

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. 46

#3 JULIO-SEPTIEMBRE 2026



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/>



Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

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

Dr. Juan Carlos Tinoco Favila
Dr. José Iván Castillo Bejarano
Educación Continua

Comité Ejecutivo

Dr. Guillermo Ruíz-Palacios y Santos

Dr. Fortino Solórzano Santos

Dr. Eduardo Rodríguez Noriega

Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Dr. Fortino Solórzano Santos

Coordinación Administrativa

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 46, núm. 3, julio-septiembre 2026, es una Publicación trimestral editada por Graopondi de México, SC, Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.(55) 5669 9416. www.amimc.org.mx/revista.HTM.

Editor responsable: Fortino Solórzano Santos. Reserva de derechos al uso exclusivo Núm. 04-2026-032515314600-30, 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, 14 de agosto 2026.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Toda correspondencia deberá dirigirse al editor, Fortino Solórzano Santos, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, CP 14080, México, DF, Tel./fax 52 (55) 4000 3058. Correo electrónico: solorzanof056@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.amimc.org.mx>.

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

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 Ruz
Dr. Federico J. Ortiz Ibarra
Dr. Samuel Ponce de León Rosales
Dr. Eduardo Rodríguez Noriega
Dr. Guillermo Ruiz Palacios
Dr. José Ignacio Santos Preciado
Dr. José Sifuentes 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. Alexandro Casio Torres de Carvalho

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
Dr. Carlos Franco Paredes

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

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

vol. 46, núm. 3, JULIO-SEPTIEMBRE 2026

ÍNDICE

INDEX

- 111 | Editorial
Dificultad en el diagnóstico etiológico de las infecciones óseas y articulares en Pediatría
Solórzano-Santos, F.
Marriaga-Núñez, B.
- ARTÍCULOS ORIGINALES**
- 113 | Antibioticoterapia en pacientes con colecistitis aguda tratados con colecistectomía entre 2022 y 2023
Martínez-Sánchez, L.M. Osorio-Mazo, S.I.
Jaramillo-Jaramillo, L. I. Hernández-Hernández, M.P.
García-Ortega, S. Castañeda-Palacio, S.
Soto-Manzano, A.V.
- 119 | Implementación institucional de un programa de optimización del uso de antimicrobianos en un hospital privado de alta especialidad en México: efectos en el consumo de antibióticos, adherencia clínica y seguridad
Hernández-Orsorio, Jessica J. Lazo-Gómez, R.
Cortés-Martínez, I. Fonseca Carrillo, I.
García-Galicia, U. Hernández-Salcedo, D.R.
Rosas-Rangel, M.D.C. Monterrubio-Retana, J.K.
Solís-Gómez, Heriberto D. Ramírez-Crescencio, M.A.
Gómez-Rodríguez, G.Z.
- 125 | Prevalencia de bacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de segundo nivel en Guanajuato, México
Valtierra-Diosdado, Á.C. Dávalos-Pérez, A.
Reyes-Berlanga, M.L. Osorio-Guzmán, M.J.
- 132 | Evidencia serológica de sífilis y enfermedad de Chagas en embarazadas de Morelos, México
Sánchez-Alemán, M.Á. García-Cisneros, S.
Temahuay-Hernández, G. Vergara-Ortega, D.N.
Herrera-Ortiz, A. Olamendi-Portugal, M.
- ACTUALIDADES**
- 139 | Alteraciones hematológicas en el dengue pediátrico: una revisión actualizada de los hallazgos clínicos y su implicación diagnóstica
Lascarro-Sánchez, A.S. Bolíva-Bedoya, M.F.
Arbeláez-Posada, J. Porras-Torres, J.A.
- 146 | La vacuna contra el virus de la inmunodeficiencia humana podría cambiar la historia
Taramuel Guerrero, S.I. Cardona Maya, W.D.
Restrepo López, M.F. Velilla, P.A.
Sánchez-Martínez, A.
- CASO CLÍNICO**
- 155 | Artritis séptica por *Salmonella* en paciente inmunocompetente: reporte de caso
Rendón Higuero, K.D.
- 159 | Fusariosis diseminada en un paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda en recaída
Güemes-Hernández, M.E. Palma-Chan, Adolfo G.
González-Reynoso, A. Atoche-Diéguez, C.
González-Montalvo, P.

- 111 | From the editors
Bone and joint infections: difficulty in the etiological diagnosis in Pediatrics
Solórzano-Santos, F.
Marriaga-Núñez, B.
- ORIGINAL RESEARCH ARTICLES**
- 113 | Antibiotic therapy in patients with acute cholecystitis treated with cholecystectomy between 2022 and 2023
Martínez-Sánchez, L.M. Osorio-Mazo, S.I.
Jaramillo-Jaramillo, L. I. Hernández-Hernández, M.P.
García-Ortega, S. Castañeda-Palacio, S.
Soto-Manzano, A.V.
- 119 | Institutional implementation of an antimicrobial stewardship program in a private high specialty hospital in Mexico: effects on antibiotic consumption, clinical adherence and safety
Hernández-Orsorio, Jessica J. Lazo-Gómez, R.
Cortés-Martínez, I. Fonseca Carrillo, I.
García-Galicia, U. Hernández-Salcedo, D.R.
Rosas-Rangel, M.D.C. Monterrubio-Retana, J.K.
Solís-Gómez, Heriberto D. Ramírez-Crescencio, M.A.
Gómez-Rodríguez, G.Z.
- 125 | Prevalence of carbapenemase-producing bacteria in a secondary level hospital in Guanajuato, Mexico
Valtierra-Diosdado, Á.C. Dávalos-Pérez, A.
Reyes-Berlanga, M.L. Osorio-Guzmán, M.J.
- 132 | Serological evidence of syphilis and Chagas disease in pregnant women from Morelos, Mexico
Sánchez-Alemán, M.Á. García-Cisneros, S.
Temahuay-Hernández, G. Vergara-Ortega, D.N.
Herrera-Ortiz, A. Olamendi-Portugal, M.
- REVIEW ARTICLES**
- 139 | Hematological alterations in pediatric dengue: an updated review of clinical findings and their diagnostic implications
Lascarro-Sánchez, A.S. Bolíva-Bedoya, M.F.
Arbeláez-Posada, J. Porras-Torres, J.A.
- 146 | The vaccine against the human immunodeficiency virus could change history
Taramuel Guerrero, S.I. Cardona Maya, W.D.
Restrepo López, M.F. Velilla, P.A.
Sánchez-Martínez, A.
- CLINICAL CASE**
- 155 | Septic arthritis due to *Salmonella* in an immunocompetent patient: case report
Rendón Higuero, K.D.
- 159 | Disseminated fusariosis in a pediatric patient with relapsed acute lymphoblastic leukemia
Güemes-Hernández, M.E. Palma-Chan, Adolfo G.
González-Reynoso, A. Atoche-Diéguez, C.
González-Montalvo, P.

Editorial

Dificultad en el diagnóstico etiológico de las infecciones óseas y articulares en Pediatría

Dr. Solórzano Santos, Fortino¹Dra. Marriaga Núñez, Bibiana²¹ Hospital Infantil de México Federico Gómez. Secretaría de Salud, Cd. De México.² Departamento de Pediatría, Hospital Jardines Alta Especialidad Médica, Guadalajara, México.

From the editors

Bone and joint infections; difficulty in the etiological diagnosis in Pediatrics

Las infecciones óseas y articulares pediátricas (IOAP) son afecciones graves que requieren un diagnóstico y tratamiento oportunos para evitar complicaciones locales y sistémicas, ya que pueden provocar morbilidad ortopédica prolongada, trastornos del crecimiento y discapacidad funcional.

En su abordaje se requiere la identificación precisa del agente etiológico para un manejo eficaz.

Una proporción considerable de casos tiene resultados negativos en el cultivo (24–68% de los casos de osteomielitis aguda hematógena y 21–70% de los casos de artritis séptica) probablemente relacionados con los bajos inóculos bacterianos, la exposición previa a antibióticos, la presencia de organismos fastidiosos y las limitaciones de los métodos de cultivo convencionales.^{1,2} En los niños con cultivos negativos es más frecuente encontrar una duración de los síntomas superior a 6.5 días, temperatura corporal inferior a 38.3°C al inicio y un nivel sérico de proteína C reactiva inferior a 78.4 mg/L.³

Las IOAP pediátricas suelen ser monomicrobianas, utilizándose técnicas de cultivo estándar para la identificación del patógeno (aislamiento e identificación de bacterias de la sangre y/o del sitio infectado); con los hemocultivos, el patógeno se identifica en menos de la mitad de los casos y con la toma de muestras de tejidos infectados, los resultados de los cultivos suelen ser positivos solo en alrededor del 30% de los casos.⁴ Los agentes etiológicos más comunes varían de acuerdo a la edad, *Staphylococcus aureus* es la bacteria predominante en todas las edades, siguiendo algunas enterobacterias en los menores de tres meses (*E. coli* y otros gram negativos) y *Streptococcus* del grupo B, en los mayores de tres meses a cinco años son más frecuentes *Kingella kingae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B y *Streptococcus* del grupo A (SGA); mientras que en mayores de cinco años además de *S. aureus* pueden aislarse SGA y *Neisseria gonorrhoeae*.^{5–7}

Existen reportes y series de casos en los que se han identificado diferentes microorganismos con mayores exigencias para su recuperación en cultivos y otros considerados atípicos u oportunistas, en los que se han empleado técnicas de cultivo especializadas o pruebas de diagnóstico molecular. Entre esos se incluyen los que conforman el grupo HACEK, acrónimo de *Haemophilus* spp, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (anteriormente *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*, son microorganismos gramnegativos exigentes, que crecen lentamente, requiriendo a menudo un tiempo de incubación prolongado.⁸ Por su baja frecuencia se han diferenciado los denominados Patógenos emergentes entre los que se incluyen *Neisseria meningitidis* y *Fusobacterium* spp., otros denominados Patógenos relacionados con la exposición como *Borrelia burgdorferi*, *Brucella* spp. y *Salmonella* spp. y finalmente los considerados Patógenos raros, excepcionales o de difícil diagnóstico como *Actinomyces* spp. y otros patógenos raros como *Streptococcus* de los grupos C y G (EGCG), *Staphylococcus caprae*, *Bartonella henselae*, *Bordetella holmesii*, *Moraxella lacunata*, *Morganella morganii* y *Burkholderia pseudomallei*.⁹ Las infecciones osteoarticulares causadas por *Salmonella* spp. son raras pero graves, y suelen manifestarse como osteomielitis o artritis séptica, a menudo tras una bacteriemia en personas inmunocomprometidas o con anemia falciforme. La *Salmonella* no tifoidica también puede causar infecciones invasivas, siendo más comunes *S. enteritidis* y *S. typhimurium*.¹⁰ La artritis séptica aguda causada por *Salmonella* no tifoidica puede ser difícil de distinguir de la artritis reactiva asociada a infecciones gastrointestinales por *Salmonella* sp; la artritis reactiva parece tener una ligera predisposición en mujeres y es más común en adultos que en niños.

