifestaciones clínicas foniátricas, se observaron síntomas auditivos en 56% y sólo 17% con alteración de la voz. También se mostró que un mismo paciente presentaba ambas sintomatologías en 27%.

Mientras que al referirse a los signos y síntomas auditivos manifestados en la muestra evaluada, la otalgia con 23%, seguida de la ausencia de respuesta al llamado de la voz en 13%. Estos datos no se pudieron comparar con otros estudios debido a que no se encontraron.

A través de los PEATC y la audiometría tonal, en los pacientes estudiados se evidenció que la audición normal predominó en 71%, mientras que 29% presentó algún grado de pérdida auditiva, por lo que conviene evaluar audiológicamente a los pacientes con enfermedad de Kawasaki por el riesgo de sufrir algún grado de pérdida auditiva. Se debe hacer el seguimiento de estos pacientes ya que, de acuerdo con Rao y colaboradores,¹¹ la hipoacusia es una complicación frecuente de la enfermedad de Kawasaki, y la percepción de la pérdida auditiva puede presentarse desde de 10 días hasta cinco años después de la fase aguda. Del total de los pacientes con pérdida auditiva, se observó que predominó la hipoacusia superficial bilateral en 58%, seguida de la superficial unilateral en 18%. De acuerdo con los hallazgos de la audiometría tonal, se observó que destacó la hipoacusia neurosensorial en 75%, y sólo en 25% la conductiva. Smith¹⁰ refiere incidencia cercana de 35% de sordera neurosensorial en los casos de enfermedad de Kawasaki.

Asimismo, un estudio realizado por González y colaboradores,¹⁴ donde se exploró la audición en 62 casos de enfermedad de Kawasaki, a 57 se les realizaron potenciales evocados auditivos del tallo cerebral y a cinco audiometría tonal, se detectó hipoacusia en 30 casos (48%), en 63% superficial bilateral, en 27% superficial unilateral y en 10% media bilateral. La pérdida de la audición neurosensorial asociada con la fase aguda de la Enfermedad de Kawasaki ha sido referida por algunos autores, con un rango de pérdida bastante variable: entre moderada a profunda, unilateral o bilateral, transitoria o permanente.¹²⁻¹⁴

En cuanto a la alteración en las cualidades de la voz (disfonía), en 67% se evidenciaron alteraciones en la intensidad, timbre y tono de la voz; mientras que se observó llanto disfónico en 33%. Este estudio se compara con la investigación de Gámez González y colaboradores, donde tenían como objetivo caracterizar la ronquera en pacientes con enfermedad de Kawasaki, la cual se documentó en 11.6%.¹⁵⁻²⁰

Al analizar el tratamiento médico, 100% recibieron aspirina, 73% inmunoglobulina humana y sólo 12% corticoides. Una terapia recomendada por otros autores consiste en inmunoglobulina intravenosa (igiv) y aspirina.²¹⁻²⁴

Conclusiones

Esta investigación proporciona elementos importantes debido a que cada día aumentan los casos de enfermedad de Kawasaki, a continuación resaltamos las complicaciones extracardiacas:

- En el total de pacientes con alteraciones foniátricas (auditivas y voz) secundarias a enfermedad de Kawasaki, se encontró que predominó el grupo de edad entre los dos hasta los seis años
- Destacó en el sexo masculino
- La procedencia urbana y la escala de Graffar IV ocupó el primer lugar
- Predominó la presentación clínica incompleta
- Un mismo paciente puede presentar alteraciones auditivas y de voz (otalgia, ausencia de respuesta al llamado de la voz)
- Acerca de los signos y síntomas auditivos manifestados en la muestra evaluada, la otalgia ocupó el primer lugar, seguido de ausencia al llamado de la voz, ausencia a los estímulos sonoros, intolerancia al ruido y tinnitus
- En los pacientes con pérdida auditiva, la hipoacusia superficial bilateral tuvo el primer lugar, seguido de la superficial unilateral. Predominó la hipoacusia neurosensorial
- Referente a la alteración en las cualidades de la voz (disfonía), se evidenciaron en mayor proporción las alteraciones en la intensidad, el timbre y el tono de la voz, por encima del llanto disfónico

Recomendaciones

1. Instruir a los médicos generales y pediatras en los ámbitos regional y nacional sobre las características epidemiológicas y acerca de las manifestaciones clínicas cardíacas y extracardíacas de la enfermedad de Kawasaki.
2. Informar al personal médico del riesgo que tienen los pacientes con enfermedad de Kawasaki de presentar alteraciones auditivas y de la voz, para que éstos sean referidos a la consulta de foniatria para su evaluación, diagnóstico rápido y tratamiento rehabilitador oportuno.
3. Continuar la evaluación audiológica periódica de los pacientes luego de sufrir enfermedad de Kawasaki, con el fin de determinar si existe algún cambio en sus umbrales auditivos.
4. Incentivar al personal médico para que realice trabajo de investigación en esta área.
5. Los autores de esta investigación ponen a disposición los datos obtenidos y el instrumento aplicado, para investigaciones futuras.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: ninguno.

Referencias

1. Aggarwal, V., Ettinger V. y Orjuela, A.F., "Sensorineural hearing loss in Kawasaki disease", *Ann Pediatr Cardiol*, 2016, 9 (1) :87-89. doi: 10.4103/09742069.171396. PMID: 27011703; PMCID: PMC4782479. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782479/>.
2. Gil Veloz, M., Flores Ruiz, E.M., Beirana Palencia, L., Miranda Novales, M.G., Huerta García, G.C. y Solórzano Santos, F. "Enfermedad de Kawasaki: comportamiento clínico y complicaciones cardiovasculares en niños atendidos en un hospital de tercer nivel", *Arch Cardiol Mex*, 2009, 79 (1): 11-17.
3. American Heart Association. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2018/ju183f.pdf>.
4. Baleato Gómez, B., González Ávila, C., Souto Cainzos, B., Iglesias González, B., González Menchén, C. y Ramos Amador, J.T., "Revisión clínica y diagnóstica de la enfermedad de Kawasaki: estudio descriptivo, retrospectivo y analítico", *Rev Pediatr Aten Primaria*, 2018, 20 (77).
5. Arias Cabello, B., Fernández Álvarez, H. y Ordaz Favela, J.C. "Manifestaciones oculares en enfermedad de Kawasaki. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría", *Rev Mex Oftalmol*, 2016, 90 (1): 3-8. Disponible en: http://www.svpediatria.org/repositorio/articulos-de-interes/55/Anzoategui_kawasaki_ocular.pdf.
6. Canale, A., Lacilla, M., Cavalot, A.L. y Albera, R., "Auditory steady-state responses and clinical applications", *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006, 263: 499-503.
7. Chen, S., Dong, Y., Kiuchi, M.G., Wang, J., Li, R., Ling, Z., et al., "Coronary Artery Complication in Kawasaki disease and the importance of early intervention: a systematic review and meta-analysis", *JAMA Pediatrics*, 2016, 170: 1156-1163.
8. Asociación Española de Pediatría, "Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki", *An Pediatr* (Barcelona), 2019, 90: 134510. doi: 1016/j.anpedi.2018.11.00. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-consenso-nacional-sobre-diagnostico-tratamiento-articulo-S1695403318301516>.
9. Franco, V., Carnevale, M., "Perfil clínico y epidemiológico de la enfermedad de Kawasaki: Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga", *Boletín Médico de Postgrado*, 2020, 37 (1): 27-33. Disponible en: <https://revistas.uclav.org/index.php/bmp/article/view/2824>.
10. Smith, K. y Yunker W.K., "Kawasaki disease is associated with sensorineural hearing loss: a systematic review", *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2014, 78: 1216-1220.
11. Rao, R.M., Rajilis Raveendran, E.R., Nidha, K., Namitha, P., Prabhu, P. y Nisha, K.V., "Audio-vestibular manifestations in Kawasaki disease (KD): a rare atypical case presentation", *The Egyptian Journal of Otolaryngology*, 2022, 38: 101. Disponible en: <https://ejo.springeropen.com/articles/10.1186/s43163-022-00279-x>.
12. González-Mata, A., Ulloa-Gutiérrez, R., Brea, J., Soza, G. y Tremoulet, A.H., "Origin and importance of the Latin American Kawasaki disease Network (Rekamlatina)", *Rev Chil Infectol* (internet), 2014, 6 de junio.
13. González Mata, A., Maitin, G., Carnevale, T. y Santana, R., "Enfermedad de Kawasaki: presentación inusual con sólo fiebre", 2019, Barquisimeto, Venezuela. Reporte breve. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2019/ei193b.pdf>.
14. González Mata, A.J., Maitin, G.M.J., Carnevale, M., Santana Hospital RMI y Briceño, E. "Enfermedad de Kawasaki, afectación extracardíaca, Hospital Universitario Pediátrico Agustín Zubillaga (HUPAZ), Servicio de Infectología, Servicio de Foniatría, 2021, Barquisimeto, Venezuela.
15. McCrindle, B.W., Rowley, A.H., Newburger, J.W., Burns, J.C., Bolger, A.F. et al., "Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association", *Circulation*, 2017, 135 (17): e927. Epub 29 de marzo de 2017.
16. Newburger, J.W. et al., "Kawasaki disease", en F.D. Burg et al. (eds.), *Current pediatric therapy*, 18^a, ed., Filadelfia, Saunders, 2006, pp. 497-503.
17. Organización Mundial de la Salud (oms), "Enfermedad de Kawasaki: relación, síntomas. Enfermedad de Kawasaki niños, covid-19. Disponible en: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-oms-estudio-relacion-sintomas-enfermedad-kawasaki-ninos-covid-19-20200515183915.html>.
18. Químis, Y., Delgado, K. y Pardo, M., "Revisión sistemática de la enfermedad de Kawasaki: epidemiología, diagnóstico y tratamiento en América Latina", *Dom Cien*, 2021, 7 (6): 1564-1584.
19. Medina Carías, R., Mejía Machado, M.P., Araujo, L. y Prado López L.M., "Enfermedad de Kawasaki. Revisión bibliográfica", *Acta Pediátrica Hondureña*, 2018, 8 (2).
20. Gámez-González, L.B., Ulloa-Gutiérrez, R., Murata, C., Yamazaki-Nakashimada, M.A., Kim, E., Estripeaut, D., Del Águila, O., Garrido-García, L.M., Gómez, V., Fauquier-Fuentes, E., Miño, G., Beltrán, S., Cofré, F., Chacón-Cruz, E., Saltiger-Simental, P., Martínez-Medina, L. y Tremoulet, A.H., "Kawasaki disease Rekamlatina Network; Astigarraga N. Kawasaki disease presenting with hoarseness: a multinational study of the Rekamlatina Network", *Pediatr Int*, 2021, 63 (6): 643-648. doi: 10.1111/ped.14521. Epub: 27 de mayo de 2021. PMID: 33099854. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ped.14521>.
21. Saulsbury FT (2010). Kawasaki syndrome. In GL Mandell et al., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed., vol. 2, pp. 3663-3666. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documents/3-kawasaki.pdf>.
22. Sundel, R., Gitelman, M.K. y Kaplan, S., "Kawasaki disease: initial treatment and prognosis", 2 de mayo de 2012.
23. Sundel, R.P., Newburger, J.W., McGill, T. et al., "Sensorineural hearing loss associated with Kawasaki disease", *J Pediatr*, 1990, 117: 371-377.
24. Yamazaki- Nakashimada, M.A., "El enigma de la enfermedad de Kawasaki", *Rev Latin de Infect Pediat*, 2019, 32 (2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2019/lip192a.pdf>.

Caracterización clínica y microbiológica de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda sometidos a tratamiento antimicrobiano

Martínez-Sánchez, Lina M.¹ Velásquez-Cano, Juan P.¹
 Pamplona-Sierra, Ana P.² Arboleda-Rojas, Manuela¹
 Aranzazú-Ceballos, Andrés D.¹ Arango-Giraldo, Sebastián¹

Clinical and microbiological characterization of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing antimicrobial treatment

Fecha de aceptación: agosto 2025

Resumen

ANTECEDENTES. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una patología hematooncológica que se desarrolla en la médula ósea y afecta la línea linfoides, incluidas las células B, T y asesinas naturales. Ocurre principalmente en niños y se caracteriza porque presenta anomalías citogenéticas específicas de la diferenciación y proliferación de las células precursoras linfoides.

MATERIALES Y MÉTODOS. Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal realizado entre los años 2014 a 2019, que incluyó a pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA y que tuvieran aislamiento de alguna bacteria en sangre. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias relativas y absolutas; en cuanto a las cuantitativas, se analizaron mediante, mediana y desviación estándar, rangos intercuartílicos según su distribución.

RESULTADOS. Se incluyó a 28 niños con diagnóstico de LLA e infección, con una mediana de edad de 4.5 años (mínimo uno, máximo 10), con 50% (14) tanto para el género masculino como para el femenino. El 85.7% procedían del área urbana y 100% estaba afiliado al Sistema General de Seguridad Social en Salud (ssss). El 89.3% (25) tenía diferenciado el tipo de quimioterapia, donde la etapa curativa fue la que estuvo más presente en el estudio con 78.6% (22/25); 50% (14) se encontraban en fase de quimioterapia en inducción, 35.7% (10) en consolidación y 10.7% (3) en mantenimiento. De acuerdo con el tipo de agente infeccioso, 90.3% (28) eran de origen bacteriano y 9.7% (3) eran de origen fúngico, *Escherichia coli* fue el más prevalente. Respecto del tratamiento antimicrobiano, 96.4% (27) recibieron algún agente antibacteriano y 3.6% (1) recibió antifúngico.

CONCLUSIONES. Este estudio destaca la alta frecuencia de infecciones en pacientes pediátricos con LLA, en especial de origen bacteriano, donde esto se encuentra asociado a la inmunosupresión que produce la quimioterapia.

Palabras clave: neoplasias hematológicas, leucemia linfoides aguda, microbiología, quimioterapia adyuvante.

Abstract

BACKGROUND. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a hemato-oncologic pathology that develops in the bone marrow and affects the lymphoid lineage including B, T and natural killer cells. This disease occurs mainly in children and is characterized by specific cytogenetic abnormalities of differentiation and proliferation of lymphoid precursor cells.

MATERIALS AND METHODS. Retrospective, cross-sectional, descriptive study conducted from 2014 to 2019, which included pediatric patients with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and bacterial blood isolation. For the analysis of qualitative variables, relative and absolute frequencies were used, while quantitative variables were analyzed using median, median, and standard deviation, interquartile ranges according to their distribution.

RESULTS. Twenty-eight children with a diagnosis of ALL and infection were included, with a median age of 4.5 years (min 1-max 10), with 50% (14) for both male and female gender. The 85.7% were from the urban area and 100% were affiliated to the General System of Social Security in Health (ssss). The type of chemotherapy was differentiated in 89.3% (25), where the curative stage was the most present in the study in 78.6% (22/25). In addition, 50% (14) were in the induction phase of chemotherapy, 35.7% (10) in consolidation, and 10.7% (3) in maintenance. According to the type of infectious agent, 90.3% (28) were of bacterial origin and 9.7% (3) were of fungal origin, *Escherichia coli* being the most prevalent. Regarding antimicrobial treatment 96.4% (27) received some antibacterial agent and 3.6% (1) received antifungal.

CONCLUSIONS. This study highlights the high frequency of infections in pediatric patients with ALL, especially of bacterial origin, where this is associated with immunosuppression that is generated by chemotherapy.

Keywords: hematologic neoplasm, acute lymphoid leukemia, blood disease.

¹ Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina

² Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina

Correspondencia: Dr. Juan Pablo Velásquez Cano

Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina

Laureles, circular 1 núm. 70-01, Medellín, Antioquia, Colombia

Correo electrónico: juanp.velasquezc@upb.edu.co

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una patología hematolítica que se desarrolla en la médula ósea y afecta la línea linfoides, incluyendo las células B, B y asesinas naturales. Se caracteriza por anormalidades citogenéticas específicas de la diferenciación y proliferación de las células precursoras linfoides.^{1,3} La línea B es el subtipo afectado con mayor frecuencia, aproximadamente en 70% de los casos.⁴ Esta enfermedad ocurre sobre todo en niños, con una incidencia de tres a siete por 100 mil menores de 14 años, y la tasa de supervivencia a cinco años es de alrededor de 90%.³ Los factores de riesgo para desarrollar LLA incluyen la exposición a radiación ionizante, sustancias químicas, consumo de alcohol e infecciones virales.⁵ Del mismo modo, la tasa de incidencia anual corresponde a tres por 100 mil personas.⁶

Las infecciones son algunas de las principales complicaciones que tienen los pacientes pediátricos con LLA debido a la inmunosupresión causada principalmente por la enfermedad, así como por el tratamiento intensivo de quimioterapia.⁷ En la literatura internacional los estudios reportan que los agentes etiológicos más comunes que afectan a esta población son bacterias gram negativas, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. También se ha encontrado que microorganismos como los hongos afectan a los pacientes con este diagnóstico, como *Candida* spp. y *Aspergillus* spp. En países como Colombia y Ecuador se ha evidenciado la misma información de infecciones bacterianas.⁸ Es importante comenzar rápido el tratamiento antimicrobiano. Para hacer la selección del antibiótico hay que tener en cuenta la susceptibilidad microbiológica y la presencia de mecanismos de resistencia, como las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o Ampc, que ha llevado al uso de carbapenémicos, cefalosporinas de cuarta generación, y cuando hay presencia de infecciones fúngicas, se usan medicamentos como anfotericina B o voriconazol.^{7,8}

El tratamiento de la LLA tiene una duración de dos a tres años, donde inicialmente son nueve meses de quimioterapia intensiva, seguida de una terapia prolongada de mantenimiento de baja intensidad, por último, el paciente puede ser inducido a una terapia de mantenimiento con quimioterapia oral de 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y metrotexato.⁸ Esta terapia genera complicaciones como tromboembolismo venoso, alteraciones neurológicas, convulsiones, encefalopatía, náuseas, vómito y problemas psicológicos.⁹

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) se ha recomendado como parte del tratamiento, sin embargo, este procedimiento tiene una mortalidad de 5 a 24% asociado principalmente a la presencia de infecciones graves o enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que ocurren después de la realización del TCMH.¹⁰

El objetivo del presente estudio fue caracterizar clínica y microbiológicamente a pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda sometidos a tratamiento antimicrobiano en una institución de alta complejidad de la ciudad de Medellín.

Material y métodos

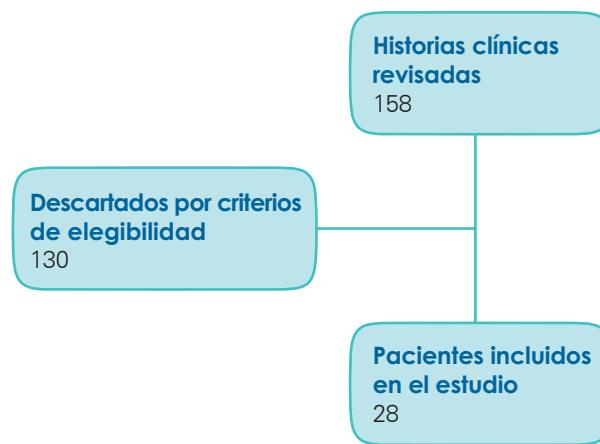
Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal que incluyó a pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de una institución de alta complejidad en Medellín, Colombia, entre los años 2014 a 2019. Estos pacientes debían cumplir con una edad menor a 15 años, haber sido diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en algún momento de su vida, ser atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2014 a 2019, contar con un aislamiento microbiológico y un posterior antibiograma para ser incluidos en este estudio. Se hizo un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

La fuente de información fue secundaria, por medio de las historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que cumplían los criterios de elegibilidad. Se diseñó un formulario que incluyó variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio necesarias para cumplir con los objetivos planteados. Los datos se analizaron a través del programa Jamovi en su última versión, se empleó un análisis univariado; las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con promedio y desviación estándar (DE), y a las que tuvieron distribución no normal se les calculó mediana y rangos intercuartílicos (RIC); las variables cualitativas se evaluaron por medio de frecuencias absolutas y relativas.

Este proyecto fue aprobado por el comité de ética de la institución participante y se clasificó como una investigación sin riesgo, según la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

Se incluyó a 28 niños con diagnóstico de LLA e infección, con una mediana de edad de 4.5 años (mínimo uno, máximo 10) y relación de género masculino:femenino de 1:1.

Figura 1.
Selección de pacientes



El 85.7% (24) procedían del área urbana, el porcentaje restante 14.3 (4) eran del área rural. De acuerdo con el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSS) de Colombia, 67.9% (19) pertenecía al régimen contributivo, mientras que 21.4% (6) y 10.7% (3) a los regímenes subsidiado y especial, respectivamente.¹⁰

En relación con el peso, se obtuvo una media de 20 kg, con una desviación estándar (DE) de 9.2.

Respecto del tratamiento que recibieron los pacientes, 89.3% (25) tenía una diferenciación en el tipo de quimioterapia, 10.7% (3) no tenía registro de esta información en la historia clínica (cuadro 1).

Cuadro 1.
Tipo de quimioterapia

Tipo de quimioterapia	% (n/N)
Curativa	78.6 (22/25)
Mantenimiento	7.1 (2/25)
Paliativa	3.6 (1/25)

De acuerdo con la fase de quimioterapia, 50% (14) estaba en fase de inducción, 35.7% (10) en consolidación y 10.7% (3) en mantenimiento. Cabe mencionar que 3.6% (1) no tenía esta información registrada.

Según el tipo de agente infeccioso, 89.3% (25) era de origen bacteriano y 9.7% (3) era de origen fúngico (Cuadro 2). En un caso se obtuvo un resultado positivo para toxina B de *Clostridium difficile* correspondiente a 3.6%, y éste fue negativo para cepa hipervirulenta (biotipo 027-NAP1-B1).

Cuadro 2.
Agente infeccioso

Agente infeccioso*	% (n)
<i>Escherichia coli</i>	14.3 (4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10.7 (3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10.7 (3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	7.1 (2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7.1 (2)
<i>Streptococcus viridans</i>	7.1 (2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3.6 (1)
<i>Listeria monocytogenes</i>	3.6 (1)
<i>Proteus mirabilis</i>	3.6 (1)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	3.6 (1)
<i>Clostridium difficile</i>	3.6 (1)
<i>Staphylococcus hominis</i> ssp.	3.6 (1)
<i>Staphylococcus lentus</i>	3.6 (1)
<i>Candida guilliermondii</i>	3.6 (1)
<i>Candida famata</i>	3.6 (1)
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	3.6 (1)
<i>Serratia marcescens</i>	3.6 (1)
<i>Staphylococcus capitis</i>	3.6 (1)
<i>Proteus vulgaris</i>	3.6 (1)
<i>Salmonella</i> spp.	3.6 (1)
<i>Salmonella</i> group	3.6 (1)

* No excluyentes.