Se han introducido nuevas técnicas de identificación de los potenciales agentes bacterianos causantes de infecciones osteoarticulares, las técnicas de detección molecular han logrado avances significativos mejorando la rapidez y la identificación precisa de los patógenos en las primeras etapas de la enfermedad, en especial los sistemas multiplex (basados en la reacción en cadena de la polimerasa) que identifican varios tipos de bacterias Gram positivas y Gram negativas¹¹ con un incremento variable en la identificación entre el 15–30%. El uso de la PCR permite detectar microorganismos en muestras con cultivos negativos, algunos microorganismos difíciles de cultivar y en casos donde los pacientes han recibido tratamiento antibiótico previo. El tiempo más corto para obtener el resultado etiológico ayuda al médico a dar tempranamente la terapéutica anti-infecciosa de manera más oportuna y dirigida.¹² Estas técnicas tienen limitaciones, como

la disponibilidad restringida a pocos hospitales, su costo, capacidad técnica y la posible dificultad de interpretar hallazgos moleculares positivos en ausencia de una clara correlación clínica (la contaminación, la colonización o la detección de microorganismos no viables no relacionados con el proceso activo).

Una buena semiología clínica permitirá establecer tempranamente la sospecha diagnóstica de una infección osteoarticular, que en conjunto con el conocimiento de la epidemiología local se podrá realizar un tratamiento antimicrobiano más orientado y exitoso.

Referencias

1. Hunter S, Chan H, Crawford H, Baker JF. Appropriate Antibiotic Duration in Pediatric Bone and Joint Infection: A Systematic Review. *J Pediatr Orthop Soc N Am*. 2023; 5 (4): 736.
2. Lyon, R.M.; Evanich, J.D. Culture-Negative Septic Arthritis in Children. *J. Pediatr. Orthop*. 1999, 19, 655-659
3. Barkhordari A, Torshizi MM, Shariatpanahi G. Investigating the correlations among clinical, laboratory, and imaging findings in pediatric patients with osteomyelitis and septic arthritis: a 12-year retrospective study. *BMC Pediatr*. 2025; 25(1): 982.
4. Jia H, Liu Y, Liu T. Duration of onset, body temperature and C-reactive protein can be used to predict the results of pus culture in children with acute osteomyelitis of long bones. *Ital J Pediatr*. 2024; 50: 231.
5. Chen JA, Lin HC, Wei HM, et al. Clinical characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive osteomyelitis in children treated at a tertiary hospital in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021; 54:1061-1069.
6. Mallet C, Ilharreborde B, Caseris M, Simon AL. Treatment of septic arthritis of the hip in children. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2025; 111(1S): 104064.
7. Elkalaf M, Khan S, Elzain M, Hamid E, Shehzad S, Al-Kharraz K, Olukade T, Alkuwari M, Al Amri M, Soliman A, Ahmed Khalil S. Osteoarticular infections in children in Qatar: A retrospective study. *Qatar Med J*. 2025; 2025(3): 69.
8. Castellazzi L, Mantero M, Esposito S. Update on the management of pediatric acute osteomyelitis and septic arthritis. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(6): 855.
9. Khaledi M, Sameni F, Afkhami H, Hemmati J, Asareh Zadeegan Dezfali A, Sanae MJ, Validi M. Infective endocarditis by HACEK: a review. *J Cardiothorac Surg*. 2022; 17(1): 185.
10. Ramadani A, Marco G, Vazquez O, Paris E, Tsoupras A, Steiger C, Dayer R, Ceroni D. Osteoarticular Infections in Immunocompetent Children Due to Atypical, Fastidious or Unusual Bacterial Pathogens: A Review. *Pathogens*. 2026 Jun 19; 15(6): 649.
11. Rendón Higuera Karla Deyanira. Artritis séptica por Salmonella en paciente inmunocompetente: Reporte de caso. *Enf Inf Microbiol* 2026; 46: ____
12. Udaondo C, Alcobendas Rueda RM, Diaz-Delgado B, Remesal A, Quiles-Melero I, Calvo C: Clinical utility of a multiplex PCR panel (BioFire Joint Infection®) in the adjustment of empiric antimicrobial therapy: experience in pediatric osteoarticular infections. *Children* (Basel). 2024, 11: 1236.
13. Al-Rumaih MH, Al-Otaibi AF, Almukhlafi TS. Current Trends and Future Directions in the Diagnosis and Management of Pediatric Orthopedic Disorders. *Cureus*. 2026 Feb 3; 18(2): e102904.

Martínez-Sánchez, Lina M.¹ Osorio-Mazo, Sara I.³
 Jaramillo-Jaramillo, Laura I.² Hernández-Hernández, María P.³
 García-Ortega, Sebastián³ Castañeda-Palacio, Santiago³
 Soto-Manzano, Anggy V.³

Antibioticoterapia en pacientes con colecistitis aguda tratados con colecistectomía entre 2022 y 2023

Antibiotic therapy in patients with acute cholecystitis treated with cholecystectomy between 2022 and 2023

Fecha de aceptación: marzo 2026

Resumen

OBJETIVO. Establecer la duración y tipo de antibioticoterapia profiláctica y/o terapéutica en pacientes con colecistitis aguda con colecistectomía.

MATERIALES Y MÉTODOS. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que incluyó a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de colecistitis aguda que fueron sometidos a colecistectomía y recibieron antibioticoterapia profiláctica y/o terapéutica en un hospital de alta complejidad durante 2022 y 2023 en Medellín, Colombia. El análisis de la información se llevó a cabo a través del programa Jamovi; a las variables cuantitativas de distribución no normal se aplicaron medianas y rangos intercuartílicos; para las variables cuantitativas de distribución normal se usaron promedios y desviación estándar. Por otro lado, las variables cualitativas se analizaron a través de frecuencias relativas y absolutas expresadas en porcentajes y proporciones.

RESULTADOS. Se incluyeron 178 casos, predominó el sexo femenino con 57.8%, la mediana de edad fue de 54 años. La etiología principal fue la calculosa con 96%. Respecto de la gravedad, según las Guías de Tokyo 2018 el 56% tenía grado I. La antibioticoterapia fue profiláctica en 54% de los pacientes, y el grupo farmacológico principal fue el de las cefalosporinas en 71.3%, con una mediana de duración de cinco días y un rango intercuartílico de 6. La colecistectomía realizada con mayor frecuencia fue la laparoscópica en 86.5% de los casos.

CONCLUSIÓN. La mayoría de los pacientes recibieron un antibiótico con al menos una dosis, predominó el uso de cefalosporinas de primera generación, similar a lo reportado en la literatura.

Palabras clave: *colecistitis aguda, colecistectomía, antibióticos, litiasis.*

Abstract

OBJECTIVE. To determine the duration and type of prophylactic and/or therapeutic antibiotic therapy in patients with acute cholecystitis undergoing cholecystectomy.

MATERIALS AND METHODS. An observational, descriptive, and retrospective study was conducted, including patients over 18 years of age diagnosed with acute cholecystitis who underwent cholecystectomy and received prophylactic and/or therapeutic antibiotic therapy at a high-complexity hospital in Medellín, Colombia, during 2022 and 2023. Data analysis was performed using the Jamovi software. Medians and interquartile ranges were used for quantitative variables with a non-normal distribution; means and standard deviations were used for quantitative variables with a normal distribution. Qualitative variables were analyzed using relative and absolute frequencies expressed as percentages and proportions.

RESULTS. 178 cases were included, predominantly female (57.8%), with a median age of 54 years. The main etiology was calculous (96%). Regarding severity, according to the 2018 Tokyo Guidelines, 56% were classified as grade I. Antibiotic therapy was prophylactic in 54% of patients, with cephalosporins being the main pharmacological group (71.3%), a median duration of five days, and an interquartile range of 6. The most frequently performed cholecystectomy was laparoscopic (86.5%).

CONCLUSION. Most patients received at least one dose of antibiotics, with first-generation cephalosporins being the most common, similar to what has been reported in the literature.

Keywords: *acute cholecystitis, cholecystectomy, antibiotics, cholelithiasis.*

¹ Servicio de Hematología, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín

² Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Pablo Tobón Uribe

³ Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín

Correspondencia: Dra. Lina María Martínez Sánchez
 Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín
 Circular 1 núm. 70-01, Medellín, Colombia
 Dirección electrónica: linam.martinez@upb.edu.co

Introducción

La colecistitis aguda es una inflamación de la vesícula biliar, y es la segunda enfermedad aguda intraabdominal más frecuente; su diagnóstico oportuno puede evitar complicaciones graves en los pacientes.^{1,2}

Entre enero de 2018 y diciembre de 2022 en Colombia se registraron 343 254 casos de colecistitis aguda por cada 100 mil habitantes.³ Asimismo, se realizaron 92 964 colecistectomías en pacientes con colecistitis aguda (27.1%), aunque el total nacional ascendió a 278 386 procedimientos.³

La colecistitis aguda se puede clasificar en dos formas: calculosa y acalculosa, la primera corresponde a aproximadamente entre 90 y 95% de los casos y se asocia de manera directa con los cálculos biliares.² Se estima que en América Latina entre 5 y 15% de la población padece litiasis en la vesícula, donde países como Bolivia y Chile cuentan con los índices más altos de esta enfermedad.⁴ Ahora bien, la forma acalculosa es menos frecuente, se encuentra entre 5 y 10%, sin embargo, es más grave y suele desarrollarse en estados críticos como trauma, cirugía mayor o sepsis.^{2,5}

En cuanto a la clínica, los pacientes pueden presentar dolor abdominal en el hipocondrio derecho o en el epigastrio, en general de alta intensidad y duración prolongada (cuatro a seis horas), igualmente, este dolor puede irradiarse al hombro o a la espalda, y es posible que esté acompañado del signo de Murphy positivo, náuseas, fiebre y leucocitosis.^{2,6-7}

Como factores de riesgo implicados en la litiasis biliar y, consecuentemente, en la colelitiasis aguda se han identificado el embarazo, el uso de anticonceptivos orales (ACO), la pérdida de peso rápida, ciertos trastornos metabólicos como la diabetes mellitus, la obesidad, así como las dietas ricas en grasas y carbohidratos.^{2,8,4}

En cuanto al abordaje terapéutico, la colecistectomía constituye el tratamiento de elección (*gold standard*).⁹ Ésta consiste en una extracción quirúrgica de la vesícula biliar con el objetivo de mitigar casi por completo los episodios de cólico biliar.⁹ Este procedimiento puede complicarse con infecciones en el sitio operatorio, motivo por el cual se ha planteado el uso profiláctico de antibióticos,¹⁰ aunque en pacientes de bajo riesgo no se recomienda profilaxis, ya que podría aumentar el riesgo de infección (0-4% sin profilaxis versus 0-7% con ella).¹¹

El objetivo del presente estudio fue conocer la duración y el tipo de antibioticoterapia profiláctica y/o terapéutica en pacientes con colecistitis aguda a quienes se les realizó colecistectomía.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que incluyó a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de colecistitis aguda que fueron sometidos a colecistectomía y recibieron antibioticoterapia profiláctica y/o terapéutica en un hospital de alta complejidad durante 2022 y 2023 en Medellín, Colombia.

La fuente de información fue la historia clínica de los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Para la recolección de datos se diseñó un instrumento

digital que contenía todas las variables necesarias para el estudio y se ingresó en RedCap. Con la finalidad de establecer si el instrumento era pertinente para lograr cada uno de los objetivos, se llevó a cabo una prueba piloto antes de comenzar la recolección. La base de datos se descargó en Microsoft Excel, la cual se codificó y contó con validación de datos para evitar posibles sesgos.

El análisis de la información se realizó a través del programa Jamovi, a las variables cuantitativas de distribución no normal se aplicaron medianas y rangos intercuartílicos (RIC); para las variables cuantitativas de distribución normal se usaron promedios y desviación estándar (DE). Por otro lado, las variables cualitativas se analizaron por medio de frecuencias relativas y absolutas expresadas en porcentajes y proporciones.

De acuerdo con la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, este estudio se clasificó como una investigación sin riesgo, ya que la información se recolectó a partir de fuentes secundarias sin que se hiciera ninguna intervención o modificación de las variables de las personas que participaron en el estudio. Adicionalmente, este proyecto fue avalado por los comités de ética de las instituciones participantes.

Resultados

Se incluyeron 178 historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de colecistitis aguda que fueron sometidos a colecistectomía y recibieron antibioticoterapia profiláctica y/o terapéutica. Predominó el sexo femenino con 57.8% (103) y la mediana de edad al momento de la cirugía fue de 54 años con un rango RIC de 32.2 años (figura 1).

Figura 1.
Selección de los pacientes



Respecto de las variables sociodemográficas, 73% (130) de los pacientes pertenecían al régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud (sgss), éste hace referencia a aquellas personas que tienen capacidad de pago, trabajan y cotizan mensualmente a dicho sistema. Por otro lado, el 27% (58) restante pertenecía al régimen subsidiado, aquel que garantiza el acceso a los servicios de salud a las personas sin capacidad de pago. El 80.8% (144) provenía de la zona urbana y 47.1% (84) tenía un estado civil de casado.

En cuanto a los antecedentes patológicos de los pacientes, 36.5% (65) tenía hipertensión arterial, seguida de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 15.7% (28) (cuadro 1).

Cuadro 1.
Antecedentes patológicos

Antecedente*	% (n)
Hipertensión arterial	36.5 (65)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	15.7 (28)
Diabetes mellitus	13.5 (24)
Dislipidemia	11.8 (21)
Hipotiroidismo	10.1 (18)
Obesidad	8.4 (15)
Enfermedad renal crónica	7.9 (14)
Gastritis	7.3 (13)
Hiperplasia prostática benigna	5.0 (9)
Pancreatitis aguda	5.0 (9)

* No son excluyentes.

Cuadro 2.
Características clínicas e imagenológicas de los pacientes

Característica			% (n)
Tipo de colecistitis	Calculosa		96 (171)
	Acalculosa	Gangrenosa	1 (2)
		Aguda perforada	0.5 (1)
		Colesterolosis	0.5 (1)
		Colangitis esclerosante	0.5 (1)
	Estenosis biliar maligna		0.5 (1)
	Ecografía abdominal		87 (155)
	Tomografía abdominal		61 (109)
	Resonancia magnética abdominal		20 (36)
Imágenes diagnósticas*	Colangiorresonancia		19.1 (34)
	CPRE**		17.9 (32)
	Colangiografía		1.6 (3)
	Endosonografía biliopancreática		1.1 (2)

* No son excluyentes.

** Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

En relación con los signos y síntomas reportados con mayor frecuencia en la historia clínica, predominaron las náuseas con 68.5% (122), seguidas del signo de Murphy con 65.7% (117) y vómito en 51.1% (91).

En lo que se refiere a los resultados del hemoleucograma, todos los parámetros reportados en las historias clínicas tuvieron una media dentro de los rangos de normalidad. Las características clínicas e imagenológicas reportadas se muestran en el cuadro 2.

De acuerdo con los criterios diagnósticos de las Guías Tokio de 2018,¹² el 95% (169) de los pacientes tuvieron un diagnóstico definitivo de colecistitis aguda, y el porcentaje restante fue diagnóstico probable; y según la escala de gra-

vedad, 56% (100), 31% (55) y 13% (23) fueron clasificados como grados I, II y III, respectivamente. Según los criterios de la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) de 2019 para la predicción de coledocolitiasis, 57.3% (102) presentó riesgo bajo, 23.5% (42) riesgo intermedio y 19.1% (34) riesgo alto.

En relación con el tipo de antibioticoterapia suministrada a los pacientes, 54% (96) fue tratado con antibiótico de forma profiláctica y 19.6% (35) de manera terapéutica, mientras que 26.4% (47) recibió ambas.

Respecto del tipo de terapia antibiótica que recibieron los pacientes, las cefalosporinas fueron las más frecuentes con 71.3% (127). Entre las cefalosporinas que se utilizaron

se encontraban cefazolina con 96% (122), cefalexina con 2.3% (3), cefepime y ceftriaxona con 0.7% (1) cada una. Adicionalmente, en cuanto a las penicilinas usadas, se reportó 69% (38) de piperacilina/tazobactam, seguida de ampicilina/sulbactam con 30.9% (17).

El manejo antibiótico suministrado con mayor frecuencia, así como la duración en días, se puede observar en el cuadro 3.

En cuanto a la duración del tratamiento antimicrobiano, se encontró que la mediana de tiempo fue de cinco días con un RIC de 6. Adicionalmente, sólo en 17.4% (31) de los pacientes se identificó aislamiento microbiológico en la bilis, de los cuales 41.9% (13) correspondió a *Escherichia coli*, 12.9% (4) a *Klebsiella pneumoniae*, 6.4% (2) a *Enterobacter* spp., 6.4% (2) a *Enterococcus* spp. y el 32.2% (10) restante correspondió a microorganismos con frecuencia

igual a 3.2% (1), entre ellos *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Proteus mirabilis*, entre otros.

Acerca del drenaje de la vesícula biliar por colecistostomía, se le hizo a 12.3% (22) de los pacientes, y en relación con el tipo de colecistectomía realizada, 86.5% (154) se llevó a cabo por medio de un abordaje laparoscópico, 7.8% (14) por vía percutánea y 5.6% (10) fue abierta.

Respecto de las complicaciones presentadas luego de la colecistectomía, la sepsis fue la más frecuente con 33.3% (11/33). En el cuadro 4 se describen los demás resultados.

En relación con los desenlaces de la enfermedad, 90% (160) de los pacientes fueron dados de alta, 80% (142) tuvo resolución de la enfermedad, 4% (8) presentó discapacidad y 1.7% (3) falleció, esta última variable es la única excluyente.

Cuadro 3.
Antibiótico recibido según la escala de gravedad y duración

Gravedad*	Antibiótico	% (n)	Duración	Total
Grado I	Cefazolina	78 (78)	3 días RIC = 6	100
	Piperacilina/tazobactam	7 (7)		
	Ampicilina/sulbactam	3 (3)		
Grado II	Cefazolina	50.9 (28)	5 días RIC = 6	55
	Piperacilina/tazobactam	18.1 (10)		
	Ampicilina/sulbactam	7.2 (4)		
Grado III	Piperacilina/tazobactam	52.2 (12)	10 días RIC = 8	23
	Cefazolina + piperacilina/tazobactam	13.0 (3)		
	Ampicilina/sulbactam	8.6 (2)		

* Según escala de gravedad de las Guías Tokio 2018.

Cuadro 4.
Complicaciones de la intervención quirúrgica

Complicación*	% (n/N)
Sepsis	33.3 (11/33)
Infecciones	21.2 (7/33)
Hemorragias	15.2 (5/33)
Lesión de la vía biliar	9.1 (3/33)
Fuga de bilis	9.1 (3/33)
Hematomas	6.1 (2/33)
Lesión de órganos adyacentes	3 (1/33)
Reacción adversa a la anestesia	3 (1/33)

* No son excluyentes.

Discusión

La colecistitis aguda es una patología caracterizada por la inflamación de la vesícula biliar, generalmente secundaria a cálculos biliares. La colecistectomía constituye el tratamiento

quirúrgico de elección, y debido a que las complicaciones infecciosas son frecuentes, se recomienda el manejo con antibioticoterapia profiláctica y/o terapéutica.

En el estudio realizado por Chocán¹³ predominó el sexo femenino con 85.2%. Igualmente en la investigación de Ordóñez y colaboradores,¹⁴ con 75.8%, estos datos coinciden con lo evidenciado en nuestro estudio.

En esta investigación se identificó que los antecedentes personales predominantes fueron hipertensión arterial, seguida de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, datos que coinciden con lo que reporta el estudio de Estepa y colaboradores,¹⁵ donde se encontró que los antecedentes más frecuentes fueron hipertensión arterial en 27.2% y diabetes mellitus en 12.5 por ciento.

En la investigación del equipo de Estepa¹⁵ se describe que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron dolor abdominal con 82.2%, seguido de vómito y taquicardia con 51.3 y 40.5%, respectivamente, resultados similares a los de nuestro estudio.

En el trabajo de Ramos y colaboradores¹⁶ en relación con el signo de Murphy, éste se reportó en 61% de los pacientes; dato congruente con lo encontrado en la investigación que exponemos.

En nuestro estudio se utilizó la escala de gravedad de las Guías Tokio 2018, y encontramos una distribución de 56% correspondiente al grado I, 31% al grado II y 13% al grado III, mientras que en la investigación del equipo de Ramos¹⁶ se reportó grado I en 89.6%, grado II en 9.4% y ninguno en grado III. Asimismo, esta variable se analizó en el trabajo de Escartín y colaboradores,¹⁷ quienes reportaron una frecuencia de grados de 33.8%, 56.8% y 9.3% para los grados I, II y III, respectivamente.