Cuadro 3.
Conteo absoluto de glóbulos blancos

Tipo de célula	Mediana (RIC)
Neutrófilos (células/mm ³)	1 213 (3 475.75)
Linfocitos (células/mm ³)	660 (1 328)
Monocitos (células/mm ³)	245 (700)

Cuadro 4.
Clasificación de la susceptibilidad

Grupo patológico y resistencia [‡]	Agente específico, % (n/N)	% (n/N)
BGN* sensible	<i>Proteus mirabilis</i> , 3.5 (1/28) <i>Proteus vulgaris</i> , 3.5 (1/28) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , 10.7 (3/28) <i>Escherichia coli</i> , 7.1 (2/28) <i>Serratia marcescens</i> , 3.6 (1/28) <i>Klebsiella pneumoniae</i> , 7.1 (2/28) <i>Salmonella</i> spp., 7.1 (2/28)	42.8 (12/28)
Coco gram positivo sensible	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 3.5 (1/28) <i>Staphylococcus aureus</i> , 7.1 (2/28) <i>Staphylococcus capitis</i> , 3.5 (1/28) <i>Enterococcus faecalis</i> , 3.5 (1/28)	17.8 (5/28)
Coco gram positivo resistente a betalactámicos	<i>Staphylococcus aureus</i> , 3.5 (1/28) <i>Staphylococcus hominis</i> ssp., 3.5 (1/28) <i>Staphylococcus epidermidis</i> , 3.5 (1/28) <i>Staphylococcus lentus</i> , 3.5 (1/28)	14.2 (4/28)
BGN resistente a fluoroquinolona	<i>Escherichia coli</i> , 3.5 (1/28) <i>Moraxella catarrhalis</i> , 3.5 (1/28)	7.1 (2/28)
BGN BLEE ^{**}	<i>Escherichia coli</i> , 7.1 (2/28)	3.5 (1/28)
BGP ^{***} resistente a fluoroquinolona	<i>Clostridium difficile</i> , 3.5 (1/28)	3.5 (1/28)
Diplococo gram negativo BLEE	<i>Enterococcus faecalis</i> , 3.6 (1/28)	3.5 (1/28)
Hongo sensible	<i>Candida guilliermondii</i> , 3.6 (1/28) <i>Candida famata</i> , 3.5 (1/28)	3.5 (1/28)
No aplica	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , 3.5 (1/28)	3.5 (1/28)

*No son excluyentes, [‡]Bacilo gram negativo, ^{**}Betalactamasa de espectro extendido, ^{***}Bacilo gram positivo

Respecto del tratamiento antimicrobiano, 96.4% (27) recibió algún agente antibacteriano y 3.6% (1) recibió antifúngico. Del mismo modo, en la duración del tratamiento se obtuvo una mediana de 10 días con RIC de 3.75.

En los paracídicos de los pacientes, en el recuento de glóbulos rojos se obtuvo una mediana de 3 300 mil células/mm³, con RIC de 1 040 mil células/mm³. Asimismo, en los valores de hemoglobina se obtuvo una mediana de 10 g/dL con RIC de 2.17 g/dL. De los 28 pacientes ingresados, 60.7% (17) presentaba neutropenia, con una mediana de 1 213 células/mm³ con RIC de 3 475.75 células/mm³ (cuadro 3).

Después de los cultivos se realizaron pruebas de sensibilidad a varios grupos de antibióticos, diferenciando el agente infeccioso con su respectiva susceptibilidad (cuadro 4).

De estos pacientes, 53.6% (15) fue dado de alta con tratamiento en casa, 28.6% (8) tuvo una solución de la infección durante la estancia hospitalaria, y 17.9% (5) falleció. No obstante, 96.4% (27) de los pacientes necesitaron hospitalización y se obtuvo una mediana de 10 días con RIC de 14.75.

Discusión

En la LLA la infección se produce por efecto de los tumores y la quimioterapia, esto genera estados de inmunosupresión en los pacientes, por lo que aumenta la susceptibilidad de bacterias, hongos y virus.¹¹

Con respecto a las características sociodemográficas en el presente estudio, 50% de los pacientes se encontraban entre uno y cuatro años, mientras que en el estudio de Yin y colaboradores¹³ se observó que 87.1% se encontraba en edades entre uno y diez años. Por otro lado, en nuestra investigación los sexos masculino y femenino tuvieron la misma distribución; mientras que el equipo de Yin¹³ observó un predominio en el sexo masculino (58.6%).¹¹

En relación con los patógenos encontrados, en esta serie el patógeno más prevalente fue *Escherichia coli* con

14.3% (4/28), lo cual contrasta con el estudio de Jain y Kapoor,¹⁴ en el que se obtuvo una incidencia de *Aspergillus* de 9% (6/64).¹²

En nuestra investigación, 96.4% (27) de los pacientes necesitaron estancia hospitalaria corta, mientras que en el estudio de Yeh y colaboradores,¹⁵ 14.51% (9) estuvieron 105 días en la unidad de cuidados intensivos.

En 43.3% de nuestros pacientes, los agentes más prevalentes fueron BGN, semejante a lo reportado por Fuentes y colaboradores,¹⁵ 26.7% (27/100).

En cuanto a los desenlaces, la letalidad fue intermedia, 17.5% (5) de los pacientes fallecieron, lo cual concuerda con otros estudios.¹⁶

Conclusión

Este estudio evidencia la alta prevalencia de infecciones, principalmente bacterianas, en pacientes pediátricos con LLA, asociado a la inmunosupresión ocasionada por el tratamiento de quimioterapia. Por esto, ante la sospecha siempre se debe realizar toma de cultivos, contar con un manejo antimicrobiano oportuno, hacer seguimiento con vigilancia epidemiológica y microbiológica, dar acompañamiento y seguimiento profesional con el fin de reducir complicaciones y morbilidades agregadas, para así obtener mejores resultados clínicos. La letalidad continúa siendo un reto.

Limitaciones del estudio

Esta investigación presenta las siguientes limitaciones, debido a que es un estudio retrospectivo, se evidenció mala calidad y deficiencia en los registros de la información disponible a través de las historias clínicas, esto dio como resultado una reducción del tamaño de la muestra final. No fue posible controlar la calidad ni la uniformidad de los registros médicos, lo que introdujo sesgos de información o clasificación de variables clínicas y microbiológicas.

Referencias

1. Yadav, V., Ganesan, P., Veeramani, R. y Kumar, V.D.m "Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: a systematic review", *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21 (1): e57-e65. doi: 10.1016/j.clml.2020.08.011.
2. García Rico, O.L., Sánchez Medina, J.G., Sánchez Becerra, E., Cepeda Brav, J.A., Tejeda Nava, F.J., Rocha Vigiano, A.K. et al., "Impacto de la leucemia linfoblástica aguda en el microbioma y lesiones bucales: revisión de alcance", *Rev Cient Odontol* (Lima), 2023, 10 (4): e131. doi: 10.21142/2523-2754-1004-2022-131.
3. Zhang, Y., Zhang, G., Wang, Y., Ye, L., Peng, L., Shi, R. et al., "Current treatment strategies targeting histone deacetylase inhibitors in acute lymphocytic leukemia: a systematic review", *Front Oncol*, 2024, 14: 1324859. doi: 10.3389/fonc.2024.1324859.
4. Zhai, Y., Hong, J., Wang, J., Jiang, Y., Wu, W., Lv, Y., Guo, J. et al., "Comparison of blinatumomab and CAR T-cell therapy in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis", *Expert Rev Hematol*, 2024, 17 (1-3): 67-76. doi: 10.1080/17474086.2023.2298732.
5. Nabizadeh, F., Momtaz, S., Ghanbari-Movahed, M., Qalekhani, F., Mohsenpour, H., Aneva, I.Y. et al., "Pediatric acute lymphoblastic leukemia management using multitargeting bioactive natural compounds: a systematic and critical review", *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106116. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106116.
6. Aamir, S., Anwar, M.Y., Khalid, F., Khan, S.I., Ali, M.A. y Khattak, Z.E., "Systematic review and meta-analysis of CD19-specific CAR-T cell therapy in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the pediatric and young adult population: safety and efficacy outcomes", *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021, 21 (4): e334-e347. doi: 10.1016/j.clml.2020.12.010.
7. Jain, S. y Kapoor, G., "Invasive aspergillosis in children with acute leukemia at a resource-limited oncology center", *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37 (1): e1-e5. doi: 10.1097/mph.0000000000000159.
8. Yeh, T.C., Liu, H.C., Hou, J.Y., Chen, K.H., Huang, T.H. et al., "Severe infections in children with acute leukemia

undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis", *Cancer*, 2014, 120 (8): 1255-1262. doi: 10.1002/cncr.28524.

9. Zeng, X.L., Heneghan, M.B. y Badawy, S.M., "Adherence to oral chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy in children, adolescents, and young adults: a systematic review", *Curr Oncol*, 2023, 30 (1): 720-748. doi: 10.3390/currongcol30010056.

10. Fardell, J.E., Vetsch, J., Trahair, T., Mateos, M.K., Grootenhuis, M.A., Touyz, L.M. *et al.*, "Health-related quality of life of children on treatment for acute lymphoblastic leukemia: a systematic review", *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 64 (9). doi: 10.1002/pbc.26489.

11. Zajac-Spychala, O., Kampmeier, S., Lehrnbecher, T. y Groll, A.H., "Infectious complications in paediatric haematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: current status", *Front Pediatr*, 2022, 9: 782530. doi: 10.3389/fped.2021.782530.

12. Ministerio de Salud y Protección Social, "Aseguramiento al Sistema General de Salud", Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Consultado el 27 de noviembre de 2024. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/protecc/Regimensubsidiado/Paginas/asegura-al-sistema-general-salud.asp>.

13. Yin, T., Han, J., Hao, J., Yu, H., Qiu, Y., Xu, J. *et al.*, "Clinical characteristics and risk factors of acute lymphoblastic leukemia in children with severe infection during maintenance treatment", *Cancer Med*, 2023, 12 (19): 19372-19382. doi: 10.1002/cam4.6495.

14. Jain, S. y Kapoor, G., "Invasive aspergillosis in children with acute leukemia at a resource-limited oncology center", *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2015, 37 (1), e1-e5. doi: 10.1097/mpb.0000000000000159.

15. Yeh, T.C., Liu, H.C., Hou, J.Y., Chen, K.H., Huang, T.H., Chang, C.Y. *et al.*, "Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis", *Cancer*, 2014, 120 (8): 1255-1262. doi: 10.1002/cncr.28524.

16. Fuentes, L. *et al.*, "Características de la leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil, Ecuador", *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 2018, 35: 272-278.

17. Atienza, A. y Lassaletta, A., "Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda", *Pediatría Integral*, 2016, 20 (6): 380-389.

Guataquira-García, Daniel Oswaldo¹
Cardona-Mayo, Walter Darío¹

Implicaciones de la infección por la viruela símica en mujeres embarazadas: revisión de la literatura

Implications of monkey pox infection in pregnant women: a review of the literature

Fecha de aceptación: agosto 2025

Resumen

La viruela símica es una zoonosis viral emergente causada por el virus de la viruela símica (MPOX). Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves, éstas incluyen abortos espontáneos y malformaciones congénitas, con un potencial de transmisión vertical al feto. El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia científica disponible sobre los efectos de la infección por MPOX en mujeres embarazadas y sus fetos, identificando las posibles complicaciones maternas y fetales.

La MPOX representa un riesgo significativo para la salud de las mujeres embarazadas y sus fetos debido a las posibles complicaciones graves y la transmisión vertical del virus. Es fundamental conocer sus implicaciones durante el embarazo y establecer estrategias efectivas de manejo y prevención, con base en la evidencia científica disponible.

Palabras clave: viruela símica, embarazo, infección, transmisión vertical, complicaciones maternas, respuesta inmune.

Abstract

Monkeypox is an emerging viral zoonosis caused by the monkeypox virus (mpox). Pregnant women are at increased risk of developing serious complications, including miscarriages and birth defects, with potential for vertical transmission to the fetus. The objective of this review is to analyze the available scientific evidence on the effects of mpox infection on pregnant women and their fetuses, identifying potential maternal and fetal complications.

Mpox represents a significant risk to the health of pregnant women and their fetuses due to potential serious complications and vertical transmission of the virus. It is essential to understand its implications during pregnancy and establish effective management and prevention strategies based on the available scientific evidence.

Keywords: monkeypox, pregnancy, infection, vertical transmission, maternal complications, immune response.

Introducción

La viruela símica (MPOX) es una zoonosis viral emergente causada por el virus de MPOX (MPXV), un ortopoxvirus que produce una enfermedad con manifestaciones clínicas similares a la viruela, pero menos grave y contagiosa, aunque con un amplio espectro de síntomas y complicaciones sobre la salud. Desde la suspensión de la vacunación de la viruela en 1980 por su erradicación, la MPOX se mantuvo como una enfermedad endémica en regiones de África Central y Occidental, pero desde mayo de 2022 han aumentado inesperadamente el número de casos en países no endémicos, lo que llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar el brote como una emergencia de salud pública de

importancia internacional (ESPII).¹ La expansión mundial de MPOX ha puesto en evidencia la necesidad de una respuesta global coordinada y de un mejor entendimiento de sus implicaciones para la salud pública.

La infección por MPOX generalmente comienza con síntomas sistémicos como fiebre, dolor de cabeza intenso, debilidad generalizada, dolores musculares (mialgias) y articulares (artralgias), además de inflamación de los ganglios linfáticos (linfadenopatía), principalmente en el cuello y la región inguinal.² Los síntomas suelen preceder a la aparición de una erupción cutánea característica, la cual evoluciona desde máculas (manchas planas), que cambian a pápulas (lesiones elevadas), vesículas (pequeñas ampollas llenas de líquido), pústulas (ampollas llenas de pus) y, finalmente, costras que

¹ Grupo Reproducción, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Correspondencia: Dr. Walter Darío Cardona-Mayo

Universidad de Antioquia, Grupo Reproducción, Departamento de

Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina
Cl. 67, núm. 53-108, Aranjuez, Medellín, Colombia

Correo electrónico: wdario.cardona@udea.edu.co

se desprenden. Las lesiones cutáneas suelen estar en la misma etapa de desarrollo, lo que diferencia a la mpox de otras enfermedades exantémáticas como la varicela, donde las lesiones aparecen en diferentes etapas.³

En los casos más graves se pueden presentar complicaciones, incluidas infecciones bacterianas secundarias de la piel, neumonía, sepsis, encefalitis y problemas oculares que pueden llevar a la pérdida de la visión.² La gravedad de la enfermedad varía según la cepa del virus, el estado inmunológico del paciente y la existencia de condiciones subyacentes. En general, las personas inmunocomprometidas, los niños, los adultos jóvenes y las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad y riesgos significativos tanto para las mujeres embarazadas como para sus fetos.³ Aunque la evidencia científica aún es limitada, el estudio disponible sugiere que la infección durante el embarazo podría estar asociada con un mayor riesgo de complicaciones graves, incluyendo el aumento de la probabilidad de aborto espontáneo, parto prematuro, malformaciones congénitas, además de la posible transmisión vertical del virus de la madre al feto.³

Materiales y métodos

En esta revisión se abordan de manera cualitativa los estudios y publicaciones más relevantes sobre el tema de interés. Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos (PubMed, ScienceDirect y Google Scholar) utilizando la combinación de los siguientes términos "MPOX en embarazo", "transmisión vertical de MPOX", "complicaciones obstétricas por MPOX" y "tratamiento de MPOX en mujeres embarazadas" relevantes. Los artículos se seleccionaron de acuerdo con criterios de inclusión que consideraron publicaciones en inglés y que abordaran directamente los subtemas definidos en la revisión. Inicialmente se evaluaron los títulos y resúmenes para filtrar los estudios pertinentes, después se realizó una lectura detallada de los trabajos seleccionados, se priorizaron aquellos que ofrecieran una síntesis crítica y una perspectiva actualizada de acuerdo con lo reciente de la información. Los estudios seleccionados se analizaron de manera crítica, centrándose en su contenido, evidencia e importancia para esta revisión.

Evolución global de la MPOX

Más de 28 mil casos de viruela símica se confirmaron y notificaron en el mundo al 8 de agosto de 2022, estos casos incluyeron 11 muertes en el continente africano (seis en Nigeria y cinco en Ghana) y cuatro muertes en regiones no endémicas (dos en España, uno en Brasil y uno en India). Desde septiembre de 2023 hasta la fecha se han presentado 590 muertes de aproximadamente 100 mil casos, con mayor prevalencia en la República Democrática del Congo (RDC, 18 mil casos y 629 muertes).⁴

En la RDC se identificó el primer caso humano de MPXV en 1970, el clado de África Occidental (WA) y el clado de la cuenca centroafricana o del Congo (CB) son los dos clados genéticos que componen el MPXV. Este último (CB) tiene una tasa de letalidad más alta de 11% y es más infeccioso, lo que contribuye a siete generaciones de transmisión interhumana.⁵

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos afirman que los datos sobre la infección por viruela símica en embarazadas eran escasos hasta julio de 2022. Aún no se sabe si las mujeres embarazadas son más propensas a contraer MPOX o si la infección se agrava durante el embarazo. Las mujeres embarazadas que están infectadas por MPOX presentan síntomas similares a los de una persona sin embarazo. Sin embargo, en muchos casos simplemente tener fiebre es el diferencial hasta que aparece la erupción, es difícil distinguir la viruela símica de otras infecciones relacionadas con el embarazo (como la corioamnionitis, que es la inflamación de las membranas y el corion de la placenta).

Desde su brote en 2022, la MPOX se catalogó como una zoonosis emergente que ha generado preocupación mundial.⁶ La infección en mujeres embarazadas plantea interrogantes sobre la susceptibilidad, los riesgos para la madre y las consecuencias para el feto, a pesar de que su tasa de letalidad es baja en comparación con otras enfermedades, aspectos importantes a tener en cuenta cuando se trata de mpox durante el embarazo.⁷

El sistema inmunológico cambia durante el embarazo, lo que puede hacer a las mujeres más vulnerables a infecciones como la MPOX. Sin embargo, es limitada la investigación sobre si las embarazadas son más susceptibles o si la infección es más severa.⁸ Aunque los síntomas en las embarazadas son similares a los de las mujeres no embarazadas, la fiebre puede ser difícil de diferenciar de otras infecciones relacionadas con el embarazo. Además, el diagnóstico se complica debido a la semejanza entre las lesiones cutáneas de la MPOX y las de otras enfermedades comunes en el embarazo, como las infecciones de transmisión sexual y las dermatosis.

La evidencia sugiere que la MPOX en el embarazo puede conllevar resultados adversos, como abortos espontáneos, partos prematuros y casos de muerte fetal.⁸ Se ha documentado un caso en el que el feto mostró signos de infección por mpox, incluyendo lesiones cutáneas y daño celular, lo que evidencia el riesgo de transmisión durante la gestación.⁹ Aunque no se ha registrado un número significativo de casos, la literatura sugiere que la infección puede afectar gravemente el desarrollo fetal.

En cuanto a la madre, las infecciones por ortopoxvirus en mujeres embarazadas, como la viruela en el pasado, han mostrado una mayor tasa de complicaciones en comparación con las no embarazadas.⁸ Aunque la MPOX generalmente tiene un curso clínico más leve, el artículo menciona que las mujeres embarazadas podrían experimentar síntomas más graves y complicaciones relacionadas con su sistema inmunológico debilitado. Por tanto, es esencial vigilar de cerca a las embarazadas infectadas y proporcionar un manejo adecuado para minimizar las complicaciones.⁷

MPOX en hombres y mujeres

Los datos de brotes recientes muestran que la MPOX ha afectado de manera desproporcionada a los hombres, en su mayoría relacionados con el contacto cercano durante actividades sexuales, lo que ha generado la percepción de que es una infección casi exclusiva de hombres. El 98% de los casos reportados entre mayo y julio de 2022 en Europa, América del Norte y otras regiones corresponden a

hombres, y de éstos, un alto porcentaje eran hombres que tienen sexo son hombres (HSH).

La transmisión de la MPOX ocurre principalmente por contacto cercano con fluidos corporales, lesiones cutáneas activas o superficies contaminadas; aunque se ha observado un aumento en la transmisión en entornos sexuales, el virus no es estrictamente una infección de transmisión sexual. El contacto prolongado piel a piel, incluido el contacto no sexual, sigue siendo un medio importante de transmisión. Por tanto, hombres y mujeres pueden adquirir la infección, especialmente en situaciones donde hay contacto físico estrecho, bien sea dentro del hogar, en ambientes de trabajo o incluso en el cuidado de los pacientes infectados.

A pesar de que el virus mpox ha sido objeto de un creciente número de estudios, la información sobre su presentación en mujeres sigue siendo limitada. Según un metaanálisis reciente realizado en España, este país es uno de los más afectados por el brote de mpox: se han informado 7 555 casos hasta el 23 de mayo de 2023. La tendencia actual muestra un claro descenso en el número de casos, aunque persiste un retraso promedio de seis días entre el inicio de los síntomas y la notificación del caso, el retraso aumenta a los siete días para el diagnóstico de confirmación. Las regiones más afectadas son Madrid (2 552 casos), Cataluña (2 327 casos), Andalucía (884 casos) y la Comunidad Valenciana (557 casos).¹⁰

En este brote, además, 97.8% de los casos detectados fueron hombres, con una mediana de edad de 37 años. Otro dato importante que se aportó fue que en 21.1% de los casos se tuvo contacto con un caso probable o confirmado de MPOX. De manera similar a otros países, 76.9% de los casos eran hombres que habían mantenido relaciones sexuales con otros hombres (HSH). La comorbilidad más frecuente en estos casos es la infección por el VIH, reportada en 40.5% de los casos diagnosticados.¹⁰

Los datos sobre las características clínicas del mpox en mujeres son escasos, pero los posibles riesgos para las embarazadas incluyen abortos espontáneos, partos prematuros y complicaciones perinatales.³ La falta de estudios detallados sobre la presentación de la enfermedad en mujeres subraya la necesidad de más investigación para comprender mejor los factores de riesgo y las complicaciones específicas en esta población vulnerable¹¹ Aunque la epidemiología de los brotes ha hecho más evidente la vulnerabilidad de ciertos grupos de hombres, la infección en mujeres debe considerarse con la misma gravedad.¹²

Una preocupación particular surge en las mujeres embarazadas, quienes debido a las alteraciones fisiológicas e inmunológicas propias de la gestación, podrían estar en mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves. Durante el embarazo, las mujeres experimentan cambios fisiológicos e inmunológicos que las hacen más vulnerables a desarrollar complicaciones graves frente a infecciones como el MPOX.⁹ El sistema inmunológico sufre una supresión parcial para evitar que el cuerpo rechace al feto, lo que reduce la capacidad de respuesta ante infecciones virales⁷ Además, las alteraciones fisiológicas, como el aumento del volumen sanguíneo, la sobrecarga cardiovascular y los cambios hormonales, comprometen aún más la capacidad del organismo para manejar enfermedades graves. Estos factores combinados hacen que las mujeres embarazadas

estén en mayor riesgo de complicaciones severas en caso de contraer infecciones como el MPOX. Este riesgo de complicaciones incrementadas, tanto para la madre como para el feto, resalta la necesidad de un enfoque diferenciado en mujeres embarazadas que contraen MPOX.^{9,13}

Relación entre las mujeres embarazadas y el MPOX

En las mujeres embarazadas el mpox puede tener implicaciones graves, si bien la evidencia es limitada, en este caso un solo estudio donde se aborda la idea de complicaciones en embarazadas asociadas al virus, éste mismo sugiere que la infección durante el embarazo puede estar relacionada con mayor tasa de complicaciones adversas, tanto para la madre como para el feto.¹⁴ Las complicaciones maternas pueden incluir síntomas más severos como fiebre alta, dolor muscular, fatiga extrema, lesiones cutáneas diseminadas, inflamación de los ganglios linfáticos, e incluso sepsis y neumonía grave⁷ (figura 1).

Por su parte, para el feto la infección por mpox aumenta el riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro, muerte fetal y anomalías congénitas, aunque son necesarias más investigaciones para comprender completamente estos riesgos.³

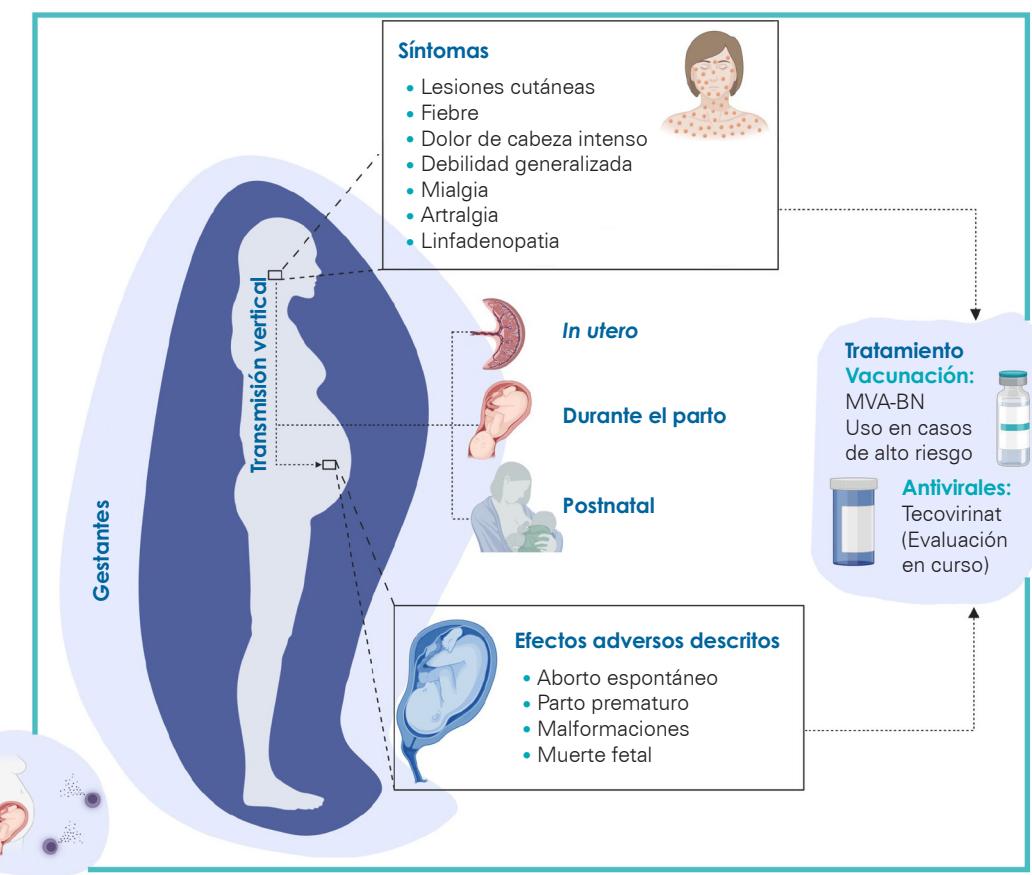
Debido a cómo se observa en otras enfermedades virales, tanto el MPOX en el embarazo como la viruela han demostrado tener efectos adversos significativos para la madre y el feto, pero la evidencia específica sobre los efectos del mpox en esta población es limitada.¹⁵

La posibilidad de transmisión vertical del virus de la madre al hijo es un tema de gran importancia médica debido a las consecuencias para la salud del recién nacido, y puede ocurrir en tres momentos: durante el embarazo (*in utero*), cuando el virus atraviesa la placenta e infecta al feto, lo que puede causar malformaciones o muerte fetal; durante el parto, cuando el bebé se expone al virus al pasar por el canal del parto; y después del nacimiento, a través del contacto cercano o la lactancia materna.

En los humanos se han encontrado altas cargas virales en los tejidos fetales y en la interfaz materno-fetal, lo que podría estar relacionado con la pérdida del embarazo. Además, en modelos experimentales de primates no humanos se examina la transmisión vertical del virus pocos días después de la infección materna, seguida de muerte fetal. Clínicamente, una revisión de estudios en 2024 identificó que la mitad de los embarazos de mujeres infectadas con MPXV resultaron en muerte fetal intrauterina. Aunque no se ha detectado ADN del virus en la leche materna, la infección en bebés amamantados sugiere que la transmisión podría ocurrir también a través del contacto cercano durante la lactancia. Estos hallazgos subrayan la necesidad de un mayor estudio para comprender mejor los riesgos y mecanismos de transmisión del MPXV en el embarazo.¹⁶

Para los profesionales de la salud es crucial conocer los síntomas y riesgos del mpox en mujeres embarazadas para proporcionar un manejo adecuado y prevenir resultados adversos tanto para la madre como para el feto, por lo tanto, la identificación temprana y el tratamiento adecuado son esenciales para reducir la morbilidad asociada con esta infección en las mujeres gestantes.

Figura 1.
Relación entre las mujeres embarazadas y el virus de la viruela símica



Estudios en animales y en humanos con infecciones similares sugieren que el MPOX podría aumentar el riesgo de complicaciones como aborto espontáneo, parto prematuro y muerte fetal, lo que subraya la importancia de investigar sus efectos en mujeres embarazadas y sus fetos.^{3,6,9,17} Además, los pocos estudios disponibles han reportado resultados adversos, incluidos abortos espontáneos y mortinatos, en mujeres embarazadas infectadas por MPOX, pero entender la patogénesis y las consecuencias a largo plazo sigue estando incompleta.

Aunque la información es limitada, un estudio documentó casos en los que 30 a 50% de las mujeres embarazadas infectadas presentaron abortos espontáneos, mientras que otro reportó una tasa de mortinatos cercana a 20%. También se han identificado complicaciones como parto prematuro y alteraciones del desarrollo fetal, aunque todavía no se conoce del todo la patogénesis y las consecuencias a largo plazo. Estos hallazgos subrayan la necesidad urgente de más investigaciones para entender mejor los efectos del MPOX en la gestación y en la salud a largo plazo tanto de la madre como del feto.

Mpoxy placenta

La infección por mpox durante el embarazo plantea riesgos significativos debido a la posibilidad de transmisión vertical a través de la placenta.⁹ Aunque la investigación en esta área es limitada, estudios en población de embarazadas sugieren

que el MPOX puede atravesar la barrera placentaria y afectar al feto, provocando complicaciones como aborto espontáneo, mortinato, parto prematuro e incluso malformaciones fetales.^{3,9} Este riesgo se debe a la capacidad del virus para causar inflamación placentaria (placentitis) y comprometer el desarrollo fetal.⁹ El efecto del MPOX sobre la placenta es similar al de otras infecciones virales, como la viruela, que históricamente ha mostrado altos niveles de complicaciones en el embarazo¹⁷ (figura 1).

Aunque la evidencia es poca, un estudio en animales sobre la vacinia (vaccinia, virus de la familia del MPOX, y su inyección en ratones durante distintas fases de su gestación sugiere que la administración de dosis bajas del virus (vaccinia) a ratones preñados resultó en una rápida infección placentaria, con sólo 19% de los fetos infectados a los cuatro días después de la inoculación. En contraste, las dosis altas de vaccinia provocaron una carga viral significativamente mayor en la placenta y una rápida infección vertical al feto. A los cuatro días, las transcripciones de ácidos nucleicos virales se detectan en células placentarias adyacentes a grandes vasos sanguíneos maternos, específicamente en la capa de trofosponjo. A los siete días de la inoculación, el virus se había propagado a otras áreas de la placenta, incluyendo células laberínticas y las que recubren los vasos sanguíneos en la decidua y el trofosponjo.¹⁸

Biológicamente, esta capacidad del virus MPOX es preocupante debido a que actúa de manera similar a otras

infecciones virales, como la viruela y el citomegalovirus, que han mostrado que causan alteraciones importantes durante la gestación.¹⁷

La información sobre la incidencia del MPOX en mujeres embarazadas es escasa, aunque tanto en seres humanos como en modelos animales de manera indirecta, han generado alerta.^{3,18} Estas infecciones virales no sólo tienen el potencial de afectar el curso del embarazo, también plantean desafíos adicionales en el manejo clínico debido a la alteración inmunológica y fisiológica que sufren las mujeres gestantes. Dado que el sistema inmunológico de la mujer embarazada está parcialmente suprimido para proteger al feto, la respuesta frente a infecciones virales es menos eficaz, lo que puede facilitar la evolución del virus y aumentar el riesgo de complicaciones³ (figura 1).

Aunque la prevalencia de MPOX en mujeres embarazadas es baja, los efectos potenciales son alarmantes.¹ Comparando MPOX con infecciones virales históricas, como la viruela (causada por otro ortopoxvirus), se observa que las mujeres embarazadas son más vulnerables a complicaciones graves. La viruela presentó tasas de mortalidad materna significativamente más altas en embarazadas, en especial durante el tercer trimestre, con respecto a la mortalidad.¹⁹ Los estudios han demostrado que en las regiones endémicas de África, el clado I (anteriormente conocido como el clado de la cuenca del Congo) ha estado asociado con tasas de mortalidad perinatal muy altas en mujeres embarazadas, con 75% de casos fatales. Sin embargo, el brote global reciente de MPOX, causado por el clado IIb, ha mostrado una menor gravedad en comparación, con tasas de mortalidad perinatal más bajas. Esto se debe a que el clado IIb es menos virulento que el clado I, que históricamente ha causado complicaciones graves.¹⁸

MPOX, embarazo y tratamiento

Las opciones de tratamiento y cuidado para mujeres embarazadas infectadas por mpox son limitadas, aunque se han identificado varias estrategias preventivas y terapéuticas. La vacunación con Mvabea, que es una vacuna recombinante, no replicativa en células humanas, multivalente contra filovirus basada en un vector del virus de la viruela Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN) modificada. Aunque no se ha estudiado completamente en embarazadas, puede ser una medida profiláctica en casos de alto riesgo.¹⁷ El monitoreo médico cercano es esencial, con atención especial en la evolución de la infección y el bienestar fetal.¹⁵ Un antiviral como el tecovirimat, aunque no es específico para casos de infección en embarazadas, se podría considerar en casos graves, teniendo en cuenta que requiere evaluación cuidadosa de riesgos y beneficios.^{20,21} Durante el parto se deben tomar medidas preventivas para evitar la transmisión al recién nacido, incluyendo aislamiento y el uso de equipo de protección adecuado.¹⁴ El riesgo de contagio de MPOX a través de contacto cercano es considerable, especialmente en contextos de cuidados neonatales. La lactancia materna, en particular, puede estar contraindicada en madres infectadas debido a la posibilidad de transmisión del virus a través de lesiones cutáneas, secreciones o el contacto directo prolongado durante la alimentación.¹³

Los estudios más grandes sobre el tratamiento de MPOX, sobre todo en mujeres embarazadas y lactantes,

siguen siendo limitados, pero los resultados actuales ofrecen información valiosa. El tecovirimat (TPOXX), un medicamento antiviral utilizado en el tratamiento de MPOX, se está evaluando a través de ensayos clínicos, incluido el STOMP, un estudio destinado a comprobar si el fármaco TPOXX o tecovirimat funciona en el tratamiento contra la viruela del mono, que examina su efectividad en pacientes con formas graves de la enfermedad¹¹ (figura 1).

Aunque el tecovirimat ha mostrado beneficios en algunos casos, los resultados iniciales de estudios en la RDC sugieren que el tratamiento no acelera significativamente la desaparición de las lesiones en las cepas más comunes de MPOX (clado I), lo que resalta la necesidad de más datos sobre su efectividad.¹¹ Además, en cuanto a la lactancia materna, la recomendación general es evitar el contacto cercano durante el periodo infeccioso debido al riesgo de transmisión del virus a través de lesiones en la piel. Aunque no se sabe si el virus está presente en la leche materna, las pautas sugieren retrasar la lactancia hasta que las lesiones se hayan curado completamente, y se aconseja que se descarte la leche materna producida durante el periodo de aislamiento.¹¹

Es fundamental que las mujeres embarazadas o lactantes en estas situaciones consulten con su médico para evaluar los riesgos y decidir sobre las mejores opciones de tratamiento y cuidados para ellas y sus bebés.

Es importante señalar que tanto el tratamiento como las decisiones sobre la lactancia deben basarse en una evaluación individual de los riesgos y beneficios, y las mujeres deben ser informadas adecuadamente para tomar decisiones en conjunto con su equipo médico.

Otras infecciones similares a MPOX y riesgos en el embarazo

Varios virus similares al MPOX presentan riesgos elevados en el embarazo. La viruela, por ejemplo, históricamente ha sido asociada con abortos espontáneos, muerte fetal y partos prematuros.¹⁹ La varicela puede causar el síndrome congénito de varicela con malformaciones neurológicas y en las extremidades.²² El citomegalovirus (CMV) es una de las principales causas de infecciones congénitas, provoca sordera, microcefalia y retraso en el crecimiento intrauterino.²³ Se conoce que el virus del Zika causa microcefalia y otras malformaciones graves en los fetos cuando la infección ocurre durante el primer trimestre.²⁴ La rubeola puede ocasionar el síndrome de rubeola congénita, que incluye problemas cardíacos, cataratas y sordera.²⁵

Conclusiones

La mayor vulnerabilidad de las mujeres embarazadas son las alteraciones inmunológicas y fisiológicas propias del embarazo, que las hace más proclives a complicaciones graves de MPOX. Estas complicaciones incluyen síntomas severos como fiebre alta, fatiga extrema, y en casos más críticos, neumonía y sepsis. Este riesgo se ve aumentado debido a la supresión parcial del sistema inmunológico durante el embarazo, lo que reduce la capacidad de respuesta a las infecciones. En cuanto a los efectos sobre el feto, la infección por MPOX puede tener consecuencias adversas graves como aborto espontáneo, muerte fetal y malformaciones

congénitas. Aunque se han documentado pocos casos, los estudios en animales y en humanos tanto en MPOX como con infecciones virales similares sugieren que el MPOX podría atravesar la barrera placentaria, lo que subraya la necesidad de vigilancia temprana y manejo cuidadoso durante el embarazo. Lo anterior abre paso a una necesidad de investigación y manejo clínico diferenciados, centrados en la falta de datos sólidos sobre la evolución del MPOX en mujeres embarazadas resaltando la urgencia de investigaciones adicionales. El tratamiento y manejo clínico de estos pacientes debe adaptarse, priorizando la identificación temprana de la infección y la implementación de medidas preventivas,

como el aislamiento adecuado y el uso de antivirales, para reducir la morbimortalidad materno-fetal. Además se deben considerar las implicaciones para la lactancia, dada la posibilidad de transmisión del virus durante el periodo de contacto cercano.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Financiamiento: ninguno.

Agradecimientos: Alejandra Vásquez por la creación de la figura 1.

Referencias

- Bunge, E.M., Hoet, B., Chen, L., Lienert, F., Weidenthaler, H., Baer, L.R., et al., "The changing epidemiology of human monkeypox: a potential threat? A systematic review", *PLOS Negl Trop Dis*, 2022, 16 (2): e0010141.
- Titanji, B.K., Hazra, A. y Zucker, J., "Mpx clinical presentation, diagnostic approaches, and treatment strategies: a review", *JAMA*, 2024, 332 (19): 1652-1662.
- Velázquez-Cervantes, M.A., Ulloa-Aguilar, J.M. y León-Juárez, M., "Mpox and pregnancy: a neglected disease and its impact on perinatal health", *Rev Clin Esp* (Barcelona), 2023, 223 (1): 32-39.
- "Monkeypox meter". Disponible en: <https://www.monkeypoxmeter.com/>.
- Alakunle, E.F. y Okeke, M.L., "Monkeypox virus: a neglected zoonotic pathogen spreads globally", *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20 (9): 507-508.
- Català, A., Riera, J. y Fuertes, I., "Mpox (antes viruela del mono): revisión de los aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos más relevantes para el dermatólogo", *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2023, 114 (4): 318-326.
- Najimudeen, M., Chen, H.W.J., Jamaluddin, N.A., Myint, M.H. y Marzo, R.R., "Monkeypox in pregnancy: susceptibility, maternal and fetal outcomes, and one health concept", *Int J MCH AIDS*, 2022, 11 (2): e594.
- Kisalu, N.K. y Mokili, J.L., "Toward understanding the outcomes of monkeypox infection in human pregnancy", *J Infect Dis*, 2017, 216 (7): 795-797.
- Mbala, P.K., Huggins, J.W., Riu-Rovira, T., Ahuka, S.M., Mulembakani, P., Rimoin, A.W. et al., "Maternal and fetal outcomes among pregnant women with human monkeypox infection in the Democratic Republic of Congo", *The Journal of Infectious Diseases*, 2017, 216 (7): 824-828.
- Arranz Izquierdo, J., Molero García, J.M. y Gutiérrez Pérez, M.I., "Management from primary care of monkeypox infection (mpox) in humans", *Aten Primaria*, 2023, 55 (10): 102680.
- Satapathy, P., Shamim, M.A., Padhi, B.K., Gandhi, A.P., Sandeep, M., Suvvari, T.K. et al., "Author correction: mpox virus infection in women and outbreak sex disparities: a systematic review and meta-analysis", *Commun Med* (Londres), 2024, 4 (1): 205.
- Petersen, E., Kantele, A., Koopmans, M., Asogun, D., Yinka-Ogunleye, A., Ihekweazu, C. et al., "Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention", *Infectious Disease Clinics of North America*, 2019, 3 (4): 1027.
- Di Giulio, D.B. y Eckburg, P.B., "Human monkeypox: an emerging zoonosis", *Lancet Infect Dis*, 2004, 4 (1): 15-25.
- Dashraath, P., Nielsen-Saines, K., Rimoin, A., Mattar, C.N.Z., Panchaud, A. y Baud, D., "Monkeypox in pregnancy: virology, clinical presentation, and obstetric management", *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227 (6): 849-861 e7.
- Adler, H., Gould, S., Hine, P., Snell, L.B., Wong, W., Houlihan, C.F. et al., "Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK", *The Lancet Infectious Diseases*, 2022, 22 (8): 1153-1162.
- Nachega, J.B., Mohr, E.L., Dashraath, P., Mbala-Kingebeni, P., Anderson, J.R., Myer, L. et al., "Mpox in pregnancy: risks, vertical transmission, prevention, and treatment", *New England Journal of Medicine*, 2024, 391 (14): 1267-1270.
- Pastuszak, A.L., Levy, M., Schick, B., Zube, C., Feldkamp, M., Gladstone, J. et al., "Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy", *N Engl J Med*, 1994, 330 (13): 901-905.
- Schwartz, D.A., Ha, S., Dashraath, P., Baud, D., Pittman, P.R. y Adams Waldorf, K.M., "Mpox virus in pregnancy, the placenta, and newborn", *Arch Pathol Lab Med*, 2023, 147 (7): 746-757.
- Hassett, D.E., "Smallpox infections during pregnancy, lessons on pathogenesis from nonpregnant animal models of infection", *J Reprod Immunol*, 2003, 60 (1): 13-24.
- Mbrenga, F., Nakoune, E., Malaka, C., Bourner, J., Dunning, J., Vernet, G. et al., "Tecovirimat for monkeypox in Central African Republic under expanded access", *N Engl J Med*, 2022, 387 (24): 2294-2295.
- Ghazy, R.M., Elrewany, E., Gebreal, A., El Makhzangy, R., Fadl, N., Elbanna, E.H. et al., "Systematic review on the efficacy, effectiveness, safety, and immunogenicity of monkeypox vaccine", *Vaccines* (Basilea), 2023; 11 (11).
- Lamont, R.F., Sobel, J.D., Carrington, D., Mazaki-Tovi, S., Kusanovic, J.P., Vaibach, E. et al., "Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy", *BJOG*, 2011, 118 (10): 1155-1162.
- Manicklal, S., Emery, V.C., Lazzarotto, T., Boppana, S.B. y Gupta, R.K., "The 'silent' global burden of congenital cytomegalovirus", *Clin Microbiol Rev*, 2013, 26 (1): 86-102.
- Mlakar, J., Korva, M., Tul, N., Popović, M., Poljsak-Prijatelj, M., Mraz, J. et al., "Zika virus associated with microcephaly", *New England Journal of Medicine*, 2016, 374 (10): 951-958.
- Pitts, S.I., Wallace, G.S., Montana, B., Handschur, E.F., Meislich, D., Sampson, A.C. et al., "Congenital rubella syndrome in child of woman without known risk factors, New Jersey, USA", *Emerging Infectious Diseases*, 2014, 20 (2): 307.

Marriaga-Nuñez, Bibiana¹
 Cano-Bravo, Lilia²
 Solórzano-Santos, Fortino²

Avances en la vacuna contra *Chlamydia trachomatis*

Advances in the *Chlamydia trachomatis* vaccine

Fecha de aceptación: julio 2025

Resumen

Chlamydia trachomatis (*Ct*) es una bacteria intracelular obligada, gram negativa, que se considera la principal causa de infecciones de transmisión sexual (ITS). La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que en 2020 *Ct* causó en todo el mundo alrededor de 128.5 millones de casos nuevos de ITS en personas de 15 a 49 años. En la mujer, un alto porcentaje de las infecciones por *Ct* suelen ser asintomáticas, lo cual favorece infecciones repetidas que conllevan un mayor riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica; el microambiente inflamatorio sostenido conduce a patología tubárica, con dolor crónico, embarazos ectópicos e infertilidad por daño tubárico. La frecuencia de infección por *Ct* en mujeres mexicanas oscila entre 3 y 13%.

Los programas de prevención para ITS han resultado ineficaces, particularmente con *Ct*, existe una alta prevalencia, una relativa ineficacia de los programas de detección, alta frecuencia de infecciones asintomáticas con importante morbilidad en las mujeres y sus productos de gestación. Por lo anterior, hay una necesidad urgente de elaborar estrategias de prevención con mayor grado de eficacia. La vacunación se debe considerar como una posibilidad. Hasta ahora no existen vacunas contra *Chlamydia trachomatis* que se hayan comercializado, y todas se encuentran en diferentes fases de evaluación. En este artículo se presentan algunos de los avances alcanzados.

Palabras clave: *Chlamydia trachomatis*, enfermedad pélvica inflamatoria, vacunas.

Abstract

Chlamydia trachomatis (*Ct*) is an obligate intracellular, gram-negative bacterium considered the leading cause of sexually transmitted infections (STIs). The World Health Organization (WHO) reported that in 2020, *Ct* caused approximately 128.5 million new STI cases worldwide in people aged 15 to 49 years. In women, a high percentage of *Ct* infections are often asymptomatic, favoring repeated infections that carry a higher risk of pelvic inflammatory disease. The sustained inflammatory microenvironment leads to tubal pathology, with chronic pain, ectopic pregnancies, and infertility due to tubal damage. The incidence of *Ct* infection in Mexican women ranges between 3 and 13%.

STI prevention programs have been ineffective, particularly with *Ct*. There is a high prevalence, relatively ineffective screening programs, and a high frequency of asymptomatic infections with significant morbidity in women and their unborn children. Therefore, there is an urgent need to develop more effective prevention strategies. Vaccination should be considered as a possibility. To date, no vaccines against *Chlamydia trachomatis* have been marketed, and all are in different stages of evaluation. This document presents some of the advances in vaccine development.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*, pelvic inflammatory disease, vaccines.

Introducción

Chlamydia trachomatis (*Ct*) es una bacteria intracelular obligada, gram negativa, se considera la principal causa de una infección de transmisión sexual (ITS) y ceguera infecciosa a nivel mundial. Un alto porcentaje de las mujeres infectadas por *Chlamydia* son asintomáticas o sólo experimentan si-

nos y síntomas menores, sin embargo, otras desarrollan salpingitis, endometritis, enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), embarazo ectópico e infertilidad por factor tubárico. En hombres que sólo tienen sexo con mujeres se ha detectado 10.4% de infecciones por *Ct* en el área genital,¹ y a nivel rectal en alrededor de 5% de hombres que tienen sexo con hombres, incluido México;² es común que en los hombres

¹ Departamento de Pediatría, Hospital Jardines Alta Especialidad Médica, Guadalajara, México

² Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, México

Correspondencia: Dr. Fortino Solórzano Santos

Correo electrónico: solorzanof056@gmail.com

Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Secretaría de Salud. Calle Dr. Márquez 162, Colonia Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

ocasione uretritis y epididimitis.³ De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (oms), *Ct* causó alrededor de 128.5 millones de casos nuevos de ITS en todo el mundo en 2020 en personas de 15 a 49 años. Dado que un alto porcentaje de las infecciones por *Ct* suelen ser asintomáticas, la bacteria puede pasar desapercibida y provocar complicaciones graves en las mujeres. Las infecciones repetidas por *Ct* se han relacionado con un mayor riesgo de EIP, que resulta de la propagación ascendente de *Ct* al tracto reproductivo superior y se caracteriza por un microambiente inflamatorio (enfermedad pélvica inflamatoria) sostenido que conduce a patología tubárica con dolor crónico, embarazos ectópicos e infertilidad tubárica.⁴ Se sospecha que desempeña un papel en la aparición del cáncer de cuello uterino.