En el trabajo de Ordóñez y sus colegas¹⁴ la bacteria aislada con mayor frecuencia en el árbol biliar fue *Escherichia coli* con 32.2%, mientras que en nuestro estudio fue de 7.3% para el mismo microorganismo.

Las Guías Tokio 2018¹⁸ para el manejo antimicrobiano de colecistitis aguda recomiendan el uso de antibióticos según el microorganismo y la gravedad de ésta. Para los grados I y II recomiendan una duración de hasta 24 horas posteriores a la colecistectomía, y para el grado III de cuatro a siete días, excepto si hay bacteriemia por cocos Gram positivos, cuya duración debe ser mínimo de dos semanas. En la presente investigación se encontró que para el grado I la duración tuvo una mediana de tres días (RIC = 6), para el grado II de cinco días (RIC = 6) y para el grado III de 10 días (RIC = 8).

Para la selección del antibiótico la guía recomienda cefalosporinas (cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona o cefotaxima + metronidazol) para los grados I y II, adicionalmente aconseja piperacilina/tazobactam para los grados II y III además de los ya mencionados.¹⁸ En este estudio se logró identificar que para los grados leve y moderado el antibiótico más frecuente fue la cefazolina, mientras que para el grado severo se prefirió el uso de piperacilina/tazobactam, datos que coinciden con lo recomendado en la literatura.

En nuestro estudio la terapia antibiótica principalmente utilizada fue profiláctica. A su vez, en su investigación Estepa y colaboradores¹⁵ informan que se administraron antibióticos en monoterapia o terapia combinada en todos los pacientes, independientemente de si eran sometidos o no a cirugía, el grupo antibiótico más utilizado fue el de las cefalosporinas, en especial la ceftriaxona con 45.3%, seguida de la cefazolina con 39.2% y el metronidazol con 19.8%, datos que difieren con lo encontrado en este estudio,

donde predominó la cefazolina con 68.5%, seguida de la piperacilina tazobactam con 19 por ciento.

Respecto del tipo de tratamiento empleado, en la investigación del equipo de Estepa¹⁵ predominó la colecistectomía convencional abierta en 92.6%, seguida de colecistectomía y colocación de sonda T de Kehr en 6% y colecistostomía en 1.3%, en contraste con nuestro estudio, donde la colecistectomía laparoscópica predominó en 86.5%, seguida de la percutánea en 7.9% y la colecistectomía abierta en 5.6 por ciento.

Acerca del manejo quirúrgico, en su estudio Tapia y colaboradores¹⁹ reportaron que 54.7% de los pacientes fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica, y a 45.3% se les hizo colecistectomía convencional, información que se asemeja a los datos obtenidos en nuestro trabajo.

En cuanto a las complicaciones posteriores al abordaje quirúrgico, en la presente investigación la sepsis fue la más frecuente con 33.3%, seguida de infecciones con 21.2% y hemorragias con 15.2%. Asimismo, en el estudio de Estepa y sus colegas¹⁵ el 51.8% presentó infección de la herida quirúrgica, 18.5% tuvo salida de la bilis por drenaje y 9.2% mostró colección en el lecho vascular, datos discordantes a lo evidenciado en este artículo.

En relación con la evolución y desenlaces, Estepa y colaboradores¹⁵ informaron que 76.7% presentó una evolución satisfactoria, 17.2% no satisfactoria y 6.1% falleció, en comparación con nuestra investigación, en la que 90% de los pacientes fueron dados de alta con resolución de la enfermedad, 4.4% presentó discapacidad y 1.7% murió.

La colecistitis aguda constituye una patología con gran importancia clínica debido a que sus posibles complicaciones pueden derivar en desenlaces fatales. Por lo anterior es fundamental el reconocimiento temprano de esta enfermedad para garantizar un abordaje adecuado y oportuno de los pacientes, medidas que influyen de manera directa en el pronóstico de los enfermos desde el punto de vista semiológico, imagenológico y de tratamiento. Asimismo, la colecistectomía se constituye como el estándar de oro para el manejo de los pacientes que presenten esta entidad clínica, es indispensable brindar el cubrimiento antibiótico tanto profiláctico como terapéutico de los patógenos potencialmente implicados en las complicaciones infecciosas.

Referencias

1. Ebratt-Rincón, A.L., Lacouture-Silgado, I. y Sánchez-Usa, S., "Colecistitis aguda en Colombia: un análisis desde la epidemiología", *Rev Colomb Cir*, 2025, 40: 255-265.
2. Saa-Lomas, H.F., Jaramillo-Chimbo, P.F., Sarduy-Pérez, G. y Vasco-Guevara, G.C., "Enfoque basado en la evidencia: diagnóstico y manejo de la colecistitis aguda", *Iberoam J Health Sci Res*, 2025, 5 (2): 793.
3. Otálora-Esteban, J.F., Hernández-Meza, J.S. y Rosselli, D., "Epidemiología de la colecistitis aguda en Colombia: un análisis de los registros oficiales del Ministerio de Salud", *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 2024, 39 (3): 267-273.
4. Cisneros-Domínguez, C.M., Sulemana, A.T., Romaguera-Barroso, D., Romero-García, L.I. y Rodríguez-Fernández, Z., "Caracterización de pacientes operados de urgencia por colecistitis aguda", *Medisan*, 2025, 29: e4955.
5. Fuks, D., Cossé, C. y Régimbeau, J.M., "Antibiotic therapy in acute calculous cholecystitis", *J Visc Surg*, 2013, 150 (1): 3-8.
6. Monestes, J. y Galindo, F., "Colecistitis aguda", *Cir Dig*, 2009, iv (441): 1-8.
7. Katabathina, V.S., Zafar, A.M. y Suri, R., "Clinical presentation, imaging, and management of acute cholecystitis", *Tech Vasc Interv Radiol*, 2015, 18 (4): 256-265.
8. Ansari, D., Tingstedt, B., Andersson, B. et al., "Diagnóstico y tratamiento de la colecistitis aguda: una perspectiva actualizada", *Scand J Gastroenterol*, 2019, 54 (4): 389-396.
9. Thangavelu, A., Rosenbaum, S. y Thangavelu, D., "Timing of cholecystectomy in acute cholecystitis", *J Emerg Med*, 2018, 54 (6): 892-897.
10. Sanabria, A., Domínguez, L.C., Valdivieso, E. y Gómez,

- G., "Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy", *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (12): CD005265.
11. Matsui, Y., Satoi, S., Kaibori, M., Toyokawa, H., Yanagimoto, H., Matsui, K. et al., "Antibiotic prophylaxis in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial", *plos One*, 2014, 9 (9): e106702.
 12. Yokoe, M., Hata, J., Takada, T., Strasberg, S.M., Asbún, H.J., Wakabayashi, G. et al., "Guías de Tokio 2018: criterios diagnósticos y clasificación de la gravedad de la colecistitis aguda (con videos)", *Rev Ciencias Hepatobil Pancreat*, 2017, 25 (1): 41-54.
 13. Chocán Guerrero, L.P., "Características clínico-epidemiológicas de pacientes con colecistitis aguda atendidos en Hospital de la Amistad Perú-Corea II-Santa Rosa, enero-diciembre 2018", tesis, Universidad Nacional de Piura, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Medicina Humana, Piura, 2019.
 14. Ordóñez Cumbe, J.C., Calle Crespo, A.P., Vázquez Verdugo, M.P., Vicuña Yumbla, A.M., Sarmiento Franco, V.A. et al., "Colecistitis aguda y sus complicaciones locales en pacientes del Hospital Vicente Corral Moscoso", *Arch Venez Farmacol Terapéut*, 2019, 38 (1): 18-23.
 15. Estepa-Pérez, J., Santana-Pedraza, T., Estepa-Ramos, J. y Feliú-Rosa, J., "Caracterización clínico quirúrgica de la colecistitis aguda en pacientes tratados en el Servicio de Cirugía General. Cienfuegos, 2017- 2019", *MediSur*, 2023, 21 (2): 400-411.
 16. Ramos, C., Mendoza López, J. y Ponce J., "Aplicación de la Guía de Tokio en colecistitis aguda litiasica", *Rev Med La Paz*, 2018, 21 (1): 19-25.
 17. Escartín, A., González, M., Muriel, P., Cuello, E., Pinillos, A., Santamaría, M., Salvador, H. y Olsina, J.-J., "Colecistitis aguda litiasica: aplicación de las Guías de Tokio en los criterios de gravedad", *Cir Cir*, 2021, 89 (1): 12-21.
 18. Okamoto, K., Suzuki, K., Takada, T., Strasberg, S.M., Asbun, H.J., Endo, I. et al., "Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis", *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25 (1): 55-72.
 19. Tapia Acosta, L.P., "Colecistitis aguda en el hospital nacional Ramiro Priale Priale en el periodo 2016", tesis, Universidad Peruana los Andes, Facultad de Medicina Humana, Huancayo, 2017.

Implementación institucional de un programa de optimización del uso de antimicrobianos en un hospital privado de alta especialidad en México: efectos en el consumo de antibióticos, adherencia clínica y seguridad

Hernández-Orsorio, Jessica J.² Lazo-Gómez, Rafael⁷
 Cortés-Martínez, Irma³ Fonseca Carrillo, Ignacio⁸
 García-Galicia, Uriel³ Hernández-Salcedo, Daniel R.⁹
 Rosas-Rangel, María del C.⁴ Monterrubio-Retana, Atzaron K.¹
 Solís-Gómez, Heriberto D.⁵ Ramírez-Crescencio, María A.²
 Gómez-Rodríguez, Giovanna Z.⁶

Institutional implementation of an antimicrobial stewardship program in a private high specialty hospital in Mexico: effects on antibiotic consumption, clinical adherence and safety

Fecha de aceptación: marzo 2026

Resumen

ANTECEDENTES. La resistencia antimicrobiana (RAM) es una amenaza para la salud pública. Los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) promueven el uso racional de antibióticos y la seguridad del paciente, sin embargo, la evidencia en hospitales privados latinoamericanos es limitada. En este estudio evaluamos el impacto del PROA en un hospital privado de tercer nivel en México, con énfasis en la adherencia, el consumo y los desenlaces clínicos.

MÉTODO. Se realizó un estudio cuasiexperimental de series temporales interrumpidas en el Hospital Ángeles Clínica Londres, en Ciudad de México, de enero a julio de 2025. Se incluyó a adultos hospitalizados con prescripción de antibióticos; las intervenciones abarcaron auditoría prospectiva con retroalimentación para la optimización de consumo, adecuación de duración y desescalamiento.

RESULTADOS. Se intervinieron 115 casos, con una edad de 57.9 ± 18.3 años. En promedio, la adherencia a las recomendaciones del PROA fue de 49.7% en enero, con tendencia hasta 70.6% en julio de 2025. El consumo de meropenem y vancomicina disminuyó 39 y 27%, respectivamente, mientras que piperacilina-tazobactam aumentó 12% durante el periodo. No aumentaron las infecciones asociadas con la atención, no se observaron incrementos en complicaciones ni en la mortalidad.

CONCLUSIONES. La implementación del PROA en un hospital privado mexicano mejoró la adherencia y optimizó el consumo de antimicrobianos, disminuyendo el uso de fármacos de amplio espectro y favoreciendo alternativas de menor presión selectiva. Los hallazgos respaldan su factibilidad y seguridad en entornos privados. Este modelo puede orientar la expansión de programas en instituciones de América Latina.

Palabras clave: resistencia antimicrobiana, PROA, stewardship, atención médica privada.

Abstract

BACKGROUND. Antimicrobial resistance is a major threat to public health. Antimicrobial stewardship programs (ASPs) promote the rational use of antibiotics and patient safety; however, evidence from private hospitals in Latin America remains limited. This study evaluated the impact of an ASP implemented in a tertiary-care private hospital in Mexico, focusing on adherence, antimicrobial consumption, and clinical outcomes.

METHODS. A quasi-experimental interrupted time series study was conducted at Hospital Ángeles Clínica Londres in Mexico City (January-July 2025). Adult inpatients with antibiotic prescriptions were included; the interventions comprised prospective audit with feedback aimed at optimizing antibiotic consumption, appropriate duration, and de-escalation.

RESULTS. A total of 115 cases were included, with a mean age of 57.9 ± 18.3 years. Adherence to ASP recommendations increased from 49.7% in January to 70.6% in July 2025. Meropenem and vancomycin consumption decreased by 39 and 27%, respectively, while piperacillin-tazobactam use increased by 12% during the study period. No rise in healthcare-associated infections, complications, or mortality was observed.

CONCLUSIONS. Implementation of an antimicrobial stewardship program in a Mexican private hospital improved adherence and optimized antimicrobial use, reducing broad-spectrum antibiotic consumption and promoting lower selective-pressure alternatives. These findings support the feasibility and safety of ASPs in private healthcare settings. This model may guide the expansion of stewardship initiatives across Latin American institutions.

Keywords: antimicrobial resistance, antimicrobial stewardship, ASP, private healthcare, hospital infection control.

¹ Jefatura de Infectología, Hospital Ángeles Clínica Londres

² Programa de Optimización de Antimicrobianos

³ Laboratorio de Microbiología

⁴ Coordinadora de Prevención y Control de Infecciones

⁵ Coordinación de Farmacovigilancia

⁶ Coordinación de Calidad

⁷ MedStat | Estadística Médica

⁸ Director de Servicios Médicos

⁹ Director Médico

Hospital Ángeles Clínica Londres

Correspondencia: Dr. Atzaron Keinn Monterrubio Retana
 Hospital Ángeles Clínica Londres, Durango núm. 50, Colonia Roma Norte, C.P. 06700, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México

Dirección electrónica: atzaron.monterrubio@saludangeles.mx

Introducción

La resistencia antimicrobiana (RAM) compromete la seguridad del paciente y la calidad de la atención médica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha señalado como prioridad, y estima que sin intervenciones efectivas podría ocasionar hasta 10 millones de muertes cada año para 2050.¹ En el ámbito hospitalario, la prescripción inadecuada favorece la selección de bacterias multirresistentes y aumenta el riesgo de infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS).^{2,3} Ante este panorama, los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) constituyen una estrategia integral que incluye restricción de antibióticos de amplio espectro, auditorías con retroalimentación, cambio oportuno de la vía intravenosa a la oral, guías clínicas basadas en evidencia y educación continua. Estas intervenciones se asocian con reducción del consumo de antibióticos, riesgo de infección por *Clostridioides difficile* y por RAM, mejorando la seguridad sin incremento de la mortalidad.⁴⁻⁷

En países de altos ingresos los resultados de la implementación de los PROA son consistentes en instituciones públicas y privadas.^{6,7} En América Latina, informes recientes muestran que estas intervenciones disminuyen el uso de carbapenémicos y glicopéptidos; no obstante, persisten brechas en la adherencia, la educación del personal y en la integración con los programas de prevención y control de infecciones.⁸⁻¹⁰ En México, desde 2018 la Estrategia Nacional contra la Resistencia a los Antimicrobianos (ENCRA) promueve la adopción de PROA,¹¹ aunque la evidencia proviene principalmente del sector público.¹²

El Hospital Ángeles Clínica Londres (HACL), centro privado de alta especialidad en la Ciudad de México, en 2022 implementó un PROA alineado con estándares internacionales (Accreditation Canada/Health Standards Organization). Este estudio, con un diseño de series temporales interrumpidas (2022-2025), evalúa su impacto en el consumo antibiótico, la adherencia a las guías y los desenlaces clínicos, y aporta evidencia para la toma de decisiones en contextos similares.

Metodología

Se realizó un estudio cuasiexperimental de series temporales interrumpidas (STI) en el HACL, que cuenta con 105 camas censables. Se obtuvo aprobación del Comité de Ética e Investigación del HACL (folio/fecha *en proceso*) y los procedimientos se condujeron de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la normativa mexicana aplicable (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, NOM-012-SSA3-2012, LFPDPPP y su Reglamento, NOM-004-SSA3-2012 y NOM-024-SSA3-2012). Sólo personal autorizado extrajo y analizó la información bajo acuerdos de confidencialidad; estuvo prohibida cualquier reidentificación.

En el HACL, el PROA se instauró en enero de 2022 como estrategia institucional de calidad y seguridad; sin embargo, su implementación y práctica inició en enero de 2025. El programa lo diseñó e implementó un equipo multidisciplinario que incluyó a especialistas en infectología y en microbiología, así como personal de farmacia, prevención y control de infecciones, de calidad y de las direcciones general y médica. Los componentes del programa son: 1) restricción

y autorización previa de antibióticos de amplio espectro mediante comunicación directa por medios electrónicos con los médicos tratantes; 2) auditoría prospectiva con retroalimentación a 48-72 horas; 3) elaboración y difusión de guías clínicas institucionales; y 4) actividades educativas periódicas. Se priorizó la reducción del uso de carbapenémicos y glicopéptidos con la optimización del empleo de piperacilina/tazobactam cuando cumplía con criterios compatibles con “*dosis dependiente*” (*dose-dependent* o SDD) con base en la definición de operación y puntos de corte de The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI).

La población estudiada incluyó a pacientes ≥ 18 años hospitalizados que recibieron antimicrobianos sistémicos durante el periodo de enero a junio de 2025. Se excluyó a pacientes ambulatorios, a aquéllos con profilaxis perioperatoria de dosis única y a quienes reingresaron dentro de los 30 días posteriores al egreso (para evitar doble conteo). La información analizada provino de farmacia, de los registros electrónicos de prescripción, del laboratorio de microbiología, del departamento de vigilancia epidemiológica y del censo hospitalario. El consumo de antibióticos se obtuvo de dispensaciones y prescripciones y se auditó mensualmente por número de piezas de cada antimicrobiano. La identificación y la susceptibilidad bacteriana se efectuaron mediante sistema automatizado VITEK® 2 COMPACT 2024 y, cuando estuvo disponible, MALDI-TOF MS VITEK® MS PRIME 2024 (ambos bioMérieux; Marcy-l'Etoile, Francia); la interpretación siguió los puntos de corte vigentes de The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI; Wayne, PA, Estados Unidos). Los medicamentos se registraron por nombre genérico y dosis; las piezas consumidas se definieron como el número de unidades farmacéuticas dispensadas.

El desenlace principal fue el consumo de antimicrobianos expresado como días de terapia por mil días-paciente y como piezas consumidas por mes. La STI se construyó con series mensuales de enero a diciembre de 2024 (preimplementación) y de enero a junio de 2025 (postimplementación). La adherencia a recomendaciones del PROA se definió como la proporción de indicaciones aceptadas y ejecutadas en ≤ 48 horas, la cual se analizó durante el periodo postimplementación. Las infecciones asociadas a la atención y a los dispositivos se clasificaron conforme a definiciones de la National Healthcare Safety Network (NHSN) y del Center for Disease Control (CDC) vigentes;¹³ la infección por *Clostridioides difficile* se definió por diarrea y por el resultado positivo en la prueba para toxina o en la prueba de amplificación de ácidos nucleicos.¹⁴ Además se registraron la duración de la terapia, la resistencia antimicrobiana, la estancia y la mortalidad hospitalaria durante el periodo postintervención.

El análisis estadístico y las gráficas se realizaron en RStudio (Posit© 2022) en MacOS (Sequoia v. 15.0; Apple Inc. 2025). Las variables cuantitativas se resumieron mediante medias y desviación estándar, mientras que las variables cualitativas se expresaron como conteos y proporciones. Se compararon los valores obtenidos entre los casos con y sin adherencia a las recomendaciones del PROA. Las medias se compararon a través de la prueba robusta *t* de Yuen-Welch, con 20% de recorte bilateral y dos mil *bootstrappings*. Las proporciones se analizaron mediante prueba exacta de Fisher sin corrección de continuidad.

Resultados

Durante el periodo postimplementación (enero a junio de 2025) se analizaron 115 casos intervenidos por el PROA, de los cuales 53 (46.1%) tuvieron adherencia a las recomendaciones del PROA, mientras que en 62 (53.9%) la respuesta fue insatisfactoria. La edad (media $\pm$ desviación estándar) de los pacientes fue de 57.9 $\pm$ 18.3 años y la mayoría fueron ingresados a través del Servicio de Urgencias (95.7%).

Cuadro 1.
Características clínicas y diagnósticas de los pacientes intervenidos por el PROA

Variable	
Edad (años), media $\pm$ DE	57.9 $\pm$ 18.3
Ingreso por urgencias, n (%)	110 (95.7)
Principales métodos diagnósticos, n (%)	
Urocultivo	29 (25.2)
Hemocultivo	24 (20.9)
Cultivo de líquido corporal	11 (9.6)
Otros	51 (44.3)
Biomarcadores, n (%)	
Proteína c reactiva positiva	71 (61.7)
Procalcitonina positiva	29 (25.2)
Principales aislamientos, n (%)	
<i>Escherichia coli</i> BLEE	18 (15.6)
<i>Escherichia coli</i> NO BLEE	10 (8.7)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (3.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (2.6)

BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido; DE: desviación estándar.