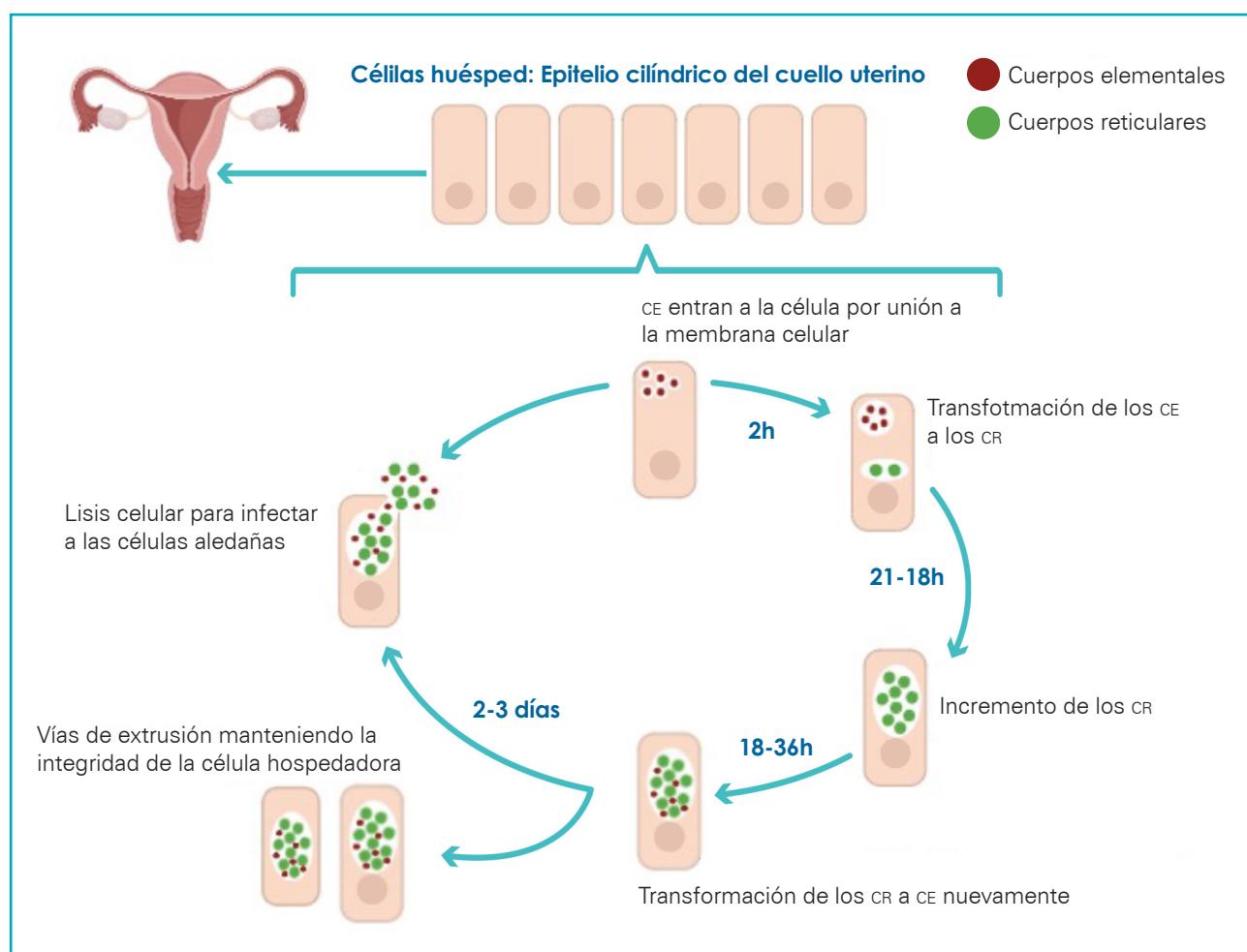
En un estudio realizado en mujeres embarazadas (12 a 24 años de edad) del estado de Morelos, México, se encontró una prevalencia de *Ct* de 12.9% (IC de 95%: 9-15) y 18.5% presentó coinfección por vhs-2 (ORA: 3.1; IC de 95%: 1.49-6.42). Entre los factores de riesgo encontrados están el consumo frecuente de alcohol (ORA: 2.3; IC de 95%: 1.07-5.08), el uso de antibióticos en el último año (ORA: 1.9; IC de 95%: 1.06-3.39), alrededor de tres parejas sexuales a lo largo

de la vida (ORA: 0.5; IC de 95%: 0.24-0.98) y el uso de anticonceptivos hormonales (ORA: 2.2; IC de 95%: 1.08-4.34). En Tlaxcala la prevalencia fue más baja con 3.2%, en Michoacán 4.2% y en un hospital de la Ciudad de México fue de 8.5%.^{5,6}

Fundamento general

Existen 15 serovares de *C. trachomatis* clasificados en dos biovaras distintas: el biovar del tracoma (serovares A-K) y el biovar del linfogranuloma venéreo (LGV) (serovares L1-L3). Los serovares A-C se asocian principalmente con el tracoma ocular, mientras que los serovares D-K suelen ser responsables de infecciones oculogenitales.⁷ Todas las especies de *Chlamydia* comparten un ciclo de desarrollo bifásico único, que alterna entre cuerpos elementales (CE) infecciosos y cuerpos reticulados (CR) replicativos. La infección comienza cuando los CE se unen a la membrana de una célula de la capa interna (epitelio) del tracto urogenital y entra en la célula; aproximadamente dos horas después, se transforma en cuerpo reticulado, crece y se divide en las siguientes horas incrementando su número, luego los CR vuelven a convertirse en CE. Dos a tres días después la célula del hospedero se rompe liberando los CE.

Figura 1.
Ciclo de vida de *Chlamydia trachomatis*



Creado en <https://BioRender.com>

El fenómeno de adhesión de *Ct* es el punto inicial y principal para la invasión celular (figura 1). Inicialmente se produce la introducción de *Ct* a la célula del hospedero a través de una interacción electrostática de baja afinidad con los proteoglicanos de sulfato de heparán (HSPG), posteriormente hay un evento de reconocimiento específico caracterizado por la unión de alta afinidad a receptores definidos en la membrana de la célula del hospedero.⁸

Una vez adherida la *Ct* a la célula del hospedero, ingresa conformada en cuerpos elementales (CE) (figura 1), donde se liberan efectores preempaquetados para iniciar reordenamientos del citoesqueleto para introducir la remodelación de actina,⁹ activándose las vías de señalización del huésped.

Tras la endocitosis, múltiples CE pueden internalizarse en una misma célula, originando inclusiones individuales que posteriormente se integran a través de un proceso de fusión homotípica, lo que da lugar a una inclusión única de mayor tamaño. En el interior de estas inclusiones los CE sufren diferenciación hacia cuerpos reticulados (CR) con capacidad replicativa (figura 1)¹⁰ El proceso de diferenciación de los CR-CE está mediado por la proteína Hc1 (Hcta), una pequeña proteína similar a histonas que actúa como factor de unión en el ADN y el ARN. Esta interacción se asocia con la represión de la expresión génica *in vitro* y favorece la condensación de los nucleoides, lo que resulta en un empaquetamiento del ADN de mayor densidad en los CE en comparación con los CR.¹¹

La liberación de los CE ocurre a través de un proceso lítico que inicia con la permeabilización de la membrana de inclusión, seguida de la disruptión de la membrana nuclear y finalmente la lisis de la membrana plasmática (un mecanismo dependiente del calcio). La vía de extrusión (figura 1), un mecanismo análogo a la exocitosis, preserva la integridad de la célula huésped mediante la compresión de la membrana plasmática y la subsecuente expulsión de una inclusión completa. Las extrusiones corresponden a vesículas cargadas con *Chlamydia* que emergen por gemación a partir de células infectadas.¹²

Las bacterias intracelulares emplean un arsenal de proteínas efectoras secretadas para modular las funciones de la célula huésped y configurar su nicho intracelular. En el caso de *Chlamydia*, esto incluye una clase única de efectores: las proteínas de membrana de inclusión (Incs) que el patógeno inserta en la membrana de su vacuola. La evidencia indica que la infección natural por *Ct* puede conferir inmunidad parcial, respaldada por estudios en animales y observaciones epidemiológicas como la disminución de la prevalencia relacionada con la edad, la reducción de la carga microbiana y la concordancia de la pareja con la edad, así como la atenuación de la inmunidad relacionada con el tratamiento. Algunos estudios de modelado estiman que la primoinfección podría proporcionar alrededor de 65% de protección contra la reinfección, sin embargo, esta protección parece ser transitoria. La incapacidad para eliminar adecuadamente *Ct* del tracto reproductivo es compleja y multifactorial. Las estrategias clínicamente aplicables para la identificación temprana y precisa de la infección por *Ct* proporcionarían elementos para prescribir un tratamiento oportuno, reduciendo las complicaciones y los riesgos asociados; desafortunadamente la mayoría de las infecciones

son asintomáticas o de baja sintomatología, lo que conlleva un subdiagnóstico significativo.

A pesar de diversas medidas de control, durante décadas no se ha logrado tener las mejores estrategias para lograr una disminución y control de la diseminación de las infecciones causadas por *Ct*. Los programas a gran escala de tratamientos preventivos luego de la exposición sexual han tenido un efecto desigual, no se han logrado reducciones sostenidas en la prevalencia, generando tensión en las relaciones de pareja. Estos programas se asocian al sobretratamiento y la posible contribución de la resistencia a los antimicrobianos.¹³ El fracaso del tratamiento en una persona puede deberse a diversas razones, como el incumplimiento del paciente del régimen antibiótico con doxiciclina, las diferencias individuales en la absorción de medicamentos por las mucosas o la presencia de *Ct* heterotípicamente resistente a los antibióticos en poblaciones locales seleccionadas. Desafortunadamente, la complejidad para hacer pruebas de resistencia a los antimicrobianos para esta bacteria conduce a que se tenga muy poca información en la mayoría de los países, y no es factible conocer cuál es el efecto real del sobreuso de antibióticos de manera "preventiva" o profiláctica. En cuanto al diagnóstico, existen métodos que suelen tener una alta sensibilidad y especificidad, como los métodos tradicionales (cultivo celular, la inmunofluorescencia directa, entre otros), sin embargo, requieren mucho tiempo para su realización y reporte. Se han sugerido nuevos métodos, más rápidos (transmisión óptica extraordinaria, amplificación isotérmica mediada por asa (LAMP), amplificación por polimerasa recombinasa (RPA) y fluorescencia mejorada con metales acelerada por microondas (MAMEF)) que no están accesibles en todos los laboratorios clínicos.¹⁴ Por otra parte, se ha evaluado la detección en grupos de muestras de cada paciente por PCR, con lo que se han obtenido buenos resultados, pero no es una prueba disponible para uso general.¹⁵

Por otra parte, la detección y el tratamiento tempranos pueden dificultar el desarrollo de inmunidad protectora, aumentando la susceptibilidad a la reinfección y limitando la inmunidad de grupo, con las implicaciones poblacionales que esto conlleva.

En conjunto, debido a su alta prevalencia, la relativa ineeficacia de los programas de detección, la elevada frecuencia de casos asintomáticos y la morbilidad en las mujeres, existe una necesidad urgente de elaborar otras estrategias de prevención, con mayor grado de eficacia. La vacunación se debe considerar como una posibilidad que busque una medida de mejor control para limitar las consecuencias asociadas a la infección por *Ct*. Hasta ahora no existen vacunas contra *Chlamydia trachomatis* que hayan sido comercializadas, y todas se encuentran en diferentes fases de evaluación.

Vacunas en desarrollo

Existe información a partir de modelos animales y datos epidemiológicos en humanos que sugieren que puede existir inmunidad natural hacia *Chlamydia*, ya que después de la infección inicial aparentemente se genera inmunidad parcial o completa a corto plazo, por la exposición repetida. Estudios *in vitro* muestran que *Ct* promueve la proliferación de linfocitos B y la producción de anticuerpos policlonales; en el epitelio ocular y la producción de anticuerpos policlonales; en el epitelio ocular y genital infectado por *Ct* se observan

folículos linfoides ricos en linfocitos B y células plasmáticas, y en el tejido endometrial de mujeres con infección genital por *Ct* hay un aumento significativo en el número de linfocitos B y la expresión de genes vinculados al desarrollo de estos linfocitos.

Se ha encontrado que *Ct* también puede utilizar la activación inespecífica de linfocitos B para generar una respuesta inmunoevasiva. La inmunidad protectora en mujeres con infección genital por *Ct* no tratada suele requerir semanas o meses para formarse. En un estudio de cohorte prospectivo de mujeres que no habían recibido antibióticos dentro de los 60 días posteriores a tener una prueba de detección de *Ct* positiva, aproximadamente 18% de las mujeres que volvieron a la clínica para recibir tratamiento, presentaron resultados negativos tanto en el cultivo como en la PCR, lo que sugiere una resolución espontánea de la infección por *Ct*. Esta protección no es duradera ni protectora, y la resolución natural de la infección sin antibióticos puede tardar hasta 16 meses.¹⁶

Si bien los anticuerpos anti-*Ct* se pueden detectar en la mayoría de las mujeres con infección por *Ct*, su papel en la eliminación y protección del patógeno sigue siendo incierto. Los anticuerpos en las secreciones mucosas no parecen funcionar como una primera línea de defensa, ya que no limitan la propagación de la infección al tracto genital superior, o en la adquisición de la infección, independientemente del género. Se considera que una de las defensas inmunitarias del huésped más potentes contra la infección recurrente por *Ct* es la inmunidad de células T, en particular las células T CD4+ y CD8+ secretoras de IFN-γ. *C. trachomatis* puede resistir la opsonofagocitosis de los neutrófilos y su destrucción por el factor de actividad similar a la proteasa (CPAF), que suprime los estallidos oxidativos, interfiere con la activación mediada por sustancias químicas y previene la formación de la trampa extracelular de neutrófilos (NET).

En estudios murinos los anticuerpos parecen tener un papel de apoyo en la protección contra la reinfección por *Ct*, lo cual se aplica sólo cuando los anticuerpos se dirigen hacia sus proteínas de la membrana externa (como la proteína principal de la membrana externa [MOMP]). Los estudios preclínicos de la vacuna *Ct* basada en proteínas se han centrado en la proteína MOMP; esto se debe a su naturaleza inmunodominante. Los anticuerpos MOMP tienden a ser específicos del serotipo, lo que dificulta la protección contra todos los serotipos de *Ct* con una sola vacuna y proporcionan sólo una protección parcial contra las infecciones urogenitales. La inmunización con MOMP nativa purificada produjo una protección robusta tras la inoculación secundaria, en comparación con MOMP purificada de forma recombinante, lo que complica la producción comercial de una vacuna.¹⁷

Se están evaluando candidatos a vacuna en pruebas preclínicas y ensayos clínicos; la vacuna CTH522 se basa en una proteína de la membrana externa de *Ct*. En los ensayos de fase I (35 mujeres y 46 hombres evaluados) con el candidato a vacuna CTH522 (peptímeros de la proteína MOMP), adyuvado con liposomas de CAF01 o hidróxido de aluminio y CTH522 adyuvado con CAF09b se encontró que las vacunas adyuvadas y no adyuvadas son seguras y generan anticuerpos sistémicos (inmunoglobulina G) y mucosos (inmunoglobulina A).^{18,19} Los investigadores consideran ciertas

limitantes o retos para la fase II, ya que se considera que se requiere un alto número de participantes para determinar su eficacia. Lo anterior ha conducido a que todavía no haya ninguna vacuna disponible públicamente, y se necesita un esfuerzo continuo en pruebas preclínicas con modelos animales adecuados. No todos los modelos animales han sido adecuados y las respuestas en algunas especies es muy diferente a la que presenta el humano. Esto ha llevado a que se tengan que explorar otros factores que mejoren la protección.

En un modelo porcino exógamo preexpuesto a *C. suis*, se evaluó la inmunogenicidad de un candidato a vacuna *Ct* (factor de actividad similar a la proteasa de clamidia (CPAF) adyuvado con Triadj) utilizando varias estrategias de vacunación y vías de administración. Al evaluar la respuesta inmunitaria humoral y celular (puede inducir una secreción robusta de IFN-γ por las células T CD4), se encontró que el candidato es altamente inmunogénico cuando se administra dos veces por vía intramuscular, seguida de dos dosis intranasales.

Utilizando el mismo régimen de vacunación, se evaluó a otro candidato (CPAF adyuvado con el agonista STING (estimulador de genes de interferón) c-di-AMP, se obtuvieron niveles significativamente más altos de IgG específica de antígeno, respuestas citotóxicas CD8 y respuestas Th1 y Th17. La serina proteasa CPAF es secretada por *Ct* en el citoplasma de la célula huésped, donde parece modular diversas funciones (bloqueo de la translocación nuclear p65 de NF-κB). La c-di-AMP combinada con CPAF también ha mostrado resultados prometedores en ratones frente a la exposición intravaginal con *Chlamydia muridarum* (*Cm*).

Considerando que el CPAF no está asociado con los cuerpos elementales infecciosos, sino que se secreta en el citosol del hospedero, los anticuerpos anti-CPAF pueden no afectar directamente la capacidad de *Chlamydia* para infectar las células huésped. Por tanto, los anticuerpos anti-CPAF podrían no ser capaces de proporcionar protección contra la infección por *Ct*. La vacuna candidata CPAF/c-di-AMP parece inmunogénica con una respuesta sistémica mediada por células de bajo nivel y respuestas inmunes humorales robustas.²⁰ Otros mecanismos efectores de los anticuerpos anti-CPAF, como la presentación de antígenos mediada por Fc y la fagocitosis o la activación del complemento, quizás podrían adicionar una mejora de las respuestas celulares, pero esto no ha sido explorado de manera contundente. Se requieren más estudios para conocer si con esto se podría tener un candidato a vacuna.

En el interés de conocer si la utilización de otras vías de administración diferentes a la intramuscular o subcutánea se pueden usar para la administración de vacunas contra *Chlamydia*, en un estudio reciente se exploró la vía nasal y ocular para conocer la respuesta inmunogénica utilizando pequeñas partículas similares a virus (VLP) de bacteriófagos de ARN. La inmunización nasal, en particular, puede potenciar la producción local de inmunoglobulina A (IgA) para diversos tipos de vacunas. Se utilizaron dos vacunas de bacteriófagos modelo para la investigación: partículas similares a virus (VLP) del bacteriófago MS2 que muestran de forma recombinante un péptido corto y conservado de la proteína principal de la membrana externa de *Ct* (MS2) y VLP del bacteriófago Qβ que muestran oxicodona mediante conjugación

química (Q β) en ratones BALB/c. La inmunización intranasal y periocular provocó respuestas robustas de IgA mucosa y sistémica para MS2 y Q β . La inducción intramuscular seguida de refuerzos intranasales o perioculares generó amplias respuestas de anticuerpos y aumentó los títulos de anticuerpos particularmente a nivel ocular y vaginal. Los resultados parecen prometedores.²¹

Ct utiliza múltiples estrategias a lo largo de su ciclo de desarrollo para asegurar la producción de progenie infecciosa, por lo que se han producido grandes avances en el conocimiento de su patogenicidad y virulencia, explorando diversos aspectos genómicos de la bacteria; sin embargo, el desarrollo de vacunas específicas contra la clamidiosis se ha dificultado ante la falta de un sistema de transformación genética para generar mutantes génicos. La secuenciación genómica y las herramientas genéticas han permitido avances en la exploración de otras dianas para vacunas contra *Ct*.²² Existen proyectos de vacunas centradas en proteínas de membrana expuestas a la superficie, como PmpD y PmpG;

en algunos otros se han utilizado efectores secretados por T3SS recombinantes (Tarp, CPAF y copB) en modelos murinos. La identificación de nuevas dianas inmunológicas es prometedora, sin embargo, todavía se requiere los ensayos en humanos. Es un verdadero reto identificar el sitio de su ciclo celular que se pueda afectar en mayor proporción, tanto en la fase de desarrollo intracelular como en las etapas tempranas de adhesión e invasión, junto con los mecanismos patogénicos de extrusión y persistencia de *Ct* para evitar su eliminación y propagar la infección.²³

Muchos de los avances en el conocimiento de aspectos patogénicos y de virulencia, de la búsqueda de nuevas dianas inmunológicas, del conocimiento de los sitios de acción y respuesta inmunológica y las experiencias con los candidatos a vacuna existentes hacen prometedor que a mediano plazo se pueda contar con una vacuna eficaz y segura que ayudará a reducir el espectro de enfermedad y las complicaciones causadas por *Chlamydia trachomatis*.

Referencias

1. Aaron, K.J., Gaydos, C.A., Hook E.W. 3rd, Chernesky, M., Moncada, J., Taylor, S.N., Wiesenfeld, H.C., Mayer, K.H., Golden, M.R., Boutwell, A. y Van Der Pol, B., "Chlamydia and gonorrhea infections in genital and extragenital samples among men and women", *Sex Transm Dis*, 2025. doi: 10.1097/OLQ.00000000000002154.
2. Sánchez Navarro, J.P., Barriga Angulo, G., Mata Marín, J.A., Rodríguez Evaristo, M., Padilla Noguera, P.E. y Gaytán Martínez, J.E., "High prevalence of asymptomatic STIs in MSM PWI in a male HIV clinic in Mexico City", *J Int Assoc Provid AIDS Care*, 2025, 24: 23259582251321039.
3. McCullough, A., Huang, S. y Weber, M.M., "Pathogenicity and virulence of *Chlamydia trachomatis*: insights into host interactions, immune evasion, and intracellular survival", *Virulence*, 2025, 16 (1): 2503423.
4. Den Heijer, C.D.J., Hoebe, C.J.P.A., Driessen, J.H.M., Wolfs, P., Van den Broek, I.V.F., Hoenderboom, B.M., Williams, R., De Vries, F. y Dukers-Muijrs, N.H.T.M., "Chlamydia trachomatis and the risk of pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy, and female infertility: a retrospective cohort study among primary care patients", *Clin Infect Dis*, 2019, 69 (9): 1517-1525. Errata en: *Clin Infect Dis*, 2020, 70 (11): 2459.
5. Muñiz-Salgado, J.C., Hurtado-Arroyo, R.B., García-Cisneros, S., Olamendi-Portugal, M., Sánchez-Aleman, M.A., Vergara-Ortega, D.N. y Herrera-Ortiz, A., "Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and associated factors in pregnant adolescent and young adult females from Morelos, Mexico: a cross-sectional study", *Int J STD AIDS*, 2025, 36 (9): 705-711.
6. Escobedo-Guerra, M.R., López-Hurtado, M., Gutiérrez-Trujillo, R. y Guerra-Infante, F.M., "Prevalencia de *Chlamydia trachomatis* en mujeres del Hospital General de Zona No. 29", *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2021, 59 (4): 281-289.
7. O'Connell, C.M. y Ferone, M.E., "Chlamydia trachomatis genital infections", *Microb Cell*, 2016, 3 (9): 390-403.
8. Elwell, C., Mirrashidi, K. y Engel, J., "Chlamydia cell biology and pathogenesis", *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14 (6): 385-400.
9. Stallmann, S. y Hegemann, J.H., "The *Chlamydia trachomatis* Ctd1 invasin exploits the human integrin β 1 receptor for host cell entry", *Cell Microbiol*, 2016, 1 (5): 761-775.
10. Ridderhof, J.C. y Barnes, R.C., "Fusión de inclusiones tras la superinfección de células HEK293T con dos serovares de *Chlamydia trachomatis*", *Infect Immun*, 1989, 57, 3189-3193.
11. Hackstadt, T., Baehr, W. y Ying, Y., "Chlamydia trachomatis developmentally regulated protein is homologous to eukaryotic histone H1", *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88 (9): 3937-3941.
12. Hybiske, K. y Stephens, R.S., "Mechanisms of host cell exit by the intracellular bacterium *Chlamydia*", *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 (27): 11430-1435.
13. Huang, S., Carnevale, C., Neu, N., Klein, J., Quigee, D., Pérez, E., Burrell, L., Meyers, K., McLean, J., Sobieszczyk, M.E., Castor, D. y Zucker, J., "Implementation of doxy-PEP in a diverse sexual health program in Northern Manhattan: the Doxy-Care Study", *Am J Public Health*, 2025: e1-e5.
14. Dong, S., Duval, M.X., Do, T.D., Ho, J., Abdallah, O., White, M.R., Johnson, J.C., Meda, C. y Schoenbrunner, N., "A rapid multiplex LAMP assay for point-of-care detection of CT, NG, TV, and fluoroquinolone resistance in NG", *bioRxiv*, 2025: 2025.07.24.666671.
15. Narváez, S., Arnalda, N., López, M., Vergara, A., Guilera, V., Chivite, I., García-Hernández, D., González-Cordón, A., Riera-Monroig, J., Fuertes, I., Mallolas, J., Blanco, J.L. y Bosch, J., "Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* by PCR in a sample pool (urine, rectum and pharynx) in asymptomatic patients at risk of sexually transmitted infections", *Enferm Infect Microbiol Clin (Inglaterra)*, 2025, 43 (7): 374-377.
16. Geisler, W.M., Wang, C., Morrison, S.G. et al., "The natural history of untreated *Chlamydia trachomatis* infection in the interval between screening and returning for treatment", *Sex Transm Dis*, 2008, 35 (2): 119-123.
17. Sun, G., Pal, S., Weiland, J. et al., "Protection against an intranasal challenge by vaccines formulated with native

and recombinant preparations of the *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein", *Vaccine*, 2009, 27 (36): 5020-5025.