Cuadro 2.
Tipo de tratamiento inicial y clases antimicrobianas empleadas

Variable, n (%)	
Tipo de tratamiento	
Empírico	93 (80.9)
Profilaxis	15 (13.0)
Dirigido	7 (6.1)
Clases antimicrobianas iniciales	
Carbapenémicos	27 (23.5)
Cefalosporinas	26 (22.6)
Metronidazol	23 (20.0)
Fluoroquinolonas	10 (8.7)
Otros	29 (25.2)

Noventa y tres (80.9%) pacientes recibieron tratamiento empírico, seguido de profilaxis (15 casos, 13%) y manejo dirigido (siete casos, 6.1%). Entre las clases de antibióticos inicialmente utilizados destacan meropenem en 27 pacientes (23.5%), ceftriaxona en 26 (22.6%) y metronidazol en 23 (20%). El empleo de metronidazol se asoció con una mayor proporción de intervenciones insatisfactorias en 17 (27.4%) vs. 6 (11.3%); $p = 0.0369$). De manera similar, el uso de fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino; 17 en total, 14.8%) fue mayor en los casos no adherentes (11 [17.7%] vs. 6 [11.3%]; $p = 0.0265$).

Los métodos diagnósticos con resultados positivos más frecuentemente reportados fueron urocultivo en 29 casos (25.2%), hemocultivo en 24 casos (20.9%) y cultivos de líquido corporal en 11 casos (9.6%). La proporción de casos con urocultivo positivo fue mayor en los casos adherentes a las recomendaciones del PROA (20 [37.7%] vs. 9 [14.5%] casos; $p = 0.0052$). La proteína c reactiva fue positiva en 71 casos (61.7%), mientras que la procalcitonina fue positiva en 29 (25.2%). Entre los agentes aislados destacaron *Escherichia coli* productora de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) (15.6%) y *E. coli* (8.7%), además de *Enterococcus faecalis* y *Proteus mirabilis* (ambos con 3.5%).

Cuadro 3.
Intervenciones del PROA y desenlaces

Variable, n (%)	
Ajuste antibiótico	
No realizado	59 (51.3)
Basado en contexto clínico	33 (28.7)
Por dosis	9 (7.8)
Por aislamiento microbiológico	9 (7.8)
Canal de comunicación	
Carta institucional	104 (90.4)
Mensaje de texto	11 (9.6)
Interconsultas	
No solicitadas	58 (50.4)
Infectología	15 (13.0)
Medicina Interna	42 (36.6)
Complicaciones	
Infección por <i>Clostridioides difficile</i>	2 (1.7)

* En mayo de 2025 se registró una pérdida parcial de información; no obstante, se documentó la emisión de 31 cartas, de las cuales 16 fueron aceptadas.

En los casos intervenidos insatisfactoriamente, el motivo más frecuente fue omisión por el médico tratante (59/62 casos, 95.2%). En contraste, en los casos con adherencia a las recomendaciones del PROA, los cambios se realizaron con base en el contexto clínico en 32 casos (60.4%), seguido de modificaciones por dosis y por aislamiento microbiológico en nueve casos (17%) para ambos motivos. El canal de comunicación predominante fue la carta institucional avalada por los directivos médicos correspondientes (104 casos, 90.4%), mientras que el uso de mensajes de texto

fue escaso (11 casos, 9.6%). El uso de la carta institucional se asoció inicialmente con falta de adherencia a las recomendaciones del PROA (61 [98.4%] vs. 43 [81.1%]; $p = 0.0025$). En relación con las interconsultas, 50.4% (58 casos) no requirió valoración adicional; cuando se solicitó, se dirigió principalmente al Servicio de Infectología (15 casos, 13%). La solicitud de interconsulta fue mayor en los casos con adherencia al PROA (15 [28.3%] vs. 3 [4.8%]; $p < 0.0001$). Las especialidades con mayor número de intervenciones fueron medicina interna (19 casos, 16.5%), cirugía general (17, 14.8%), urología (11, 9.6%) e infectología (9, 7.8%). Las complicaciones asociadas fueron poco frecuentes: se reportaron dos casos de infección por *Clostridioides difficile* (1.7%).

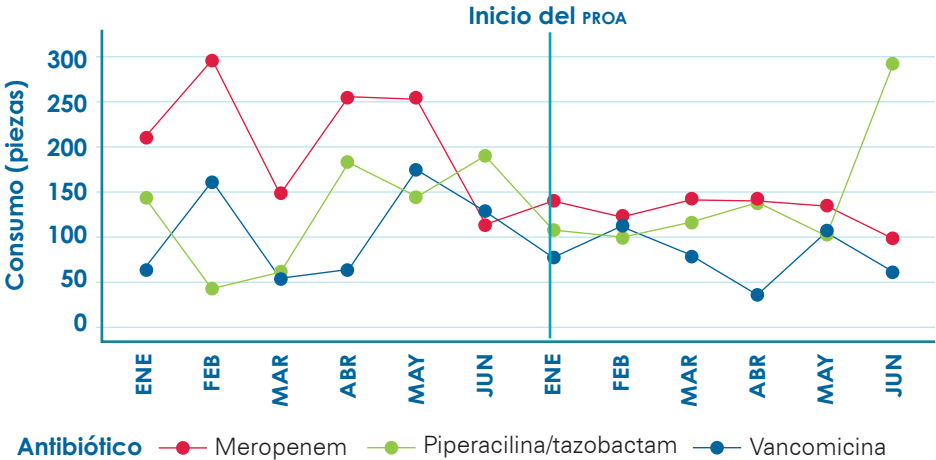
La ejecución del PROA mostró un impacto claro en el perfil de consumo de antibióticos cuando se comparó el periodo de enero a junio de 2025 con el mismo periodo de 2024 (figura 1). El consumo de meropenem se redujo 39%, pasó de 209-255 piezas mensuales en 2024 a 97-148 piezas en 2025. De forma similar, el consumo de vancomicina mostró un descenso sostenido, con mínimos de 35 piezas/mes durante 2025 frente a picos previos de hasta 174 piezas/mes en 2024. En contraste, el uso de piperacilina-tazobac-

tam aumentó progresivamente, alcanzó 296 piezas en junio de 2025, lo que refleja un cambio racional hacia antibióticos de menor riesgo para inducir multirresistencia.

Cuadro 4.
Adherencia a las recomendaciones del PROA durante 2025

Mes	Cartas emitidas	Respuestas satisfactorias	Adherencia (%)
Enero	19	9	47.4
Febrero	15	6	40
Marzo	20	8	40
Abril	22	11	50
Mayo*	31	16	51.6
Junio	19	10	52.6
Julio	17	12	70.6
Total	163	81	49.7

Figura 1.
Consumo mensual durante los primeros semestres de 2024 y 2025 en el HACI



	2024						2025					
Meropenem	209	297	148	255	253	114	140	122	141	140	134	97
Vancomicina	64	161	55	63	174	128	77	111	80	35	105	60
Piperacilina/tazobactam	145	42	61	182	144	189	107	100	116	138	101	296

Discusión

La implementación del PROA en el HACI durante 2025 demostró un efecto positivo en la práctica clínica y en el perfil de consumo antimicrobiano, a pesar de las dificultades propias de la introducción de los programas de optimización de uso de antimicrobianos en instituciones privadas en América Latina.

Los hallazgos diagnósticos evidenciaron que las infecciones urinarias y las bacteriemias constituyen los principales

escenarios de intervención, lo cual coincide con la epidemiología nacional e internacional en hospitales de alta especialidad.¹⁵ El aislamiento de *Escherichia coli* productora de BLEE (15.6%) refleja la presión selectiva generada históricamente por el uso extensivo de antibióticos β -lactámicos. Sin embargo, aun ante la detección de BLEE, resulta fundamental subrayar la importancia del uso racional y del ahorro de carbapenémicos, los cuales deben reservarse únicamente cuando exista justificación clínica y fenotípica, con base en

los puntos de corte de dosis dependiente establecidos por el CLSI. En este contexto, la implementación de esquemas alternativos como piperacilina-tazobactam o cefalosporinas de última generación cobra relevancia especial, en concordancia con las recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS),¹⁶ orientadas a preservar la eficacia de los carbapenémicos y reducir la presión selectiva sobre estos agentes de último recurso.

Por su parte, el análisis de la prescripción inicial mostró un predominio del tratamiento empírico (80.9%), lo cual es esperable en escenarios de urgencias y sepsis, pero que representa un reto para la adherencia a las guías institucionales. La asociación de fluoroquinolonas y metronidazol con desenlaces insatisfactorios es consistente con reportes internacionales que vinculan estas clases con mayor fracaso terapéutico y riesgo de resistencia.¹⁷

La tasa de aceptación acumulada de las recomendaciones del PROA fue de 49.7%, por debajo de la meta institucional del 60%. No obstante, se evidenció una tendencia ascendente significativa, que alcanzó 70.6% en julio de 2025, lo que supera los estándares internacionales (60 a 80%) reportados en programas consolidados.^{4,5} Este incremento refleja la progresiva integración del PROA en la práctica médica y el efecto de estrategias de comunicación sostenidas (cartas institucionales, retroalimentación directa e interconsultas). La adherencia subóptima en los primeros meses resalta la necesidad de reforzar la sensibilización continua y los sistemas electrónicos de apoyo a la prescripción.

El hallazgo más relevante fue la reducción sostenida del consumo de carbapenémicos (meropenem en 39%) y glucopéptidos (vancomicina en 27%), junto con un aumento en el uso de piperacilina-tazobactam (en 12%), lo que refleja un cambio hacia esquemas de menor presión selectiva para multirresistencia. Este resultado es congruente con experiencias internacionales, donde la introducción del PROA ha permitido disminuir la dependencia de carbapenémicos y preservar su efectividad.^{6,7} En la región, estudios en Brasil y Colombia han reportado resultados similares, aunque con desafíos de continuidad en el tiempo.^{8,10} Asimismo, el PROA no se relacionó con un aumento de complicaciones clínicas ni con un efecto negativo en la mortalidad o en la estancia hospitalaria. La baja frecuencia de infecciones por *Clostridioides difficile* y diarrea intrahospitalaria confirma que las intervenciones favorecieron la seguridad del

paciente. En contraste, instituciones sin estos programas reportan incidencias de ocho a diez casos por cada diez mil estancias en Estados Unidos,¹³ 2.3-6.6/10 mil días-cama en Europa,¹⁴ y hasta siete a nueve por diez mil días-cama en hospitales de Brasil y Argentina.^{18,19} En México, estudios previos describen tres a cinco casos por diez mil egresos con brotes asociados al uso indiscriminado de carbapenémicos y fluoroquinolonas.²⁰ Estos hallazgos refuerzan que la optimización antimicrobiana contribuye a reducir este tipo de complicaciones.

Entre las limitaciones se encuentra la pérdida parcial de datos en mayo 2025, sin embargo, fue posible documentar la emisión de 31 cartas de intervención con una tasa de aceptación de 51.6%, lo que asegura la continuidad de la actividad del PROA. Asimismo, el análisis se restringe al primer semestre, por lo que será necesario confirmar estas tendencias en un periodo más prolongado. Por su parte, el uso de piezas consumidas puede sobre o subestimar la administración real de los antibióticos estudiados, aunque se realizaron las medidas necesarias para mitigar esta limitación.

Este estudio aporta evidencia inédita en México sobre la implementación de un PROA en el sector privado bajo estándares internacionales de acreditación, y muestran que es posible lograr una reducción significativa en el uso de antibióticos de amplio espectro, mejorar la adherencia médica y mantener la seguridad clínica, incluso en un contexto donde tradicionalmente los datos han sido escasos.

La implementación del PROA en un hospital privado de especialidades en México demostró que es factible, segura y efectiva, logrando una reducción significativa en el consumo de carbapenémicos y glucopéptidos, un incremento racional en el uso de piperacilina-tazobactam y una tendencia ascendente en la adherencia de los médicos tratantes a las recomendaciones del programa, con picos superiores a 70%. Estos resultados evidencian que la optimización del uso de antimicrobianos puede integrarse exitosamente en instituciones privadas bajo estándares internacionales, contribuyendo al control de la resistencia antimicrobiana y a la mejora en la calidad de la atención.

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

Financiamiento: ninguno.

Referencias

1. O'Neill, J., Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on antimicrobial resistance, Londres, *HM Government-Wellcome Trust*, 2016.
2. World Health Organization, Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, Ginebra, *WHO*, 2015.
3. Cassini, A., Högberg, L.D., Plachouras, D. et al., "Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis", *Lancet Infect Dis*, 2019, 19 (1): 56-66.
4. Dellit, T.H., Owens, R.C., McGowan, J.E. et al., "Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship", *Clin Infect Dis*, 2007, 44 (2): 159-177.
5. Barlam, T.F., Cosgrove, S.E., Abbo, L.M. et al., "Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America", *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (10): e51-77.
6. Karanika, S., Paudel, S., Grigoras, C., Kalbasi, A. y Mylonakis, E., "Systematic review and meta-analysis of

- clinical and economic outcomes from antimicrobial stewardship programs", *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60 (8): 4840-4852.
7. Davey, P., Marwick, C.A., Scott, C.L. et al., "Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients", *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2: CD003543.
 8. Moura, M.L., Boszczowski, I., Mortari, N., Barroso Barbosa, M. y Lobo, R.D., "The impact of an antimicrobial stewardship programme in a tertiary hospital in Brazil: a 4-year study", *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66 (9): 2065-2071.
 9. Rodríguez-Baño, J., Rossolini, G.M., Schultsz, C. et al., "Key considerations on the potential impacts of implementing antibiotic stewardship programs in Latin America", *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26 (9): 1184-1192.
 10. Ocampo, A.M., Vanegas, J.M., López, L. et al., "Evaluation of an antimicrobial stewardship program in a Colombian hospital: impact on antibiotic use and resistance", *Am J Infect Control*, 2017, 45 (2): 169-173.
 11. Secretaría de Salud, Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos (ENCRA), México, Secretaría de Salud, 2018.
 12. Cornejo-Juárez, P., Cevallos, M.A., Castro-Jaimes, S. et al., "High mortality in an outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican tertiary care center", *Arch Med Res*, 2018, 49 (5): 418-426.
 13. Centers for Disease Control and Prevention, Antibiotic resistance threats in the United States, 2019, Atlanta, CDC, 2020.
 14. Czepiel, J., Drózd, M., Pituch, H. et al., "Clostridium difficile infection: review", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38 (7): 1211-1221.
 15. Ruiz-Garbajosa, P. et al., "Epidemiology and clinical impact of bloodstream and urinary tract infections in Latin America: a multicenter perspective", *J Glob Antimicrob Resist*, 2023, 32: 120-128.
 16. 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 AmpC, ESBL, and carbapenemase-producing Enterobacterales", *Clin Infect Dis*, 2021, 72 (7): 1109-1116.
 17. Rodríguez-Baño, J., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Machuca, I. y Pascual, A., "Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: current status and future options", *Drugs*, 2021, 81 (13): 1427-1468.
 18. Legaria, M.C., Redondo, M.C., Bianchini, H. et al., "Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Latin American hospitals: results from the Latin American *Clostridium difficile* Surveillance Study (LACSS)", *Int J Infect Dis*, 2018, 73: 91-97.
 19. Oliveira Junior, C.A., Silva, R.O., Ferreira, E.O. et al., "Healthcare-associated *Clostridioides difficile* infection in Brazil: incidence and clinical outcomes", *Braz J Infect Dis*, 2020, 24 (2): 93-99.
 20. Camacho-Ortiz, A., López-Barrera, D., Hernández-García, R. et al., "Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a tertiary-care hospital in Mexico", *J Infect Dev Ctries*, 2017, 11 (8): 610-616.

Valtierra-Diosdado, Ángela Cecilia¹
 Reyes-Berlanga, Mónica Lucía²
 Dávalos-Pérez, Adriana³
 Osorio-Guzmán, Mónica Jazmín⁴

Prevalencia de bacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de segundo nivel en Guanajuato, México

Prevalence of carbapenemase-producing bacteria in a secondary level hospital in Guanajuato, Mexico

Fecha de aceptación: febrero 2026

Resumen

ANTECEDENTES. Uno de los mecanismos de resistencia bacteriana más relevantes es la producción de carbapenemasas, enzimas capaces de inactivar los carbapenémicos. Su presencia en hospitales se asocia con mayor mortalidad, estancias prolongadas y altos costos de atención.

OBJETIVO. Describir la prevalencia de bacterias productoras de carbapenemasas en muestras microbiológicas en un hospital de segundo nivel en el estado de Guanajuato entre enero de 2023 y diciembre de 2024.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el que se analizaron bitácoras y registros del laboratorio de microbiología. Los aislamientos resistentes a ertapenem, imipenem y meropenem se evaluaron mediante la prueba de inhibición de carbapenémicos (mCIM) y se confirmaron con la prueba rápida de detección NG-Test® CARBA 5 para identificar el tipo de carbapenemasas.

RESULTADOS. En 2023 se estudiaron 2 611 muestras microbiológicas con aislamiento bacteriano (positivas), de las cuales la prevalencia de bacterias productoras de carbapenemasas (BPC) fue de 1.57%; en 2024 se estudiaron 3 048 muestras microbiológicas positivas, con una prevalencia de BPC de 1.93%. En el año 2023 las bacterias resistentes a carbapenémicos más frecuentes fueron las Enterobacterales, y en el año 2024 fue *Acinetobacter baumannii*. Las principales muestras positivas provinieron de aspirados bronquiales y hemocultivos. El servicio que tuvo mayor porcentaje de Enterobacterales productoras de carbapenemasas (EPC) en 2023 y 2024 fue medicina interna. En 2024 las EPC que se aislaron con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella oxytoca*, y la enzima que predominó fue metalo-β-lactamasas de clase B tipo NDM con 49.21 por ciento.

CONCLUSIÓN. Este estudio mostró el incremento de la prevalencia de BPC, este aumento representa un problema serio, con el riesgo de propagación bacteriana dentro del hospital. Estos resultados ofrecen información útil para mejorar las estrategias de prevención y tratamiento, ayudando a proteger la eficacia de los antibióticos y a reducir complicaciones en los pacientes hospitalizados, evitar la diseminación de este tipo de bacterias y conocer nuestra epidemiología hospitalaria.

Palabras clave: resistencia a los antibióticos, Enterobacterales, carbapenemasas, IAAS, carbapenémicos.

Abstract

BACKGROUND. Among the most relevant bacterial resistance mechanisms is the production of carbapenemases, enzymes capable of inactivating carbapenems. Their presence in hospitals is associated with higher mortality, prolonged hospital stays, and high healthcare costs.

OBJECTIVE. To describe the prevalence of carbapenemase-producing bacteria in microbiological samples from a secondary-level hospital in the state of Guanajuato between January 2023 and December 2024.

MATERIALS AND METHODS. A descriptive cross-sectional study was conducted, analyzing logs and records from the microbiology laboratory. Isolates resistant to ertapenem, imipenem, and meropenem were evaluated using the carbapenem inhibition assay (m-MIC) and confirmed with the NG-Test® CARBA 5 rapid detection test to identify the type of carbapenemase.

RESULTS. In 2023, 2 611 microbiological samples with bacterial isolation (positive) were studied, of which the prevalence of carbapenemase-producing bacteria (CPB) was 1.57%. In 2024, 3 048 positive microbiological samples were studied, with a CPB prevalence of 1.93%. In 2023, the most frequent carbapenem-resistant bacteria were Enterobacterales, and in 2024, it was *Acinetobacter baumannii*. The main positive samples came from bronchial aspirates and blood cultures. The service with the highest percentage of carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE) in both 2023 and 2024 was internal medicine. In 2024, the most frequently isolated community-acquired bacteria (CABS) were *Escherichia coli* and *Klebsiella oxytoca*, and the predominant enzyme was NDM-type class B metallo-β-lactamases, with a percentage of 49.21%.

CONCLUSION. This study showed an increase in the prevalence of CABS. This increase represents a serious problem, with the risk of bacterial spread within the hospital. These results offer useful information for improving prevention and treatment strategies, helping to protect the effectiveness of antibiotics and reduce complications in hospitalized patients, prevent the dissemination of these types of bacteria, and understand our hospital epidemiology.

Keywords: antibiotic resistance, Enterobacteria, carbapenemases, HAIs, carbapenems.