18. Phillips, S., Quigley, B.L. y Timms, P. "Seventy years of chlamydia vaccine research: limitations of the past and directions for the future", *Front Microbiol*, 2019, 10: 433459.

19. Pollock, K.M., Borges, Á.H., Cheeseman, H.M. et al., "An investigation of trachoma vaccine regimens by the chlamydia vaccine CTH522 administered with cationic liposomes in healthy adults (CHLM-02): a phase 1, double-blind trial", *Lancet Infect Dis*, 2024, 24 (8): 829-844.

20. Bettin, L., Stadler, M., Unterweger, C., Dippel, M., Harris, J.M., Buzanich-Ladinig, A., Poston, T.B., Darville, T. y Käser, T. "A cyclic-di-AMP adjuvanted cPAF protein vaccine is immunogenic in swine, but it fails to reduce genital *Chlamydia trachomatis* burden", *Vaccines* (Basilea), 2025, 13 (5): 468.

21. Jamus, A.N., Wilton, Z.E.R., Armijo, S.D., Flanagan, J., Romano, I.G., Core, S.B. y Frietze, K.M., "Nasal and ocular immunization with bacteriophage virus-like particle vaccines elicits distinct systemic and mucosal antibody profiles", *Vaccines* (Basilea), 2025, 13 (8): 829.

22. Babu Sait, M.R., Jachmann, L.H., Türköz, G., Milivojevic, M., Llorente-Sáez, C., Dhanjal, S. et al., "Genome-wide identification of modulators of *Chlamydia trachomatis* parasitophorous vacuole stability highlights an important role for sphingolipid supply", *PLOS Biol*, 2025, 23 (8): e3003297.

23. McCullough, A., Huang, S. y Weber, M.M., "Pathogenicity and virulence of *Chlamydia trachomatis*: insights into host interactions, immune evasion, and intracellular survival", *Virulence*, 2025, 16 (1): 2503423.

Gómez-Gómez, Víctor A.¹
 García-Arce, Sergio B.¹
 Lucas-Alvarado, Herzain²
 León-Vallejo, Sebastián³
 Reyes-Ortega, Daniel³
 Torres-Pérez, Luis H.³
 Pérez-Villa, Mauricio³
 Santana-Marbán, Sarah E.³

Meningoencefalitis por virus del herpes humano tipo 6 en coexistencia con tuberculosis miliar en un paciente con virus de inmunodeficiencia humana: reporte de caso

Human herpes virus-6 meningoencephalitis coexisting with miliary tuberculosis in a patient with human immunodeficiency virus: case report

Fecha de aceptación: julio 2025

Resumen

Se presenta el caso clínico de un paciente de 21 años de edad con diagnóstico de VIH estadio 3 CDC/4 OMS, con mal apego a la terapia antirretroviral y tuberculosis miliar en fase de sostén. Fue ingresado por cefalea holocraneana progresiva y deterioro del estado de alerta. Se realizó abordaje clínico, imagenológico y microbiológico, incluyendo punción lumbar y panel molecular múltiple FilmArray® en líquido cefalorraquídeo (LCR).

RESULTADOS. Se identificó HHV-6 en el LCR mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) múltiple. El paciente presentó evolución tórpida con estatus epiléptico refractario, requirió sedación, intubación y colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal. A pesar del tratamiento antiviral con valganciclovir, desarrolló choque séptico y muerte cerebral confirmada por pruebas de imagen y electroencefalograma. No fue posible obtener carga viral específica para HHV-6.

CONCLUSIONES. La meningoencefalitis por HHV-6 se debe considerar en el diagnóstico diferencial de encefalopatía en pacientes con VIH en etapas avanzadas. La coinfección con tuberculosis miliar puede agravar el curso clínico. El diagnóstico y la terapia antiviral oportuna son clave para mejorar el pronóstico.

Palabras clave: encefalitis, virus del herpes humano tipo 6, VIH, líquido cefalorraquídeo, tuberculosis miliar, inmunosupresión.

Abstract

We present the case of a 21-year-old male patient diagnosed with CDC 3/WHO 4 stage HIV, with poor adherence to antiretroviral therapy and ongoing miliary tuberculosis. He was admitted with progressive holocranial headache and deteriorating alertness. A clinical, imaging, and microbiological approach was performed, including a lumbar puncture and a FilmArray® multiplex molecular panel in cerebrospinal fluid (CSF).

RESULTS. HHV-6 was identified in CSF by multiplex polymerase chain reaction (PCR). The patient presented a torpid evolution with refractory status epilepticus, requiring sedation, intubation, and placement of a ventriculoperitoneal shunt valve. Despite antiviral treatment with valganciclovir, he developed septic shock and brain death confirmed by imaging tests and an electroencephalogram. It was not possible to obtain a specific viral load for HHV-6.

CONCLUSIONS. HHV-6 meningoencephalitis should be considered in the differential diagnosis of encephalopathy in patients with advanced HIV disease. Coinfection with miliary tuberculosis can worsen the clinical course. Timely diagnosis and antiviral therapy are key to improving the prognosis.

Keywords: encephalitis, human herpesvirus type 6, HIV, cerebrospinal fluid, miliary tuberculosis, immunosuppression.

Introducción

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) representan una causa importante de morbilidad en pacientes inmunocomprometidos, particularmente aquéllos con infección

por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en estadio avanzado. El virus del herpes humano tipo 6 (HHV-6) es un agente neurotrópico, comúnmente causa enfermedad leve en la infancia, pero puede reactivarse en adultos inmunosuprimidos y occasionar encefalitis con desenlace fatal.

¹ Departamento de Infectología, Hospital General de México, Ciudad de México

² Departamento de Infectología, Hospital Regional ISSSTE, Puebla

³ Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional ISSSTE, Puebla

Correspondencia: Dr. Víctor Alfredo Gómez-Gómez

Hospital General de México, Secretaría de Salud. Pitágoras núm. 540, Colonia Narvarte Poniente, C.P. 03020, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México.

Correo electrónico: dr.victor.alfredo.gomez@gmail.com

Las infecciones del SNC se pueden manifestar con múltiples sintomatologías, sin embargo, la forma típica o clásica comprende fiebre, cefalea, náusea, vómito y fotofobia, y existen signos con mayor sensibilidad y especificidad que otros. Esto depende del lugar de la infección, en mayor o menor grado presenta disfunción neurológica, disminución del nivel del estado de despierto, predominio de letargia, cambios conductuales de forma súbita o crisis epilépticas de inicio generalizado o focales.

Los virus son los principales agentes etiológicos, con una frecuencia de 3 a 5 por 100 mil habitantes al año; la piedra angular del diagnóstico siempre será la sospecha clínica, que presenta diferencias imagenológicas útiles para el mismo. En pacientes con infección por VIH el riesgo de infecciones del sistema nervioso central aumenta hasta en 20%, lo cual genera un verdadero reto diagnóstico.

Es fundamental una rápida evaluación del paciente mediante anamnesis, exploración física y pruebas complementarias como citoquímico de líquido cefalorraquídeo, medición de presión de apertura, reacción en cadena de polimerasa (PCR) y resonancia magnética del encéfalo. El análisis bioquímico incluye recuento celular, estudio de las características bioquímicas (glucosa y proteínas), tinción de Gram, tinción Ziehl-Nielsen, cultivo bacteriano y estudios moleculares. Por lo anterior, consideramos relevante la revisión de este caso clínico para ayudar a contar con más reportes que sirvan de comparación entre pacientes con evolución similar y que cuenten con imágenes no concluyentes al inicio de su cuadro, como fue en el caso de nuestro paciente.

Caso clínico

Se trata de un paciente de 21 años de edad, con diagnóstico de tuberculosis miliar en fase de sostén e infección por VIH estadio 3 de la CDC y 4 OMS (CD4 4 cel/mm³, carga viral de 1 450 000 copias/ml), con mal apego a la terapia antirretroviral. Fue hospitalizado porque presentaba cefalea holocraneana, pulsátil, intensidad 7/10 en escala visual análoga, que aumentaba con la luz y mejoraba con la oscuridad, de tres meses de evolución. Durante sus primeras horas de internamiento presentó exacerbación de la sintomatología, se agregó deterioro del estado de alerta caracterizado por somnolencia y cambios en la conducta. Se inició terapia antimicrobiana empírica con ceftriaxona y vancomicina.

En la exploración física presentó desorientación en tiempo, lugar, persona y circunstancia, comprendía órdenes y hablaba de forma lenta. Los nervios craneales no mostraron alteración aparente; la fuerza, los reflejos y la sensibilidad también sin alteraciones; el reflejo plantar extensor izquierdo, Kernig y Brudzinski resultaron negativos.

Se realizó tomografía de cráneo simple sin evidencia de tumoración o sangrado; se hizo punción lumbar, luego del procedimiento presentó crisis epiléptica refractaria al tratamiento, por lo que se inició sedación y se aseguró la vía aérea bajo asistencia mecánica invasiva.

Citoquímico de LCR claro, glucosa 31 mg/dl, proteínas 53 mg/dl, leucocitos 10/mm³, 100% polimorfonucleares, tinción de Gram y tinta china negativas, se obtuvo FilmArray®

PCR múltiple para meningitis en líquido cefalorraquídeo y se identificó HHV-6. Solicitamos carga viral subrogada y se comenzó manejo con valganciclovir debido a que es un medicamento disponible en la unidad.

Continuó con evolución tórpida, requirió la colocación de válvula de drenaje ventriculoperitoneal, tuvo choque séptico acompañado de midriasis bilateral, se suspendió la sedación para iniciar ventana neurológica, así como pruebas de apnea. Se realizó angiotomografía cerebral que reportó ausencia de flujo cerebral. Se hizo electroencefalograma que mostró ausencia de actividad cerebral. De acuerdo con el área de Neurología, el paciente presentaba datos compatibles con muerte encefálica, no se llegó a aprobar la subrogación para carga viral de HHV-6 y el paciente falleció por choque séptico a las 24 horas del estatus epiléptico.

Discusión

Las infecciones ocasionadas por el HHV-6 tienen mayor incidencia en la edad pediátrica, con un cuadro clínico característico de tipo dermatológico con exantema súbito.¹ El HHV-6 se considera linfofíntropo de la familia Herpesviridae, existen dos subtipos: A y B. El subtipo A se asocia con mayor neurotropismo, y se han reportado más casos de neuroinfección en niños.² Las infecciones en niños son muy comunes, y en los adultos la seroprevalencia es cercana a 90%; las primoinfecciones en adultos son poco frecuentes, generalmente ocurren en la infancia, con posterior estado de latencia a nivel neurológico y posibilidad de reactivación en edad adulta.²

La infección por VIH es altamente prevalente, con más de 75 millones de personas afectadas en todo el mundo. Se reconocen al menos dos tipos: VIH-1 y VIH-2, el primero es el más frecuente y se relaciona con mayor mortalidad.³

El virus del herpes humano 6, A y B, agente etiológico del exantema súbito en la infancia, puede inducir meningoencefalitis en personas inmunodeprimidas hasta en 40% de los casos, mientras que en inmunocompetentes es rara (2%).⁴ Tras la infección primaria, el HHV-6 permanece en estado latente en células mononucleares de sangre periférica, glándulas salivales y tejido cerebral. La reactivación puede presentarse como fiebre, exantema, neumonitis, hepatitis y, en casos severos, encefalitis.⁵

En pacientes con alta sospecha clínica de infección por HHV-6 y PCR inicial negativa, se recomienda repetir la punción lumbar tras el inicio del tratamiento, ya que las pruebas moleculares pueden ser negativas en fases tempranas y luego resultar positivas unos días después.⁵

El tratamiento antiviral está indicado en pacientes inmunocomprometidos, como en nuestro caso. En el tratamiento se considera el aciclovir, ganciclovir, foscarnet y cidofovir. La disponibilidad geográfica y el acceso a medicamentos tienen mucho que ver en la sobrevida.⁶ En un estudio reciente se observó que los pacientes con adherencia adecuada al tratamiento antirretroviral tienen menor mortalidad, y es el SIDA y sus complicaciones la principal causa de muerte en este grupo.⁷

En nuestro caso se utilizó terapia empírica con valganciclovir, el cual está indicado en el tratamiento contra HHV-6. A pesar del tratamiento adecuado instaurado, el

paciente presentó deterioro clínico que culminó en muerte cerebral.

Las reactivaciones por HHV-6 en pacientes con VIH están poco documentadas, aunque se han descrito cuadros de encefalitis, neumonitis y retinitis con desenlace fatal.⁸ En niños, la encefalitis por HHV-6 puede presentarse con insomnio, agitación, alucinaciones y crisis convulsivas.⁹

Los hallazgos radiológicos se evidencian principalmente en la resonancia magnética, con lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2-FLAIR y difusión en el hipocampo, la amígdala y el sistema límbico.^{10,11} Aunque hay poca correlación clínico-radiológica en los adultos, la mayoría de los datos provienen de población pediátrica. En nuestro paciente se identificaron hallazgos compatibles en la región temporal¹¹ (figuras 1 y 2).

Figura 1.

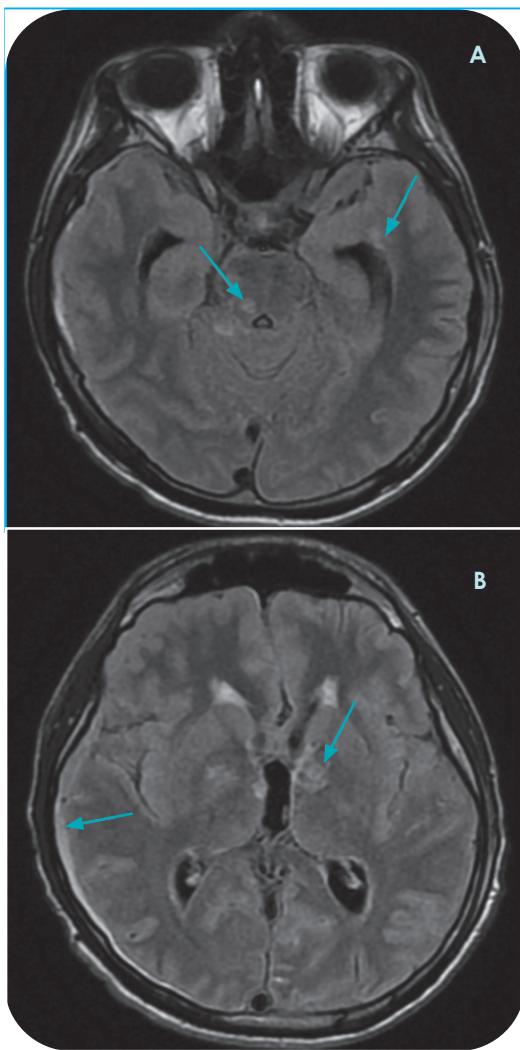


Imagen A): corte axial FLAIR con corte donde se muestran lesiones en el mesencéfalo, las cuales se encuentran correlacionadas con la clínica y el resto de secuencias con importante edema en sustancia blanca con lesiones en el temporal izquierdo, señaladas con flechas azules. Imagen B): corte axial FLAIR a nivel de los núcleos de la base con lesiones que muestran afección bilateral con reforzamiento importante de meninge en el hemicráneo derecho, se indican con flechas azules.

Figura 2.

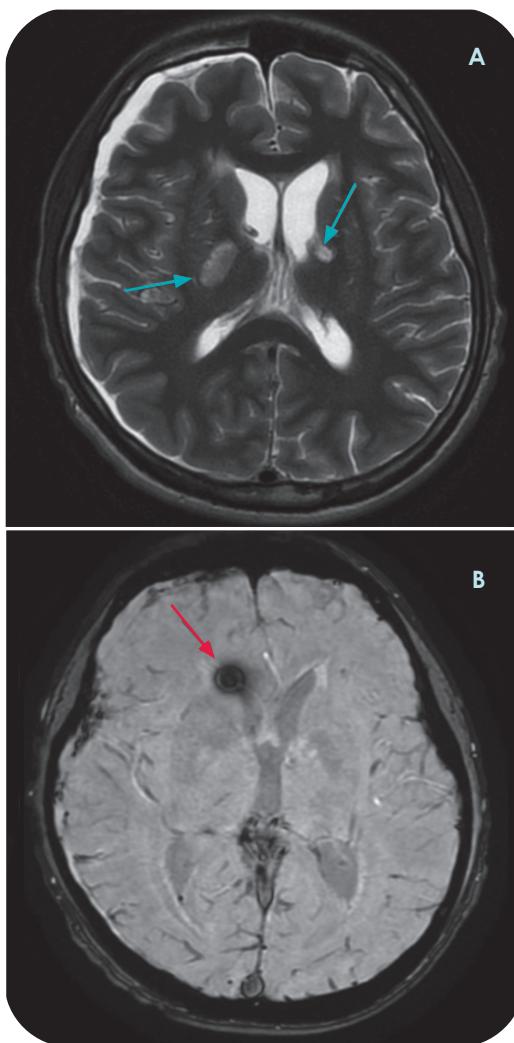


Imagen A): se aprecia corte axial secuencia PROPELLER donde se encuentran lesiones que no se observaron en otras secuencias, lo que hace pensar en un proceso inflamatorio importante que toma los núcleos de la base con reforzamiento meníngeo importante, señalado por flechas azules. Imagen B): se aprecia secuencia SWAN donde se observa importante edema por válvula de derivación ventriculoperitoneal debido al estado clínico del paciente, no hay lesiones evidentes de sangrado, se señala con una flecha roja.

El diagnóstico se confirmó mediante PCR múltiple en LCR para detección de ADN viral.¹² La hiperproteinorraquia detectada fue inespecífica, como suele ocurrir en infecciones del SNC.¹³ Aunque esta técnica no está validada específicamente para HHV-6 en todas las guías, ha demostrado su utilidad en estudios como el de Cailleaux y colaboradores al facilitar un diagnóstico etiológico, orientar el tratamiento y reducir la estancia hospitalaria.¹⁴

La presentación de este caso, aunque poco frecuente, se puede esperar en pacientes con inmunosupresión, específicamente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida por VIH. Es de suma importancia aumentar el estudio epidemiológico y un análisis conjunto de los casos descriptivos con apoyo de imagen. Se refuerza la necesidad

de una buena evaluación clínica con medidas de vigilancia adecuadas para proporcionar un cuidado neurocrítico y un abordaje rápido para dar resultados más favorecedores a los pacientes.

Figura 3.

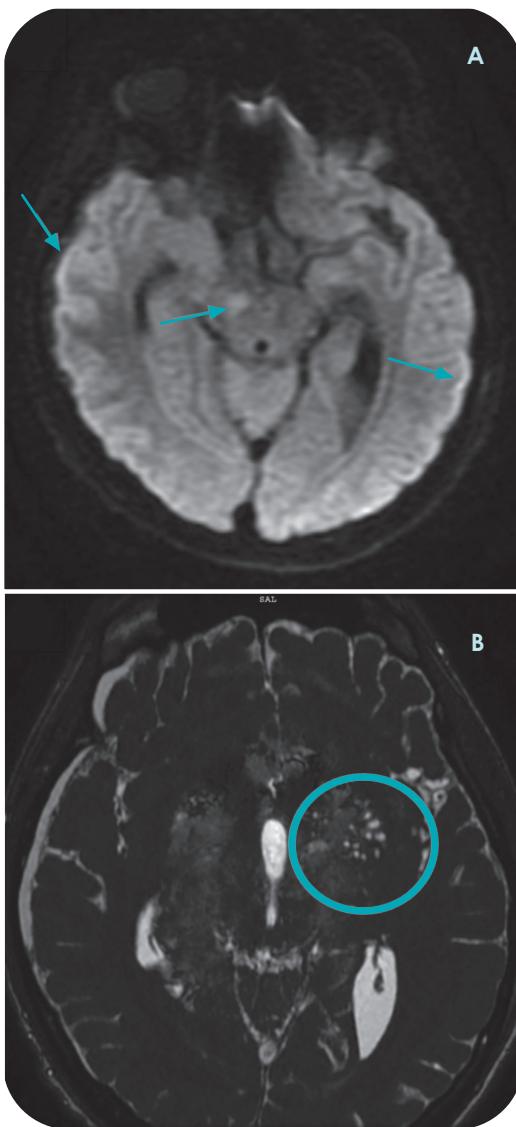


Imagen A): se observa imagen dwi. Difusión que muestra restricción en el área del mesencéfalo con lesión vascular secundaria a infección por HHV-6 con lesión en la corteza bilateral, se indica con flechas azules. Imagen B): se aprecia secuencia FIESTA donde se encuentran lesiones a nivel de los núcleos de la base con microlesiones múltiples, con engrosamiento de la meninges con lesiones señaladas con un círculo azul, remarcando la imagen asociada a un proceso infeccioso.

Financiamiento: ninguno.

Conflictos de interés: los autores niegan que haya conflictos de interés en este trabajo.

Referencias

- Jiménez Bolaños, R., Díaz Díaz, A., Sánchez-Miranda Román, I. y Castellano Santana, J.P., "Meningoencefalitis por HHV-6 en un paciente inmunocompetente asociado a coinfección por virus de la gripe", *Neurología*, 2021, 36 (4): 329-330.
- Ward, K.N., "Human herpesvirus 6 and 7 infections", *Curr Op Infect Dis*, 2005, 18: 247-252.
- Deeks, S.G., Overbaugh, J., Phillips, A. y Buchbinder, S., "HIV infection", *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15035.
- Munawwar, A. y Singh, S., "Human herpesviruses as co-pathogens of HIV infection, their role in HIV transmission, and disease progression", *J Lab Physicians*, 2016, 8 (1): 5-18.
- Ongrádi, J., Ablashi, D.V., Yoshikawa, T., Stercz, B. y Ogata, M., "Roseolovirus-associated encephalitis in immunocompetent and immunocompromised individuals", *J Neurovirol*, 2017, 23 (1): 1-19.
- Da Cunha, G.H., Rodriguez de Oliveira Lima, R.C., De Oliveira Lopes, M.V., Gimeniz Galvão, M.T., Rodrigues Siqueira L. y Soares Monteiro Fontenele, M., "Mortality, survival and prognostic factors of people with AIDS in intensive care unit", *Rev Esc Enferm USP*, 2021, 55: e20210121.
- Trickey, A., McGinnis, K., Gill, M.J., Abgrall, S., Berenguer, J., Wyen, C. et al., "Longitudinal trends in causes of death among adults with HIV on antiretroviral therapy in Europe and North America from 1996 to 2020: a collaboration of cohort studies", *Lancet HIV*, 2024, 11 (3): e176-e185.
- Komaroff, A.L., Pellett, P.E. y Jacobson, S., "Human herpesviruses 6A and 6B in brain diseases: association versus causation", *Clin Microbiol Rev*, 2020, 34 (1): e00143-20.
- Yilmaz, M., Yasar, C., Aydin, S., Derin, O., Polat, B., Ertan, G. et al., "Human herpesvirus 6 encephalitis in an immunocompetent pregnant patient and review of the literature", *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 171: 106-108.
- Brnbaum, T., Padovan, C.S., Sporer, B., Rupprecht, T.A., Ausserer, H. et al., "Severe meningoencephalitis caused by human herpesvirus 6 type B in an immunocompetent woman treated with ganciclovir", *Clin Infect Dis*, 2005, 40 (6): 887-889.
- Noguchi, T., Yoshiura, T., Hiwatashi, A., Togao, O., Yamashita, K., Nagao, E. et al., "CT and MRI findings of human herpesvirus 6-associated encephalopathy: comparison with findings of herpes simplex virus encephalitis", *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194 (3): 754-760.
- Provenzale, J.M., Van Landingham, K. y White, L.E., "Clinical and imaging findings suggesting human herpesvirus 6 encephalitis", *Pediatr Neurol*, 2010, 42 (1): 32-39.
- Ward, K.N., Leong, H.N., Thiruchelvam, A.D., Atkinson, C.E. y Clark, D.A., "Human herpesvirus 6 DNA levels in cerebrospinal fluid due to primary infection differ from those due to chromosomal viral integration and have implications for diagnosis of encephalitis", *J Clin Microbiol*, 2007, 45 (4): 1298-1304.
- Caillieaux, M., Pilmiss, B., Mizrahi, A., Lourtet-Hascoet, J., Nguyen Van, J.C., Alix, L. et al., "Impact of a multiplex PCR assay (FilmArray®) on the management of patients with suspected central nervous system infections", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2020, 39 (2): 293-297.

Galván-Contreras, Rafael¹
 Juárez-Vilches, Susana¹
 Mendoza-Ciprés, Heidi¹
 Calva-Hernández, Julia V.¹
 Solórzano-Santos, Fortino²
 Villalobos-Alcázar, Gicela³

Neumonía neonatal por *Pseudomonas aeruginosa* MDR

Neonatal pneumonia due to MDR *Pseudomonas aeruginosa*

Fecha de aceptación: fecha 2025

Resumen

Pseudomonas aeruginosa es uno de los principales agentes etiológicos en infecciones de las vías respiratorias, especialmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos neonatales. Se ha reportado la diseminación de clones de *Pseudomonas aeruginosa* de alto riesgo, con características de multi-drogo resistencia (MDR) y extrema resistencia (XDR) en hospitales de todo el mundo.

Se presenta el caso de un recién nacido (RN) de 37.1 semanas de gestación (SG), nacido por cesárea, madre adolescente g1, con diagnóstico prenatal de onfalocele y arteria umbilical única. Al momento del nacimiento, requirió maniobras de reanimación y ventilación en fase III. Debido a su condición, ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Durante su estancia en la UCIN desarrollo neumonía; en cultivo de secreción bronquial se aisló *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia a múltiples antimicrobianos, siendo únicamente sensible a aminoglucósidos (amikacina, gentamicina). Se trató con amikacina y ceftazidima.

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, Neumonía asociada a ventilación, Resistencia a antibióticos, Multidrogo-resistencia, Aminoglucosidos.

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is one of the main etiological agents in respiratory tract infections, especially in patients undergoing mechanical ventilation in neonatal intensive care units. The dissemination of high-risk *Pseudomonas aeruginosa* clones, with multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) characteristics, has been reported in hospitals worldwide.

We present the case of a newborn (NB) at 37.1 weeks of gestation (wg), delivered by cesarean section to an adolescent mother (g1), with a prenatal diagnosis of omphalocele and a single umbilical artery. At birth, the infant required resuscitation and stage III ventilation. Due to his condition, he was admitted to the neonatal intensive care unit (NICU). During stay in the NICU, he developed pneumonia; *Pseudomonas aeruginosa*, resistant to multiple antimicrobials but susceptible only to aminoglycosides (amikacin, gentamicin), was isolated from bronchial secretion culture. The patient was treated with amikacin and ceftazidime.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, Ventilator-associated pneumonia, Antibiotic resistance, Multidrug resistance, Aminoglycosides.

Introducción

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno de importancia crítica en las infecciones relacionadas con la atención médica, es uno de los principales agentes etiológicos en infecciones de las vías respiratorias, especialmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica en unidades de cuidados

intensivos.¹ Este patógeno tiene una alta capacidad de desarrollar resistencia a múltiples clases de antimicrobianos,² lo que conlleva a un elevado riesgo de generar infecciones graves, para las cuales actualmente las opciones terapéuticas disponibles son limitadas y presentan un bajo nivel de evidencia en cuanto a su eficacia.² Se ha reportado la diseminación de clones de *Pseudomonas aeruginosa* de alto

¹ Unidad de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología, Instituto Nacional de Perinatología, Secretaría de Salud, Ciudad de México

² Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Hospital Infantil de México, Secretaría de Salud, Ciudad de México

³ Departamento de Alojamiento Conjunto y Terapia de Intervención Mínima Neonatal, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de

México

Correspondencia: Dr. Rafael Galván Contreras

Instituto Nacional de Perinatología, Unidad de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología

Montes Urales núm. 800, Colonia Lomas de Chapultepec, C.P. 11000, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México

Correo electrónico: rafagcsx@gmail.com

riesgo, con características de multidrogorresistencia (MDR) y resistencia extrema (XDR) en hospitales de todo el mundo.³ En México también se ha documentado la aparición de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes en unidades de terapia intensiva neonatal, asociadas a brotes nosocomiales con alta morbilidad y mortalidad.⁴

Resumen clínico

Se presenta el caso de un recién nacido (RN) de 37.1 semanas de gestación (sdg), nacido por cesárea, producto de embarazo de primer nivel (G1) de madre adolescente, con diagnóstico prenatal de onfalocele y arteria umbilical única. Se reportó la presencia de *Ureaplasma urealyticum* en el tracto genital de la madre, tratada con claritromicina. Al momento del nacimiento, el neonato tuvo un puntaje de Apgar de 7/9, requirió maniobras de reanimación y ventilación en fase III. Debido a su condición, ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

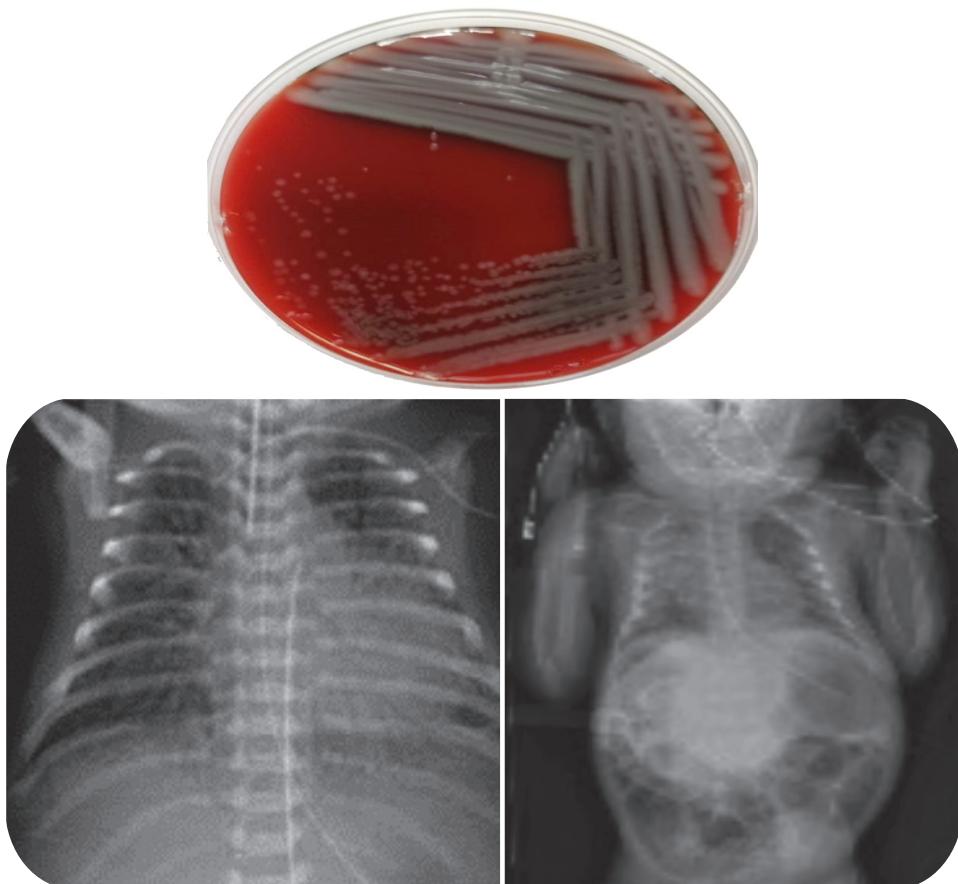
Durante su estancia en la UCIN, el paciente mostró datos de proceso infeccioso caracterizado por la presencia de incremento de secreciones traqueales, fiebre persistente, deterioro en los parámetros ventilatorios y alteraciones radiológicas con presencia de atelectasias. Se confirmó el diagnóstico de neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* a través de cultivo de secreción bronquial. La cepa de *P. aeruginosa* mostró resistencia a múltiples antimicrobianos de primera línea, cumpliendo los criterios clínicos y microbiológicos para neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM).⁵ Posteriormente, el 5 de junio de 2024, desarrolló un episodio de sepsis sin germe aislado, el 9 de junio del mismo año tuvo fallo respiratorio, por lo que requirió ventilación de alta frecuencia durante dos semanas. El cultivo de secreción bronquial reveló la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* con un perfil multidrogorresistente, que únicamente fue sensible a aminoglucósidos (amikacina, gentamicina).

Cronología	Evolución hospitalaria	Manejo
9/5/2024	RN con onfalocele de gran tamaño con contenido hepático y cámara gástrica, y HPP severa	Se inició tratamiento con milrinona/noradrenalina, dobutamina VAFO
12/5/2024 14/5/2019 16/5/2024	HPP con baja respuesta a VAFO Pobre respuesta a VAFO Aumento de parámetros de ventilación, disternias Radiografía de tórax con atelectasia, incremento de secreciones, sospecha de sepsis tardía	Milrinona/noradrenalina, dobutamina Ventilación de alta frecuencia + óxido nítrico + fentanyl, morfina, sildenafil Vancomicina amikacina
17/5/2024 al 23/5/2024	Urocultivo positivo + 100 000r <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , sepsis por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de foco urinario. Cursó con fiebre taquicardia, radiografías con atelectasia apical derecha, infiltrado inflamatorio difuso pulmonar	VAFO/aminas vasoactivas Meropenem
27/5/2024 29/5/2024	Pasó a ventilación convencional (17 días con VAFO/NPT) Se extuba y se deja en CPAP	Termina tratamiento
1/6/2024 4/6/2024	Presentó desaturaciones, irritabilidad, radiografía con atelectasia total derecha PCR 113 mg/L Taquicardia, fiebre, irritabilidad PCR > 300 mg/L	Inicio de amikacina/vancomicina, sospecha de sepsis Tratamiento con meropenem/vancomicina
5/6/2024 8/6/2024	Fiebre, taquicardia, cambio de VAC, radiografía con atelectasia total, persiste la fiebre, se toma panel respiratorio	Sepsis sin germe aislado
9/6/2024 14/6/2024	Datos de SIRS, desaturaciones, cultivo CSB con BGN, se reporta identificación de panel respiratorio aislado <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR, cultivo de secreción bronquial con <i>Pseudomonas</i> MDR	Se suspende CPAP y se inicia PN de alto flujo con vapotherm Se comienza tratamiento con amikacina + ceftazidima
15/6/2024 30/6/2024	Con puntas de alto flujo se permite disminuir paulatinamente parámetros ventilatorios con remisión de fiebre a las 72 horas de iniciado el tratamiento, radiografía con atelectasia hemitórax derecho, mejoría clínica	Puntas de alto flujo Amikacina/ceftazidima
5/7/2024	Mejoría importante y paso a la UCIREN	Término de tratamiento antimicrobiano

Monitorización microbiológica mayo y junio de 2024					
Fecha	Estudio	Resultado	Fecha	Estudio	Resultado
17/5	Urocultivo	Positivo	10/6	Cultivo de líquido cefalorraquídeo	Negativo
21/5	Hemocultivo	Negativo	10/6	Hemocultivo	Negativo
21/5	Urocultivo	Negativo	11/6	Urocultivo	Negativo
28/5	Hemocultivo	Negativo	14/6	Punta de catéter	Negativo
4/6	Urocultivo	Negativo	14/6	Cultivo de aspirado bronquial	Positivo
6/6	Urocultivo	Negativo	14/6	Cultivo de aspirado bronquial	Positivo
7/6	Hemocultivo	Negativo	21/6	Hemocultivo	Negativo

Biometría hemática, junio de 2024							
Parámetros	2/6	4/6	6/6	9/6	2/6	4/6	9/6
Leucocitos	36 500/mm ³	30 200/mm ³	24 500/mm ³	38 600/mm ³	113 mg/L	> 300 mg/L	> 300 mg/L
Neutrófilos	74.4%	68.8%	78.7%	80.6%	---	---	---
Plaquetas	729 000/mm ³	572 000/mm ³	457 000/mm ³	457 000/mm ³	---	---	---
Monocitos	17.7%	7.6%	5.7%	4.5%	---	---	---
Bandas	6%	1%	2%	3%	---	---	---

Figura 1.
Radiografías de tórax. Desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa*



Manejo antimicrobiano hospitalario

El manejo inicial de la sepsis bacteriana incluyó vancomicina y meropenem durante 10 días. Posteriormente, a sugerencia del Servicio de Infectología Pediátrica, se añadió amikacina y ceftazidima debido al aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

Discusión

Se presenta el caso de un recién nacido prematuro con una infección grave por *Pseudomonas aeruginosa*, un patógeno de especial interés en infecciones nosocomiales, particularmente en pacientes con ventilación mecánica (vm). En la era moderna, la vm es una parte esencial de los cuidados intensivos neonatales. La neumonía asociada al respirador (NAV) es la segunda infección adquirida en el hospital más común entre pacientes neonatales en las unidades de cuidados intensivos neonatales (ucin) y es un serio desafío para los neonatólogos porque afecta a recién nacidos gravemente enfermos que necesitan ventilación mecánica prolongada. La frecuencia de infecciones asociadas a la ventilación por *Pseudomonas* es variable en diferentes ucin, sin embargo, ocupa los primeros lugares de las infecciones por gram negativos. Tiene una creciente capacidad para desarrollar resistencia a múltiples clases de antibióticos, lo que dificulta el tratamiento de infecciones graves.⁶

El aislamiento de una cepa MDR de *Pseudomonas aeruginosa* en este paciente resalta la importancia de la vigilancia microbiológica y la necesidad de un manejo antimicrobiano basado en los resultados de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos.⁷ Entre los mecanismos de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* destaca la producción de betalactamasas como Ampc y ESBL, alteraciones de la permeabilidad de membrana dadas por la presencia de bombas de expulsión y las mutaciones de las porinas transmembranales, lo cual complica el abordaje terapéutico.⁸ Estos mecanismos se han documentado tanto en pacientes pediátricos como adultos, y su detección oportuna permite optimizar el tratamiento antimicrobiano.⁹

Se requiere individualizar el tratamiento con base en la susceptibilidad antimicrobiana. En infecciones por cepas resistentes a carbapenémicos, se ha sugerido que la duración del tratamiento debe personalizar según la evolución clínica.¹⁰ La terapia combinada inicialmente de diferentes clases de antibióticos es necesaria para pacientes con riesgo de infección por bacterias gram negativas multirresistentes (BGN-MDR). Posteriormente, la pauta de antibióticos debe ajustarse según los resultados del cultivo y la prueba de sensibilidad a los antibióticos, las guías clínicas recomiendan ajustar

el tratamiento de acuerdo con el foco, como en sepsis de origen urinario.^{11,12} También se ha documentado la prevalencia de beta-lactamasas específicas como blaCTX-M y su efecto clínico,¹³ así como las limitaciones para la detección de ESBL en presencia de Ampc, lo cual puede dificultar la interpretación microbiológica.¹⁴

Los mecanismos de resistencia a antibióticos sumados a los mecanismos de patogenicidad y virulencia que incluye exotoxinas, proteasas, sideróforos y su robusta capacidad de producir biofilm, son condiciones que han incrementado la mortalidad asociada a este patógeno.¹⁵

Existen diversos factores que predisponen al paciente a ser más vulnerable y presentar alguna complicación del sistema respiratorio. En nuestro caso se sumaron la ventilación mecánica, el ser prematuro y otras condiciones de salud preexistentes. En otras partes del mundo los casos de infecciones por *Pseudomonas* MDR durante la ventilación mecánica han ido en aumento,¹⁶ fenómeno que hasta la actualidad es de baja frecuencia en nuestro Instituto.

El cuidado en el manejo del sistema de ventilación es básico para disminuir el riesgo de transferencia de las bacterias de manera horizontal, así como la aplicación de todas las medidas de prevención para disminuir las infecciones asociadas al cuidado de la salud. Las medidas preventivas, como la higiene de manos, el cuidado bucal, la aspiración limpia, la profilaxis de úlceras, la suspensión oportuna de la sedación y los cambios del circuito del respirador pueden ayudar a mejorar los resultados de la NAV. Ante la sospecha de NAV, se debe iniciar un tratamiento antibiótico empírico basado en los antibiogramas del hospital local. El enfoque multidisciplinario, el manejo intensivo de la insuficiencia respiratoria, el monitoreo microbiológico constante y el ajuste del tratamiento antimicrobiano son aspectos que repercutirán en la estabilización clínica y la eventual recuperación del paciente.

Este caso subraya la importancia de la prevención de infecciones nosocomiales en unidades de cuidados intensivos neonatales, la necesidad de opciones terapéuticas más efectivas contra patógenos resistentes, así como la relevancia de la atención personalizada en el tratamiento de infecciones multirresistentes. La resistencia antimicrobiana en neonatos representa un desafío importante debido a las limitadas opciones terapéuticas y a la farmacocinética particular de los antibióticos en esta población. El uso racional de antibióticos y la implementación de programas de vigilancia son fundamentales para controlar la propagación de estos patógenos en unidades de cuidados intensivos.

Financiamiento: ninguno

Conflictos de interés: ninguno

Referencias

1. "Antimicrobial resistance c. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis", *Lancet*, 2022, 399:629-655.
2. Centers for Disease Control and Prevention (cdc), "Antibiotic resistance threats in the United States, 2019", Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, cdc, 2019.
3. Li, C., Claeys, K., Justo, J.A. y Heil, E.L., "No crystal ball? Using risk factors and scoring systems to predict extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteriales (ESBL-E) and carbapenem-resistant enterobacteriales (CRE) infections", *Curr Infect Dis Rep*, 2022, 24: 147-158.
4. Hernández-Cortez, C., Luna-Pineda, V.M., Castro-Escarpulli, G., Lozano-Medina, L. y Luna-Arias, J.P., "Prevalencia de

bacterias multirresistentes en una unidad de cuidados intensivos neonatales en México”, *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2022, 79 (2): 105-112. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2444347322000123>Centers for.

5. “Disease control and prevention. Pneumonia (ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated [PNEU] event”, Atlanta, GA, cdc, 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscavp-current.pdf>.
6. Heil, E.L., Bork, J.T., Abbo, L.M. *et al.*, “Optimizing the management of uncomplicated gram-negative bloodstream infections: consensus guidance using a modified delphi process”, *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8: ofab434.
7. Tamma, P.D., Aitken, S.L., Bonomo, R.A., Mathers, A.J., Van Duin, D. y Clancy, C.J., “Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections”, *Clin Infect Dis*, 2022, 74 (12): 2111-2115.
8. Bush, K. y Bradford, P.A., “Epidemiology of beta-lactamase-producing pathogens”, *Clin Microbiol Rev*, 2020, 33: e00047-19.
9. Hareza, D., Cosgrove, S.E., Simner, P.J. *et al.*, “Is carbapenem therapy necessary for the treatment of non-CTX-M ESBL-producing enterobacteriales bloodstream infections?”, *Clin Infect Dis*, 2024, 78: 1103-1110.
10. Soto, C.L., Hsu, A.J., Lee, J.H. *et al.*, “Identifying effective durations of antibiotic therapy for the treatment of carbapenem-resistant enterobacteriales bloodstream infections: a multicenter observational study”, *Clin Infect Dis*, 2023, 78: 27-30.
11. Gupta, K., Hooton, T.M., Naber, K.G. *et al.*, “International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases”, *Clin Infect Dis*, 2011, 52: e103-120.
12. Tamma, P.D., Smith, T.T., Adebayo, A. *et al.*, “Prevalence of bla CTX-M genes in gram-negative bloodstream isolates across 66 hospitals in the United States”, *J Clin Microbiol*, 2021, 59: e00127-21.
13. Castanheira, M., Kimbrough, J.H., DeVries, S., Mendes, R.E. y Sader, H.S., “Trends of beta-lactamase occurrence among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in United States hospitals during a 5-year period and activity of antimicrobial agents against isolates stratified by beta-lactamase type”, *Open Forum Infect Dis*, 2023, 10: ofad038.
14. Roberts, F.J., Kohner, P.C. y Patel, R., “Unreliable extended-spectrum beta-lactamase detection in the presence of plasmid-mediated AmpC in *Escherichia coli* clinical isolates”, *J Clin Microbiol*, 2009, 47: 358-361.
15. Zhang, X., Zhang, D., Zhou, D., Zheng, S., Li, S., Hou, Q., Li, G. y Han, H., “A comprehensive review of the pathogenic mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa*: synergistic effects of virulence factors, quorum sensing, and biofilm formation”, *Front Microbiol*, 2025, 16: 1619626.
16. Kumar, S., Ray, P. y Sahana, R., “Emerging trend of multidrug-resistant organisms causing sepsis in ventilated newborns”, *Ann Afr Med*, 2025, 24 (3): 604-609.

Reyna-Figueroa, Jesús¹
 Rojas-Vázquez, Estefanía²
 Villeda-Gabriel, Graciela²
 Salyano-Peñuelas, Yolanda³
 Galván-Contreras, Rafael²

Sepsis neonatal causada por *Raoultella planticola*: informe de ocho casos en un hospital perinatal mexicano

Neonatal sepsis caused by *Raoultella planticola*: report of eight cases in a Mexican perinatal hospital

Fecha de aceptación: mayo 2025

Resumen

ANTECEDENTES. En 2020, en China se reportaron cuatro casos de infección neonatal por *Raoultella planticola*, agente reconocido por su importancia en la generación de resistencia antimicrobiana, particularmente a meropenem.

PRESENTACIÓN DE CASOS. En 2023, ocho (4%) de 197 neonatos con sepsis fueron causadas por *R. planticola*. La resistencia antimicrobiana reportada para *R. planticola* se notificó para cefepime y amikacina en el caso 1, para ampicilina sulbactam y ceftriaxona en el caso 5, y a cefoxitina en el caso 8. El resto de los casos no presentaron resistencia antimicrobiana. En nuestra serie, 4/8 pacientes reportados (50%) fallecieron; tres tuvieron malformaciones mayores (37.7%) y siete fueron prematuros (87.5%), con un promedio de edad gestacional de 32.1 semanas.

CONCLUSIONES. El común denominador en la literatura resalta la recomendación de que una vez identificada *R. planticola* en la unidad hospitalaria, se debe considerar como un microorganismo con riesgo potencial por su alta capacidad para desarrollar resistencia a carbapenémicos.

Palabras clave: recién nacido, sepsis, *Raoultella planticola*.

Abstract

BACKGROUND. In 2020, four cases of neonatal infection with *Raoultella planticola* were reported in China. This agent is recognized for its importance in generating antimicrobial resistance, particularly to meropenem.

CASE PRESENTATION. In 2023, eight (4%) of 197 neonates with sepsis were caused by *R. planticola*. Antimicrobial resistance reported for *R. planticola* was reported to cefepime and amikacin in case 1, to ampicillin sulbactam and ceftriaxone in case 5, and to cefoxitin in case 8. The remaining cases did not present antimicrobial resistance. In our series, four of the eight reported patients (50%) died; three had major malformations (37.7%) and seven were premature (87.5%), with an average gestational age of 32.1 weeks.

CONCLUSIONS. The common denominator of the literature highlights the recommendation that once *R. planticola* is identified in the hospital unit, it should be considered a microorganism with potential risk, due to its high capacity to develop resistance to carbapenems.

Keywords: newborn, sepsis, *Raoultella planticola*.

Introducción

En el año 2001, Drancourt y colaboradores¹ propusieron el nombre de *Raoultella* para referirse a las especies de *Klebsiella* del grupo II, entre las que se ubica la denominada *Raoultella planticola*, que se caracteriza porque crece a 10 °C y utiliza L-sorbosa como fuente de carbono. Su importancia en medicina se conoce desde 1979, cuando se informó que

R. planticola (ATCC 43176), productora de histamina, era la causante de la escombridosis, que se debe a la descomposición por histamina en peces.² Posteriormente se han reportado casos de infección sistémica o localizada, sobre todo en población adulta, como causante de endocarditis, neumonía, pancreatitis,³ infección de tejidos blandos,⁴ coleistitis y colangitis,⁵ entre otras.

¹ Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, México

² Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Perinatología, México

³ Departamento de Prevención en Salud de la Infancia, IMSS Bienes-
tar, México

Correspondencia: Mtra. Graciela Villeda-Gabriel
 Instituto Nacional de Perinatología. Laboratorio de Microbiología
 Montes Urales núm. 800, Colonia Lomas de Chapultepec, C.P.
 11000, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México.

Correo electrónico: graciela.villeda@yahoo.com

Particularmente en recién nacidos, en 2020 Chen y colaboradores⁶ reportaron cuatro casos de sepsis causados por *R. planticola* en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Hospital de la Universidad de Xiamen, en sus conclusiones alertaron sobre el hecho de que esta bacteria puede ser una potencial fuente de sepsis por sus condiciones de adquirir y favorecer la resistencia a los antibióticos, en particular al meropenem, coincidiendo con las publicaciones que establecen que las cepas enterobacterianas de *Raoultella* spp. muestran un patrón de resistencia a betalactámicos relacionados con la penicilinasa, lo que sugiere la presencia de un gen *bla* cromosómico.⁷ En nuestro estudio se revisaron retrospectivamente los casos de un brote de sepsis neonatal causada por *R. planticola* en el Instituto Nacional de Perinatología (INPER), de la Secretaría de Salud en México, en el año 2023.

Figura 1.



Se observa el crecimiento en agar chocolate de una colonia lactosa positiva de forma circular, convexa, de bordes completos, superficie lisa brillante, con diámetro de 2 a 3 mm, que se identificó como *Raoultella planticola*.

Descripción de los casos

Un total de 3 691 pacientes ingresaron a las unidades de cuidados neonatales de nuestro hospital, de los cuales 197 (5.3%) casos fueron diagnosticados con sepsis con agente identificado en hemocultivos, ocho (4%) fueron causados

por *R. planticola* (figura 1). Comparativamente con otros microorganismos que se aislaron en el mismo periodo, los correspondientes a *R. planticola* fueron superiores a *C. albicans* (2%), *Pseudomonas* sp. (0.5%), *E. cloacae* (2.5%), *K. oxytoca* (1.5%) y se aisló en porcentajes similares *E. faecalis* (4%) y *E. coli* (3.5%). La resistencia reportada para *R. planticola* fue para cefepime y amikacina en el caso 1, para ampicilina sulbactam y ceftriaxona en el caso 5 y a cefoxitina en el caso 8. El resto de los casos no presentaron resistencia antimicrobiana.

En nuestra serie, 4/8 pacientes reportados (50%) fallecieron, tres tuvieron malformaciones mayores (37.7%) y siete fueron prematuros (87.5%), con un promedio de edad gestacional de 32.1 semanas. El resumen de los datos clínicos y de laboratorio de los ocho casos se muestra en los cuadros 1 a 3.

Caso 1

Recién nacido de 34.3 semanas de gestación (SDG), gemelo 1, con peso de 2.295 g, producto de un embarazo gemelar monocorial biamniótico, con síndrome de transfusión feto-fetal estadio III, a quienes se realizó fotocoagulación láser selectiva de anastomosis a las 17 SDG. Además, prenatalmente se documentó una probable obstrucción intestinal mediante ultrasonografía a la semana 34, la cual se confirmó al nacimiento. Al cumplir las 48 horas de vida se hizo un procedimiento quirúrgico por atresia intestinal tipo IV, no se presentaron eventualidades. Posterior al evento quirúrgico se inició esquema de antibiótico a base de ampicilina y amikacina durante cinco días.

A los 14 días de vida presentó datos de respuesta inflamatoria sistémica (RIS), por lo que se indicó tratamiento con vancomicina y amikacina durante cinco días; se reportó una evolución clínica favorable; se notificó el aislamiento en hemocultivo periférico de *Staphylococcus epidermidis*.

A los 65 días de vida tuvo fiebre de difícil control acompañada de taquicardia, se comenzó manejo a base de amikacina y vancomicina. En hemocultivo periférico se aisló *S. epidermidis* y *C. albicans*, se inició tratamiento con fluconazol con evolución clínica favorable. Se retiró la vía central, la punta se mandó a cultivo, el cual reportó *R. planticola* y *C. albicans*, se continuó manejo con fluconazol hasta cumplir 21 días, no había datos clínicos en el paciente. Fue egresado a los 90 días de vida.

Caso 2

Recién nacido de 29.4 SDG, gemelo 1 (embarazo gemelar monocorial biamniótico), con peso de 1.365 g, con síndrome de transfusión feto-fetal estadio II, a quienes se realizó fotocoagulación láser selectiva de anastomosis a las 22 SDG. Se presentó ruptura prematura de membranas de cuatro horas, así como colestasis materna.

Los primeros cuatro días de vida tuvo apoyo respiratorio mediante CPAP, con uso de estimulación enteral con leche materna. Al quinto día presentó datos de enterocolitis necrotizante IIIB, perforación intestinal (con necrosis extensa del intestino delgado de 90 cm); con datos de choque, sin respuesta con el uso de aminas. Se inició manejo antibiótico a base de vancomicina y meropenem. Además desarrolló coagulación intravascular diseminada; falleció a los cinco días de vida. Los hemocultivos central y periférico reportaron

el aislamiento de *R. planticola* sensible a los antibióticos del panel.

Como dato de importancia, el gemelo 2 falleció a los 17 días de vida, cursaba con enterocolitis *III B*, se realizó procedimiento quirúrgico abdominal a los seis días de vida extrauterina, posteriormente presentó perforación intestinal, con evolución tórpida, desarrollando choque séptico.

Caso 3

Recién nacido de 29 SDG con peso de 890 g, producto de un embarazo único, con presencia de pie equino varo y arteria umbilical única. Sin comorbilidades maternas.

Los primeros cuatro días de vida estuvo con apoyo ventilatorio invasivo en modalidad controlada por volumen, con posterior cambio a CPAP; con uso de estimulación enteral con leche materna al segundo día de vida. Al octavo día de vida presentó datos de RIS, por lo que se comenzó manejo antibiótico a base de vancomicina y amikacina,³ sin embargo, al no haber aislamiento, se solicitó panel para agentes atípicos el cual reportó desarrollo de Ureaplasma spp., se inició tratamiento a base de claritromicina oral durante 14 días, con respuesta adecuada, no obstante, 19 días después de la mejoría comenzó con distermias y cambios en los estudios paraclínicos que sugerían un proceso infeccioso. Nuevamente se empezó con vancomicina y amikacina.³ El paciente tuvo evolución tórpida, hubo cambios

hemodinámicos, y se inició manejo con meropenem,² sin embargo, desarrolló choque séptico y falleció a los 34 días de vida. El hemocultivo periférico reportó el aislamiento de *R. planticola* sensible a los antibióticos del panel.

Caso 4

Recién nacido de 31 SDG con peso de 1.530 g, producto de un embarazo único. Se presentó ruptura de membranas de tres horas, y posterior al nacimiento se diagnosticó co-riamnionitis.

Desde su nacimiento se indicó esquema antimicrobiano, con ampicilina y amikacina, con evolución clínica favorable, cursó con apoyo ventilatorio, CPAP, sin embargo, a los 15 días de vida sufrió deterioro respiratorio, por lo que ameritó ventilación mecánica invasiva en modalidad volumen garantizado durante 48 horas, aunado a alteraciones en los estudios paraclínicos, por lo que se inició tratamiento con vancomicina y amikacina; en el hemocultivo periférico se reportó *R. planticola*. Se suspendió la vancomicina y se continuó con amikacina durante 14 días.

El inicio de la vía oral se retrasó, tuvo múltiples intentos fallidos por distensión abdominal, sin cumplir criterios para enterocolitis, finalmente se comenzó al mes de vida, se observó progreso hasta alcanzar la vía oral completa. Se le egresó a los 61 días de vida.

Cuadro 1.
Características generales de los recién nacidos con sepsis por *Raoultella planticola* en el INPER

Número de caso	1	2	3	4	5	6	7	8
Género	F	M	F	M	F	M	M	F
Edad gestacional	34.3	29.4	29	31	38.4	35	32.4	28
Peso al nacer (g)	2.295	1.450	890	1.530	2.700	1.450	1.490	860
Enfermedad materna	Diabetes gestacional	Hipertensión arterial	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Consumo de cocaína	Hipotiroidismo	Ninguna
Días de hospitalización	90	5	34	61	60	59	56	
Vía de nacimiento	Cesárea	Cesárea	Cesárea	Cesárea	Cesárea	Cesárea	Cesárea	Cesárea
Número de productos	2	2	1	1	1	2	1	1
Malformaciones	Atresia intestinal	Ninguna	Pie equino varo, arteria umbilical única	Ninguna	Gastrosquisis	Cardiopatía congénita compleja/Sx Di George	Ninguno	Conducto arterioso permeable
Fecha de aislamiento	9/1/2023	30/3/2023	18/6/2023	26/6/2023	27/6/2023	16/9/2023	23/10/2023	8/5/2024
Desenlace	Alta hospitalaria	Defunción	Defunción	Alta hospitalaria	Alta hospitalaria	Defunción	Defunción	Hospitalización

Cuadro 2.
Uso de antibióticos en recién nacidos con sepsis por *Raoultella planticola* en el INPER

Número de caso	Antes del aislamiento	Después del aislamiento	Sensibilidad reportada
1	Ampicilina (5) Amikacina (17) Vancomicina (31) Meropenem (17) Fluconazol (21)	Fluconazol (3)	Sensible a: cefepime, ertapenem, meropenem, amikacina, gentamicina Resistente a: ampicilina/sulbactam, ceftriaxona
2	Ninguno	Vancomicina (1) Meropenem (1)	Sensible a: ampicilina/sulbactam, ceftriaxona, cefepime, amikacina, gentamicina Sin resistencia reportada
3	Amikacina (6) Vancomicina (6) Claritromicina (14) Meropenem (2)	Vancomicina (1) Amikacina (1)	Sensible a: piperacilina/tazobactam, cefoxitina, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime, ertapenem, meropenem, amikacina, gentamicina Sin resistencia reportada
4	Ampicilina (5) Amikacina (10) Vancomicina (4)	Amikacina (14)	Sensible a: ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, cefoxitina, ceftriaxona, cefepime, ertapenem, meropenem, amikacina, gentamicina Sin resistencia reportada
5	Ampicilina (9) Amikacina (9) Vancomicina (1)	Cefotaxima (1) Meropenem (10)	Sensible a: piperacilina/tazobactam, cefoxitina, ceftriaxona, ertapenem, meropenem, gentamicina Resistente a: cefepime, amikacina
6	Vancomicina (10) Amikacina (7) Amikacina (7)	Vancomicina (1) Metronidazol (1)	Sensible a: ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, cefepime, ertapenem, meropenem, amikacina, gentamicina Sin resistencia reportada
7	Ampicilina (3) Amikacina (4) Vancomicina (7) Meropenem (3) Clindamicina (3) Cefepime (7) Claritromicina (14)	Meropenem (1) Vancomicina (1)	Sensible a: amikacina, gentamicina, ceftazidima, ceftriaxona, cefepime, ertapenem, meropenem, imipenem, ciprofloxacin, tigeciclina
8	Ampicilina (6) Amikacina (6) Vancomicina (3) Meropenem (3)	Meropenem (18)	Sensible a: ceftriaxona, cefepime, ertapenem, meropenem, amikacina Resistente a: cefoxitina

Caso 5

Recién nacido de 38.4 sgg con peso de 2.700 g y diagnóstico de gastroquisis. A los cuatro días de vida se realizó procedimiento quirúrgico por un defecto en la pared abdominal, sin complicaciones ni eventualidades. Durante su ingreso tuvo apoyo ventilatorio a base de CPAP, el cual se retiró de forma progresiva. A los tres días de vida se encontraron datos paraclínicos alterados y se comenzó manejo con doble esquema a base de ampicilina y amikacina durante nueve días, con posterior escalamiento a vancomicina debido a la

persistencia de elevación de reactante de fase aguda (PCR) y plaquetopenia. En los hemocultivos periférico y central se aisló *R. planticola*, por lo que se inicio tratamiento con cefotaxima, se observó sensibilidad para este germe, sin embargo, se decidió su escala a meropenem por la presencia de datos de respuesta inflamatoria sistémica, cumpliendo 10 días efectivos.

Se empezó estímulo enteral a los 21 días con leche materna, progresó paulatinamente hasta alcanzar la vía oral completa. Se le dio el alta a los 60 días de vida.

Cuadro 3.
Datos de laboratorio en pacientes recién nacidos con sepsis por *Raoultella planticola* en el INPER

	Leucocitos	NEUT (%)	Proteína c reactiva (mg/l)	Hb (g/l)	Plaquetas (10 ⁹ /l)	Clínica	Número de cultivos positivos	Otras infecciones bacterianas
Caso 1	26 500	47.4	96	11.6	140	Fiebre Taquipnea Taquicardia	1	<i>S. epidermidis</i> <i>C. albicans</i>
Caso 2	12 100	41.9	< 6	18.7	165	Taquicardia Hipotensión Taquipnea	3	
Caso 3	59 000	96	45	10.2	137	Taquipnea Hipotensión Bradicardia	1	<i>Ureaplasma</i> spp.
Caso 4	3 700	48	< 6	11.6	148	Apnea Hipoglucemia Distensión abdominal	1	-
Caso 5	26 600	69	163	13	138	Taquicardia Fiebre Sangrado transvaginal	1	-
Caso 6	8 300	71.3	> 300	19.2	191	Desaturación Fiebre Taquicardia	1	-
Caso 7	4 600	25.5	12	13.2	648	Taquipnea Taquicardia Llenado capilar retardado	1	<i>Ureaplasma</i> spp.
Caso 8	2 900	33.5	14	11.9	453	Fiebre Apena Hipotensión	2	<i>S. epidermidis</i>

Caso 6

Recién nacido de 35 SDG con peso de 1.450 g, producto de embarazo gemelar monocorial biamniótico, G2, con diagnóstico prenatal de cardiopatía congénita compleja a las 27 SDG por ultrasonido. Se presentó ruptura de membranas de cuatro horas, madre con ingesta de cocaína y alcohol durante el primer trimestre.

En su nacimiento se confirmó el diagnóstico prenatal: atresia pulmonar + cv + ramas pulmonares confluentes + colaterales aortopulmonares. Fue valorado en el área de Cardiología donde se indicó que no era apto para corrección quirúrgica; se catalogó al paciente como de cuidados paliativos. A los siete días de vida comenzó con distensión abdominal y heces con presencia de sangre, por lo que se integró el diagnóstico de ECN IIA, se inició manejo a base de amikacina y vancomicina,⁷ con evolución clínica favorable. Sin embargo, a los 46 días de vida presentó deterioro ventilatorio acompañado de datos de respuesta inflamatoria, en hemocultivo periférico se aisló *R. planticola*, se continuó tratamiento con amikacina durante siete días más.

Clínicamente su enfermedad de base empeoraba, alcanzando saturaciones de 50 a 60%, hubo repercusiones hemodinámicas, evolucionó a estado de choque, a

nivel abdominal nuevamente se observó distensión, heces sanguinolentas y neumatosis intestinal. Se inició con vancomicina y metronidazol durante 24 horas, con posterior progreso a meropenem. El paciente falleció a los 59 días, con un último aislamiento periférico por *R. planticola*.

El gemelo 1 fue hospitalizado durante 159 días, se le egresó por mejoría clínica. Cursaba con cardiopatía congénita (doble arco aórtico y anillo vascular completo), se le realizó corrección quirúrgica a los 43 días de vida, sin complicaciones. Durante su estancia tuvo dos neumonías por SARS-CoV2, lo que ameritó apoyo con oxígeno suplementario.

Caso 7

Recién nacido de 32.4 SDG, con peso de 1.490 g, quien a las 24 horas de vida presentó paro cardiorrespiratorio, por lo que necesitó apoyo aminérgico con dobutamina y dopamina durante 36 horas, tuvo secuelas neurológicas de evolución rápida debido al evento hipóxico.

Se inició tratamiento con ampicilina y amikacina durante tres días, sin embargo, el paciente presentó fiebre persistente aun con el manejo, y sus estudios paraclínicos reportaron leucopenia y neutropenia. Se escaló a vancomicina.³ Su evolución clínica fue tórpida, y en ausencia de

aislamientos y datos clínicos se comenzó esquema con diferentes antimicrobianos, como meropenem,³ clindamicina³ y cefepime.⁷ En aspirado bronquial se aisló Ureaplasma a los 11 días de vida, se empezó manejo a base de claritromicina durante 14 días, con respuesta clínica favorable. Debido a su deterioro neurológico, le realizó gastrostomía al mes de vida, sin eventualidades, pero fue evidente su deterioro con la existencia de espasticidad generalizada, hiperexcitabilidad de reflejos osteotendinosos, ausencia de movimientos estereotipados, lo cual condicionó al paciente como de cuidados paliativos.

El paciente falleció a los 46 días de vida, presentaba deterioro ventilatorio, con cambios de coloración y distensión abdominal con evolución a choque con aparente foco abdominal. En el hemocultivo periférico se aisló *R. planticola*, sensible a los antibióticos del panel.

Caso 8

Recién nacido de 28 SDG, con peso de 860 g, con antecedente materno de infección de vías urinarias activa al momento del nacimiento, sin otras comorbilidades.

Durante su nacimiento presentó alzas térmicas, y aulado al antecedente infeccioso materno, se decidió iniciar esquema antimicrobiano a base de ampicilina y amikacina por seis días, con buena respuesta al tratamiento. Se diagnosticó conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica moderada a los seis días de vida extrauterina. Ameritó tres ciclos farmacológicos para su cierre exitoso; asimismo comenzó con datos de respuesta inflamatoria sistémica y se empezó tratamiento con amikacina y vancomicina. El hemocultivo periférico reportó *S. epidermidis*, se suspendió la amikacina y se continuó con vancomicina durante 10 días. A los 56 días de vida sufrió deterioro súbito respiratorio, presentaba apneas y desaturaciones, por lo que ameritó ventilación mecánica invasiva de alta frecuencia durante seis días, asimismo con datos de bajo gasto. Se inició manejo aminérgico durante 48 horas, se instauró tratamiento a base de meropenem y vancomicina, en el hemocultivo periférico y de líquido cefalorraquídeo (LCR) se aisló *R. planticola*, por lo que se suspendió la vancomicina y se continuó con meropenem por 21 días.

Actualmente el paciente tiene evolución clínica favorable, estable hemodinámicamente, con apoyo de oxígeno suplementario (puntas nasales), sin presentar datos de respuesta inflamatoria sistémica y con tolerancia de la vía enteral completa.

Discusión

Después de la pandemia por covid-19, la Organización Mundial de la Salud (oms) emitió un comunicado en el que advierte sobre el riesgo en el incremento de microorganismos multirresistentes, y resalta la ausencia de nuevos fármacos para controlar dichas infecciones como consecuencia del aumento en la prescripción de agentes antimicrobianos en ese periodo,⁸ por ello, el incremento en la mortalidad poblacional y la aparición de microorganismos emergentes con capacidad de resistencia a fármacos considerados de amplio espectro, son dos de las principales preocupaciones en materia de salud pública en el mundo.⁹

Para el periodo neonatal, se calcula que a nivel mundial se reportan aproximadamente 1.3 millones de casos de sepsis, y se considera la tercera causa de muerte en este grupo de edad con 203 mil notificaciones. Aunque en la actualidad se acepta que las estimaciones varían de acuerdo con el entorno, con lo preparada que esté la organización, con las herramientas para su identificación, con la tecnología que se utiliza para el diagnóstico y con los procesos de vigilancia epidemiológica que se tengan en las instituciones.^{10,11}

En el INPER, en cuanto a las infecciones asociadas a la atención a la salud (entre las que se incluye la sepsis), se está estudiando la repercusión de la pandemia en las tasas de presentación debido a que la atención de pacientes con covid-19 requirió hacer cambios en la manera como se organizaron las unidades de atención médica, y se ha considerado que estas acciones debieron influir en la circulación endémica de otros patógenos, particularmente bacterianos, que durante años determinaron la manera como se previenen y manejan las infecciones de adquisición hospitalaria y que están relacionadas con la atención a la salud.

En el año 2023 el INPER reportó 197 casos de infecciones sistémicas del recién nacido, de los cuales ocho (4%) fueron causados por *R. planticola*, durante los meses de marzo a julio en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; esta cifra es superior a lo reportado en la serie de Chen y colaboradores⁶ con 1.4% de los aislamientos, y en otras series de pacientes pediátricos con gastroenteritis, donde se aisló en 0.36%,¹² mientras que en adultos la infección ha sido notificada en 0.4%.¹³

El común denominador de la literatura resalta la recomendación de que una vez identificada *R. planticola* en la unidad hospitalaria, se debe considerar como un microorganismo con riesgo potencial, que puede posicionarse de manera gradual como causante de infecciones de adquisición hospitalaria, por lo que se le debe prestar la suficiente atención por su alta capacidad de desarrollar resistencia a carbapenémicos, así como por la necesidad de fortalecer medidas estrictas de control de las infecciones y realizar una vigilancia de la resistencia antimicrobiana activa¹⁴ por su alto potencial para diseminar la resistencia a los carbapenémicos en diferentes unidades de atención médica.¹⁵

En coincidencia con la literatura, donde se reportan casos de infección por esta bacteria en pacientes con algún tipo de inmunocompromiso,^{16,17} la población neonatal reportada en esta serie se conoce por su inmuno incompetencia, sobre todo en el caso de los prematuros, lo cual la hace susceptible a todo tipo de infecciones.

Debido a la poca información encontrada en la literatura con respecto a la infección sistémica neonatal por *R. planticola* (que es un agente con características que han hecho que se ponga especial interés cuando se aísla, sobre todo porque se reconoce como una infección difícil de tratar por su potencial generación de resistencia a fármacos como el meropenem), se debe considerar como una preocupación en las instituciones donde se han presentado casos, ya sea aislados o en brote.

El manejo antimicrobiano adecuado que evite el abuso de medicamentos como los carbapenémicos, así como los programas de control de infecciones estrictamente planificados son, sin duda, dos de las acciones que deben tomarse en cuenta para prevenir brotes de la

infección. Desafortunadamente, en esta serie no se realizaron búsquedas intencionadas de la bacteria para saber si existió colonización materna en alguno de los casos, o en medios como el agua o soluciones para determinar en lo posible el origen ambiental de las infecciones.

Contribución de los autores: todos los autores contribuyeron en la concepción del estudio, en la recopilación de información, el análisis e interpretación de los datos, la redacción y en la revisión crítica sustancial de su contenido intelectual. **Financiación:** el estudio no recibió financiamiento institucional ni de entes externos.

Conflictos de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés que reportar.

Referencias

1. Drancourt, M., Bollet, C., Carta, A. y Rousselier, P., "Phylogenetic analyses of *Klebsiella* species delineate *Klebsiella* and *Raoultella* gen. Nov., with description of *Raoultella ornithinolytica* comb. nov., *Raoultella terrigena* comb. nov. and *Raoultella planticola* comb. nov.", *Int J Syst Evol Microbiol*, 2001, 51 (Pt 3): 925-932. doi: 10.1099/00207713-51-3-925.
2. Kanki, M., Yoda, T., Tsukamoto, T. y Shibata, T., "Klebsiella pneumoniae produces no histamine: *Raoultella planticola* and *Raoultella ornithinolytica* strains are histamine producers", *Appl Environ Microbiol*, 2002, 68 (7): 3462-3466. doi: 10.1128/AEM.68.7.3462-3466.2002.
3. Alves, M.S., Riley, L.W. y Moreira, B.M., "A case of severe pancreatitis complicated by *Raoultella planticola* infection", *J Med Microbiol*, 2007, 56 (Pt 5): 696-698. doi: 10.1099/jmm.0.46889-0.
4. O'Connell, K., Kelly, J. y Niraini, U., "A rare case of soft-tissue infection caused by *Raoultella planticola*", *Case Rep Med*, 2010, 2010: 134086. doi: 10.1155/2010/134086.
5. Yokota, K., Gomi, H., Miura, Y., Sugano, K. y Morisawa, Y., "Cholangitis with septic shock caused by *Raoultella planticola*", *J Med Microbiol*, 2012, 61 (Pt 3): 446-449. doi: 10.1099/jmm.0.032946-0.
6. Chen, X., Guo, S., Liu, D. y Zhong, M., "Neonatal septicemia caused by a rare pathogen: *Raoultella planticola*: a report of four cases", *BMC Infect Dis*, 2020, 20 (1): 676. doi: 10.1186/s12879-020-05409-5.
7. Walckenaer, E., Poirel, L., Leflon-Guibout, V., Nordmann, P. y Nicolas-Chanoine, M.H., "Genetic and biochemical characterization of the chromosomal class A beta-lactamases of *Raoultella* (formerly *Klebsiella*) *planticola* and *Raoultella ornithinolytica*", *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48 (1): 305-312. doi: 10.1128/AAC.48.1.305-312.2004.
8. Ramos Pinheiro, F., Rozza-de-Menezes, R.E., Blum, M.C., Freire Alves Pereira, R., Abel Rocha J., Guedes Pinto, M.C.F., Penna, B.A., Riley, L.W. y Aguiar-Alves, F., "Evaluation of changes in antimicrobial susceptibility in bacteria infecting children and their mothers in pediatric, neonatal-intensive care unit, and gynecology/obstetrics wards of a quaternary referral hospital during the covid-19 pandemic", *Front Microbiol*, 2023, 14: 1096223. doi: 10.3389/fmicb.2023.1096223.
9. Yang, C., Xu, Q., Xie, M., Tang, Y., Hu, Q., Heng, H., Yang, X., Liu, X., Chan, E.W., Yang, G. y Chen, S., "Enhancing resistance, but not virulence attributed to the high mortality caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*", *Microbiol Res*, 2024, 285: 127769. doi: 10.1016/j.micres.2024.127769.
10. Attia, H.M.H., Parekh, R., Dhandibhotla, S., Sai, T., Pradhan, A., Alugula, S. et al., "Insight into neonatal sepsis: an overview", *Cureus*, 2023, 15 (9): e45530. doi: 10.7759/cureus.45530.
11. Shane, A., Sánchez, P. y Stoll, B., "Neonatal sepsis", *The Lancet*, 2017, 390 (10104): 1770-1780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
12. Kiuru, S., Maina, J., Mwaniki, J.N., Songoro, E. y Kariuki, S., "Enteric bacterial agents associated with diarrhea and their antimicrobial sensitivity profiles in children under 5 years from mukuru informal settlement, Nairobi, Kenya", *BMC Infect Dis*, 2024, 24 (1): 237. doi: org/10.1186/s12879-024-09114-5.
13. Demiray, T., Koroglu, M., Ozbek, A. et al., "A rare cause of infection, *Raoultella planticola*: emerging threat and new reservoir for carbapenem resistance", *Infection*, 2016, 44 (6): 713-717. doi: 10.1007/s15010-016-0900-4.
14. Bautista, A.L., Wissa, R. y Fahim, M., "Exploring *Raoultella planticola*: implications for pediatric health", *Cureus*, 2024, 16 (3): e57262. doi: 10.7759/cureus.57262.
15. Zhu, Y., Zhuang, Y., Yu, Y., Wang, J., Liu, Y., Ruan, Z., Xiao, W. y Kong, Y., "Genomic characterization of a carbapenem-resistant *Raoultella planticola* strain co-harboring *blaIMP-4* and *blasHV-12* genes", *Infect Drug Resist*, 2024, 17: 1251-1258. doi: 10.2147/IDR.S459649.
16. Rugbeer, Y., Jansen van Vuuren, J., Naidoo, A.K. y Naidoo, N., "Myasthenic crisis precipitated by *Raoultella Planticola* in an immunocompromised host", *Cureus*, 2022, 14 (2): e22335. doi: 10.7759/cureus.22335.
17. Cissoko, Y., Maiga, A., Dabita, D., Dicko, M.S., Koné, D., Konaté, I., Dembele, J.P., Sidibe, A.F., Maiga, I.I. y Dao, S., "Raoultella planticola and urinary tract infection: the first laboratory-confirmed case in an HIV-infected patient in Mali", *J Infect Dev Ctries*, 2022, 1 (5): 909-912. doi: 10.3855/jidc.15688.

ÍNDICE ENERO-MARZO 2025

5| Editorial
El metapneumovirus humano: Un "nuevo" viejo enemigo
Wong Chew, R.M. Breidsprecher Wong, K.

ARTÍCULOS ORIGINALES

7| Deteción molecular de patógenos de transmisión sexual en el Instituto Nacional de Perinatología
López Hurtado, M. Cerano Fuentes, J.L.
Guerra Infante, F.M.

18| Del campo a la mesa: un vínculo inesperado entre los frutos rojos y la hepatitis A
Blancas Estrada, A. Zamora Cobos, V.
Castillo Estrada, X. Peña Jiménez, A.E.
Flores de la Torre, A.L. Bustos Melo, L.
Oliva Rivera, A.

24| Detección de micoplasmas en genitales en una población universitaria sana
Hernández Guzmán, M.F. Enríquez García, A.B.
Rivera Tapia, J.A.

ACTUALIDADES

30| Políticas de prevención de infecciones intrahospitalarias y criterios de vigilancia implementados en un centro oncológico. Experiencia en 35 años
Volkow, P. Vilar Compte, D.
Sandoval, S. Chávez Chávez, T.G.
De la Rosa, M. Gordillo, P.
Rivas Pichón, E. García Pineda, B.
Comejo Juárez, P.

40| Tuberculosis en pueblos indígenas del Pacífico colombiano. Aspectos culturales relacionados con la transmisión, diagnóstico y tratamiento
Hernández Sarmiento, J.M. Vargas Hincapie, C.
Cardona Pérez, M. Torres Cárdenas, E.
Montoya Álvarez, S.

45| Importancia de la cloración del agua: sitios turísticos del municipio de Tulum, Quintana Roo, con presencia de *Klebsiella pneumoniae*
Zúñiga Carrasco, I.R. Miliar de Jesús, R.

CASO CLÍNICO

51| Tumor testicular de etiología inusual, tuberculosis testicular
Rosado Redondo, G. González Rodríguez, M.A.
Durán Piña, E.A. García Romero, B.L.

INDEX JANUARY-MARCH 2025

5| From the editors
Human metapneumovirus: A "new" old enemy
Wong Chew, R.M. Breidsprecher Wong, K.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

7| Molecular detection of sexually transmitted pathogens at Instituto Nacional de Perinatología
López Hurtado, M. Cerano Fuentes, J.L.
Guerra Infante, F.M.

18| From the field to the table: an unexpected link between red fruits and hepatitis A
Blancas Estrada, A. Zamora Cobos, V.
Castillo Estrada, X. Peña Jiménez, A.E.
Flores de la Torre, A.L. Bustos Melo, L.
Oliva Rivera, A.

24| Mycoplasmas detection in genitals of healthy university population
Hernández Guzmán, M.F. Enríquez García, A.B.
Rivera Tapia, J.A.

REVIEW ARTICLES

30| Policies for the prevention of nosocomial infections and surveillance criteria implemented in a cancer centre. 35 years of experience
Volkow, P. Vilar Compte, D.
Sandoval, S. Chávez Chávez, T.G.
De la Rosa, M. Gordillo, P.
Rivas Pichón, E. García Pineda, B.
Comejo Juárez, P.

40| Tuberculosis in indigenous peoples of the Colombian Pacific. Cultural aspects related to transmission, diagnosis and treatment
Hernández Sarmiento, J.M. Vargas Hincapie, C.
Cardona Pérez, M. Torres Cárdenas, E.
Montoya Álvarez, S.

45| Importance of water chlorination: tourist sites in the municipality of Tulum, Quintana Roo, with the presence of *Klebsiella pneumoniae*
Zúñiga Carrasco, I.R. Miliar de Jesús, R.

CLINICAL CASE

51| Testicular tumor of unusual etiology, testicular tuberculosis
Rosado Redondo, G. González Rodríguez, M.A.
Durán Piña, E.A. García Romero, B.L.

ÍNDICE ABRIL-JUNIO 2025

61| Editorial
Reemergencia de tosferina en México. Promover la vacunación es una gran responsabilidad
Mariága Nuñez, B. Solorzano Santos, F.

ARTÍCULOS ORIGINALES

63| Importancia de la cloración del agua; presencia de *Bacillus cereus* en agua del grifo de un vuelo comercial internacional
Zúñiga Carrasco, I.R. Miliar de Jesús, R.

66| Frecuencia de levaduras aisladas de pacientes internados en un hospital general de segundo nivel de 2014 a 2022
Manzano Gayoso, P. González Monroy, J.
García Álvarez, S. Hernández Hernández, F.
Badillo Martínez, K. Méndez Tovar, L.J.
Gálvez Gallo, I.

72| Recomendaciones para el manejo ambulatorio de covid-19 en Centroamérica. ¿Es posible aplicarlas en la práctica diaria?
Rodríguez Taveras, C. De Luna, D.
Chavérri Murillo, J. Escáñio, C.
Carles Freire, T.H. Quesada Loria, M.
Castillo, B. Rojas Fermín, R.A.

86| Tuberculosis latente en pacientes que viven con VIH en la frontera sur de Chiapas
Jiménez Villanueva, E.G. Martínez Rodríguez, J.C.
Contreras López, S. Betanzos López, A.
Fuentes Monterosa, T.

ACTUALIDADES

92| Consenso Mexicano interdisciplinario sobre el diagnóstico y preventión para las infecciones por el virus sincitial respiratorio
Wong Chew, R.M. Espinosa Rosales, F.
Noyola, D.E. Ibarra Ríos, D.
Solorzano Santos, F. Ruiz Palacios y Santos, G.
Moreno Spinosa, S. Avilés Robles, M.
Miranda Navales, M.G. Patiño Bahena, E.
Ochoa Hein, E. Vega Barrientos, R.S.
Galindo Fraga, A. López Enríquez, C.
Vilar Compte, D. González Díaz, E.
Martínez Aguilar, G. Guerrero Almeida, M.C.
Jiménez Juárez, R. Pacheco Rosas, D.
Tena Álvarez, G. Granados Cepeda, M.L.
Villanueva García, D. Martínez Longoria, C.
Valdivia Proa, M. Roledo Gómez, A.
Martínez Arce, P.A. Comejo Juárez, P.
Macías Hernández, A.

CASO CLÍNICO

105| Dermatosis perforante adquirida, un reto en el diagnóstico de las enfermedades dermatológicas en pacientes con enfermedad renal crónica
Mendoza Gómez, J.M. Hernández Ricárdez, E.I.

108| Infección de vías urinarias por *Trichosporon asahii* en paciente pediátrico con anemia aplásica
González Escalante, A.P. Palma Chan, A.
Rodríguez Pérez, H.M. González Reynoso, A.
León Burgos, V. Méndez Grajales, G.

INDEX APRIL-JUNE 2025

61| From the editors
Re-emergency of whooping cough in mexico. Promoting vaccination is a great responsibility
Mariága Nuñez, B. Solorzano Santos, F.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

63| Importance of water chlorination: presence of *Bacillus cereus* in tap water from international commercial flights
Zúñiga Carrasco, I.R. Miliar de Jesús, R.

66| Frequency of yeasts isolated from patients hospitalized in a second-level general hospital from 2014 to 2022
Manzano Gayoso, P. González Monroy, J.
García Álvarez, S. Hernández Hernández, F.
Badillo Martínez, K. Méndez Tovar, L.J.
Gálvez Gallo, I.

72| Recommendations for outpatient management of covid-19 in Central America. Is it possible to apply them in daily practice?
Rodríguez Taveras, C. De Luna, D.
Chavérri Murillo, J. Escáñio, C.
Carles Freire, T.H. Quesada Loria, M.
Castillo, B. Rojas Fermín, R.A.

86| Latent tuberculosis in patients living with hiv on the southern border of Chiapas
Jiménez Villanueva, E.G. Martínez Rodríguez, J.C.
Contreras López, S. Betanzos López, A.
Fuentes Monterosa, T.

REVIEW ARTICLES

92| Mexican interdisciplinary consensus on the diagnosis and prevention of respiratory syncytial virus infections
Wong Chew, R.M. Espinosa Rosales, F.
Noyola, D.E. Ibarra Ríos, D.
Solorzano Santos, F. Ruiz Palacios y Santos, G.
Moreno Spinosa, S. Avilés Robles, M.
Miranda Navales, M.G. Patiño Bahena, E.
Ochoa Hein, E. Vega Barrientos, R.S.
Galindo Fraga, A. López Enríquez, C.
Vilar Compte, D. González Díaz, E.
Martínez Aguilar, G. Guerrero Almeida, M.C.
Jiménez Juárez, R. Pacheco Rosas, D.
Tena Álvarez, G. Granados Cepeda, M.L.
Villanueva García, D. Martínez Longoria, C.
Valdivia Proa, M. Roledo Gómez, A.
Martínez Arce, P.A. Comejo Juárez, P.
Macías Hernández, A.

CLINICAL CASE

105| Acquired perforating dermatosis, a challenge in the diagnosis of dermatological diseases in patients with chronic kidney disease
Mendoza Gómez, J.M. Hernández Ricárdez, E.I.

108| Urinary tract infection by *Trichosporon asahii* in a pediatric patient with aplastic anemia
González Escalante, A.P. Palma Chan, A.
Rodríguez Pérez, H.M. González Reynoso, A.
León Burgos, V. Méndez Grajales, G.

ÍNDICE JULIO-SEPTIEMBRE 2025

115| Editorial
La sífilis congénita como el jinete negro del apocalipsis: un símbolo de decadencia y advertencia en la historia humana
Ortíz Ibarra, F.J.

ARTÍCULOS ORIGINALES

117| Cambios en las tasas de sepsis neonatal asociadas a los períodos covid en un hospital perinatal mexicano
Reyna-Figueroa, J. Salzano-Perñuelas, Y.
Rojas-Vázquez, E. Segura-Cervantes, E.
Villeda-Gabriel, G. Galván-Contreras, R.

125| Estrés laboral, conocimientos y actitudes en las prácticas preventivas del dengue en profesionales de atención primaria en Perú
Godoy-Pulido, E.S. Dámaso-Mata, B.
Hilario-Garay,G.G. Arteaga-Livias, K.
Panduro-Correa, V.

133| Patrón de prescripción de los antibióticos de acuerdo con la clasificación aware en un hospital de tercer nivel en México
Torres-Erazo, Darwin S. Argáez-Ojeda, K.A.
Arcos-Díaz, A. Marín-Alvárodo, C.P.

141| Tamizaje del víh a la paciente gestante que acude a control prenatal en el primer nivel de atención
Rivera-Sánchez, R. Flores-Paz, R.
Vargas-deLeón, C. Flores Miranda, A.
Rivera-Flores, I.

ACTUALIDADES

148| Enfermedades de la piel y tejidos blandos más frecuentes, información básica
Santos-Hernández, J.E. Reyes-Gómez, U.
Macedo-Montero, M.G. Reyes-Hernández, K.L.
Zepeda-López, A. Acosta-Rubio, C.Q.

152| Detección de sífilis en mujeres embarazadas para prevenir la sífilis congénita. Revisión de los documentos vigentes en México
Reyes-Berlanga, M.L. Olmos-Pérez, M.L.E.
Moreno-Falcón, D.I. García-Torres, M.A.

CASO CLÍNICO

160| Abscesos cerebrales múltiples por *Aspergillus fumigatus* como secuencia de encefalitis herpética en un paciente reumatólogico: reporte de un caso clínico complejo
Sánchez-Olivio, N. Chalita-Joanny, H.
Rojas-Závala, C.L.C. Perales-Martínez, D.E.
Saldahna-Marroquín, L.R.

164| Infección del torrente sanguíneo relacionado con catéter por *Staphylococcus capitis* multirresistente. Reporte de caso en México
Martínez-Peralta, K. Rodríguez-García, R.
Galván-Guerra, G. Sosa-Hernández, O.

ÍNDICE OCTUBRE-DICIEMBRE 2025

169| Editorial
Hérpesvirus humano 6, algo más que el exantema súbito
Mariaga-Núñez, B. Solórzano-Santos, F.

ARTÍCULOS ORIGINALES

170| Ceftazidime-avibactam como opción de tratamiento en infecciones por bacilos gram negativos con resistencia a carbapenémicos. Experiencia en dos hospitales de Ciudad de México
Molina-Jaimes, A. González-Ayala, M.
Olmedo-Reneaum, A. Molina, M.
Martínez-Toledo, A. A. Sanabria Trujillo, G.

177| Frecuencia del virus de papiloma humano en biopsias de cáncer de mama en pacientes de un hospital de Chiapas
Domínguez-Arrevalillo, S. Vázquez-Vázquez, S.
Pineda-Aguilar, D. Domínguez-Espinoza, S.
Sánchez-González, R.A. Trujillo-Vizuet, María G.

181| Características clínicoepidemiológicas de 52 pacientes con alteraciones foniáticas secundarias a enfermedad de Kawasaki
Andrade Montes, W.E. González Mata, A.J.
Briceño Barrios, E.M.

186| Caracterización clínica y microbiológica de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda sometidos a tratamiento antimicrobiano
Martínez-Sánchez, L.M. Velásquez-Cano, J.P.
Pamplona-Sierra, A.P. Arboleda-Rojas, M.
Aranzazu-Ceballos, A.D. Arango-Giraldo, S.

ACTUALIDADES

191| Implicaciones de la infección por la viruela símica en mujeres embarazadas: revisión de la literatura
Guataquira-García, D.O. Cardona-Maya, W.D.

197| Avances en la vacuna contra *Chlamydia trachomatis*
Mariaga-Núñez, B. Solórzano-Santos, F.
Cano-Bravo, L.

CASO CLÍNICO

203| Meningoencefalitis por virus del herpes humano tipo 6 en coexistencia con tuberculosis miliar en un paciente con virus de inmunodeficiencia humana: reporte de caso
Gómez-Gómez, V.A. Reyes-Ortega, D.
García-Arce, S.B. Torres-Pérez, L.H.
Lucas-Alvárodo, H. Pérez-Villa, M.
León-Vallejo, S. Santana-Marbán, S.E.

207| Neumonía neonatal por *Pseudomonas aeruginosa* MDR
Galván-Contreras, R. Calva-Hernández, J.V.
Juárez-Vilches, S. Solórzano-Santos, F.
Mendoza-Ciprés, H. Villalobos-Alcázar, G.

212| Sepsis neonatal causada por *Raoultella planticola*: informe de ocho casos en un hospital perinatal mexicano
Reyna-Figueroa, J. Salzano-Perñuelas, Y.
Rojas-Vázquez, E. Galván-Contreras, R.
Villeda-Gabriel, G.

INDEX JULY-SEPTEMBER 2025

115| From the editors
Congenital syphilis as the black horseman of the apocalypse: a symbol of decadence and warning in human history
Ortíz Ibarra, F.J.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

117| Changes in the rates of neonatal sepsis associated with covid periods in a Mexican perinatal hospital
Reyna-Figueroa, J. Salzano-Perñuelas, Y.
Rojas-Vázquez, E. Segura-Cervantes, E.
Villeda-Gabriel, G. Galván-Contreras, R.

125| Work stress, knowledge and attitudes in dengue preventive practices in primary health care professionals in Peru
Godoy-Pulido, E.S. Dámaso-Mata, B.
Hilario-Garay,G.G. Arteaga-Livias, K.
Panduro-Correa, V.

133| Antibiotic prescription pattern according to aware classification in a Mexican hospital in Mexico
Torres-Erazo, Darwin S. Argáez-Ojeda, K.A.
Arcos-Díaz, A. Marín-Alvárodo, C.P.

141| hiv screening of pregnant patients attending prenatal care at the primary care level
Rivera-Sánchez, R. Flores-Paz, R.
Vargas-deLeón, C. Flores Miranda, A.
Rivera-Flores, I.

REVIEW ARTICLES

148| Most common skin and soft tissue diseases, basic information
Santos-Hernández, J.E. Reyes-Gómez, U.
Macedo-Montero, M.G. Reyes-Hernández, K.L.
Zepeda-López, A. Acosta-Rubio, C.Q.

152| Screening for syphilis in pregnant women to prevent congenital syphilis. Review of current documents in Mexico
Reyes-Berlanga, M.L. Olmos-Pérez, M.L.E.
Moreno-Falcón, D.I. García-Torres, M.A.

CLINICAL CASE

160| *Aspergillus fumigatus* multiple brain abscesses as herpes encephalitis consequence in a rheumatology patient: complex clinical case report
Sánchez-Olivio, N. Chalita-Joanny, H.
Rojas-Závala, C.L.C. Perales-Martínez, D.E.
Saldahna-Marroquín, L.R.

164| Catheter-related bloodstream infection due to *Staphylococcus capitis* multidrugresistant. Case report in Mexico
Martínez-Peralta, K. Rodríguez-García, R.
Galván-Guerra, G. Sosa-Hernández, O.

INDEX OCTOBER-DECEMBER 2025

169| From the editors
Human herpesvirus 6, something more than just roseola
Mariaga-Núñez, B. Solórzano-Santos, F.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

170| Ceftazidime-avibactam as a treatment option for carbapenem-resistant gram-negative bacilli infections. Experience from two hospitals in Mexico City
Molina-Jaimes, A. González-Ayala, M.
Olmedo-Reneaum, A. Molina, M.
Martínez-Toledo, A. A. Sanabria Trujillo, G.

177| Human papillomavirus frequency in breast cancer biopsies in patients from a hospital in Chiapas
Domínguez-Arrevalillo, S. Vázquez-Vázquez, S.
Pineda-Aguilar, D. Domínguez-Espinoza, S.
Sánchez-González, R.A. Trujillo-Vizuet, María G.

181| Clinical-epidemiological characteristics of 52 patients with phoniciatric disorders secondary to Kawasaki disease
Andrade Montes, W.E. González Mata, A.J.
Briceño Barrios, E.M.

186| Clinical and microbiological characterization of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing antimicrobial treatment
Martínez-Sánchez, L.M. Velásquez-Cano, J.P.
Pamplona-Sierra, A.P. Arboleda-Rojas, M.
Aranzazu-Ceballos, A.D. Arango-Giraldo, S.

REVIEW ARTICLES

191| Implications of monkey pox infection in pregnant women: a review of the literature
Guataquira-García, D.O. Cardona-Maya, W.D.

197| Advances in the *Chlamydia trachomatis* vaccine
Mariaga-Núñez, B. Solórzano-Santos, F.
Cano-Bravo, L.

CLINICAL CASE

203| Human herpes virus-6 meningoencephalitis coexisting with miliary tuberculosis in a patient with human immunodeficiency virus: case report
Gómez-Gómez, V.A. Reyes-Ortega, D.
García-Arce, S.B. Torres-Pérez, L.H.
Lucas-Alvárodo, H. Pérez-Villa, M.
León-Vallejo, S. Santana-Marbán, S.E.

207| Neonatal pneumonia due to mdr *Pseudomonas aeruginosa*
Galván-Contreras, R. Calva-Hernández, J.V.
Juárez-Vilches, S. Solórzano-Santos, F.
Mendoza-Ciprés, H. Villalobos-Alcázar, G.

212| Neonatal sepsis caused by *Raoultella planticola*: report of eight cases in a Mexican perinatal hospital
Reyna-Figueroa, J. Salzano-Perñuelas, Y.
Rojas-Vázquez, E. Galván-Contreras, R.
Villeda-Gabriel, G.