¹ Servicio de Microbiología, Hospital General León, León, Guanajuato
² Instituto Mexicano del Seguro Social Delegación Guanajuato, Universidad de Guanajuato sede San Carlos, León, Guanajuato
³ Coordinación de Docencia, Universidad de Guanajuato sede San Carlos, León, Guanajuato
⁴ Infectología Pediátrica, Hospital General León, León, Guanajuato

Correspondencia: Dra. Mónica Lucía Reyes Berlanga
 Universidad de Guanajuato, Sede San Carlos, Blvd. Puente Milenio núm. 1001, Fracción del Predio San Carlos, C.P. 37670, León, Guanajuato, México
 Dirección electrónica: reyesberlanga@yahoo.com.mx

Introducción

Los carbapenémicos son antibióticos betalactámicos cuya indicación es el tratamiento de infecciones severas causadas por bacterias gram negativas multirresistentes en espacios hospitalarios. El incremento inadecuado del uso de estos antibióticos crea una presión selectiva en las bacterias (incluyendo la producción de carbapenemasas), esto ocasiona que los antibióticos tengan una utilidad baja. Entre los factores que contribuyen a la resistencia a carbapenémicos están la sobreproducción de betalactamasas de espectro extendido (ESBL) o betalactamasas AmpC beta, combinadas con pérdida de porinas. En un esfuerzo por promover la investigación y el desarrollo de medicamentos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha identificado y clasificado los patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos en tres grupos. El primer y segundo grupos (patógenos críticos y de alta prioridad, respectivamente) incluyen: *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistentes a carbapenémicos y productoras de betalactamasas de espectro extendido (ESBL), *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.¹

Los microorganismos más comúnmente encontrados con resistencia a múltiples antimicrobianos son los Enterobacterales resistentes a carbapenémicos (ERC) y los Enterobacterales productores de carbapenemasas (EPC), en particular *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.² A nivel mundial, las infecciones causadas por Enterobacterales tienen un papel importante tanto en la morbilidad como en la mortalidad. Un estudio reciente sobre mortalidad informó que las infecciones del torrente sanguíneo causadas por bacilos gram negativos extremadamente resistentes a medicamentos (XDR) son un factor predictor de muerte.³

El Foro Económico Mundial considera la resistencia a los antibióticos una amenaza real para el desarrollo de la economía en los próximos años; un estudio publicado por el Banco Mundial en marzo de 2017 estimó que podría representar un lastre en el producto interior bruto (PIB) global de 1.1 a 3.8 puntos porcentuales hasta 2050, lo que podría sumir en la pobreza extrema hasta a 24 millones de personas, lo cual tendría un impacto económico global.⁴

Un mecanismo clave de la resistencia a los carbapenémicos es la hidrólisis de los carbapenémicos por las enzimas carbapenemasas, que se codifican sobre todo en plásmidos y son altamente transmisibles. El sistema de clasificación de Ambler categoriza las enzimas β -lactamasas en cuatro grupos (A, B, C, D) según su dominio catalítico central y la preferencia de sustrato.⁵

Las clases A, B y D incluyen carbapenemasas, mientras que las enzimas de clase C hidrolizan principalmente cefalosporinas. Las enzimas de las clases A, C y D tienen serina en el sitio catalítico activo, mientras que las enzimas de clase B son metalo- β -lactamasas (MLB) con zinc en el sitio activo.⁶ La clase C incluye enzimas β -lactamasas AmpC que no son carbapenemasas *per se*, ya que su actividad hidrolítica contra carbapenémicos es muy débil, o inexistente.⁷ La expresión reducida y/o mutaciones de las porinas y la presencia de carbapenemasas promueven la supervivencia de Enterobacterales bajo tratamientos con carbapenémicos.

Se requiere el desarrollo de métodos precisos para

la detección de la resistencia a los antimicrobianos no sólo para la terapia, sino también para monitorear la propagación de bacterias resistentes o genes de resistencia en todo el hospital y la comunidad.⁸ La capacidad de los laboratorios de microbiología clínica para detectar de manera confiable Enterobacterales productoras de carbapenemasas resistentes a carbapenémicos (RC-EPC) es un elemento importante del esfuerzo para prevenir y contener la propagación de estos patógenos y una parte integral de la gestión antimicrobiana. Recientemente se describió un método fenotípico nuevo, sencillo, económico y específico para detectar la producción de carbapenemasas, el método de inactivación de carbapenémicos (mCIM).⁹ Actualmente cada método lo recomienda el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para la identificación de RC-EPC, pero tiene sus limitaciones. El método mCIM demostró una sensibilidad de más de 99% y una especificidad mayor de 99% para la detección de carbapenemasas de tipos KPC, NDM, VIM, IMP, IMI, SPM, SME y OXA entre los aislamientos de Enterobacterales investigados por el CLSI; para *Pseudomonas aeruginosa* este método demostró una sensibilidad de más de 97% y una especificidad de 100% para detectar carbapenemasas de tipos KPC, NDM, VIM, IMP, IMI, SPM y OXA. Las investigaciones de mCIM para *Acinetobacter* spp. mostraron una especificidad y reproducibilidad deficientes entre laboratorios, y el CLSI no avala la realización de mCIM con *Acinetobacter* spp.¹⁰

Tanto el CLSI como el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) cada año definen los puntos de corte de susceptibilidad a los carbapenémicos disponibles en el mercado.¹¹ Cuando una cepa no es susceptible a los carbapenémicos y se desconoce el mecanismo de resistencia, se debe confirmar la producción de carbapenemasas o la presencia de otros mecanismos por medio de ensayos bioquímicos o pruebas basadas en genes (biología molecular).¹² En el caso de hospitales de segundo nivel donde no se tienen técnicas de biología molecular, la opción de métodos fenotípicos como la prueba rápida NG-Test® CARBA 5 permite detectar carbapenemasas en Enterobacterales; para *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos no es posible identificar enzimas productoras por medio de esta prueba rápida,¹³ lo que limita la caracterización inmediata y retrasa la selección terapéutica dirigida.

En este estudio se analizó la prevalencia de bacterias productoras de carbapenemasas en muestras microbiológicas en un hospital de segundo nivel en el estado de Guayaquil.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, los datos se recolectaron mediante dos procesos: el primero fue la recopilación de los datos de las bitácoras del laboratorio de microbiología; cada bitácora está especificada por tipo de muestra microbiológica, se usó el software BD EpiCenter™ Multi-User, en el que se encontró la información de sensibilidad y resistencia de la bacteria identificada, y como complemento, con el software WinLab con la información del paciente y el resultado final del aislamiento bacteriológico de la muestras microbiológicas se recopiló la información en el formato de recolección de muestras.

En el segundo proceso se hizo el procedimiento en las muestras clínicas microbiológicas de acuerdo con la guía rápida de sembrado de muestras clínicas del laboratorio del hospital de segundo nivel. Las identificaciones y antibiograma de los cultivos microbiológicos se realizaron con el sistema BD Phoenix™, que ofrece resultados de pruebas de identificación y sensibilidad precisos y rápidos. Si un aislado microbiológico es resistente a uno de los tres carbapenémicos (ertapenem, imipenem o meropenem), se sospechó de una bacteria productora de carbapenemasas y se realizó la prueba mcIM como lo describe el CLSI M100.¹³

Se hizo el tamizaje fenotípico la prueba rápida y múltiple NG-Test® CARBA 5 (tiempo de espera 15 minutos) para detectar carbapenemasas de tipos KPC, OXA-48, VIM, IMP o NDM. Se recopilaban todos los datos de los aislados microbiológicos productores de carbapenemasas de aspirado traqueal, líquidos estériles, orina, sangre y secreciones. Se construyó la base de datos. Se realizó el análisis estadístico descriptivo de los datos en medio electrónico en el programa Excel. Los datos se presentan por medio de

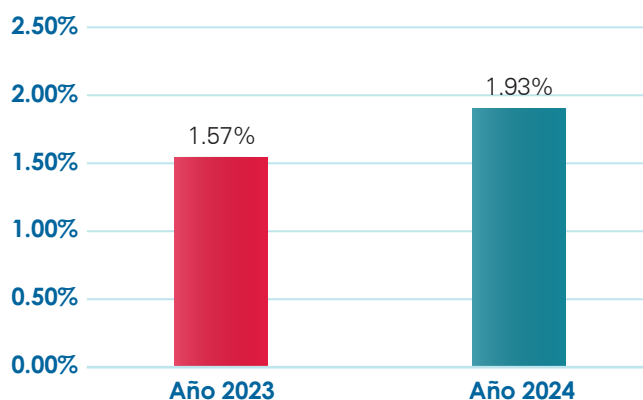
distribución de frecuencias, medidas de tendencia central, medidas de dispersión para las variables cuantitativas, así como frecuencias y porcentajes para las cualitativas. Se construyeron cuadros y gráficas.

Resultados

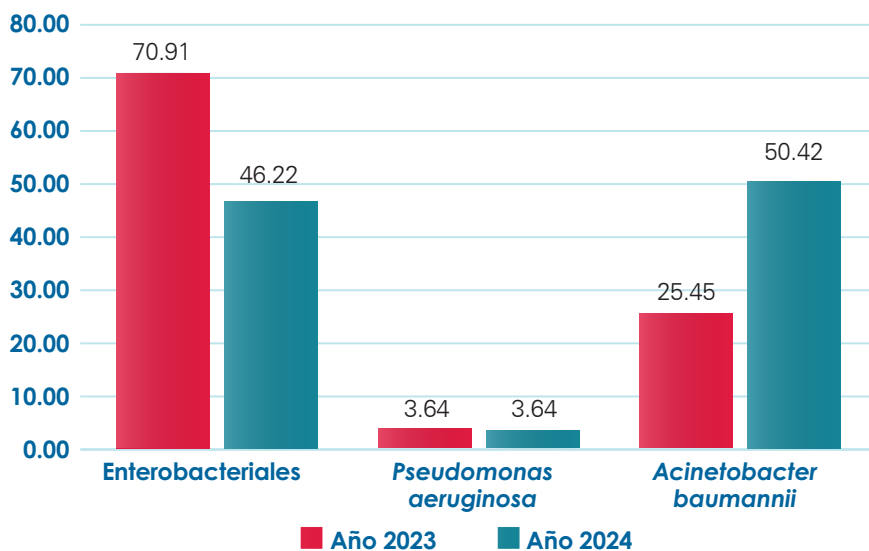
En 2023 se analizaron 2 611 muestras biológicas con aislamiento bacteriano, de las cuales 41 fueron productoras de carbapenemasas, lo que correspondió a una prevalencia de 1.57%. En 2024 se procesaron 3 048 muestras en las que se identificaron 59 aislamientos productores de carbapenemasas, con una prevalencia de 1.93% (gráfica 1).

En 2023 las bacterias productoras de carbapenemasas más frecuentemente aisladas fueron las Enterobacterales, con 70.91%. En 2024 el microorganismo predominante fue *Acinetobacter baumannii*, con 50.42% de los aislamientos (gráfica 2).

Gráfica 1.
Prevalencia de bacterias productoras de carbapenemasas en un hospital de segundo nivel en los años 2023 y 2024



Gráfica 2.
Porcentaje de bacterias productoras de carbapenemasas en los años 2023 y 2024

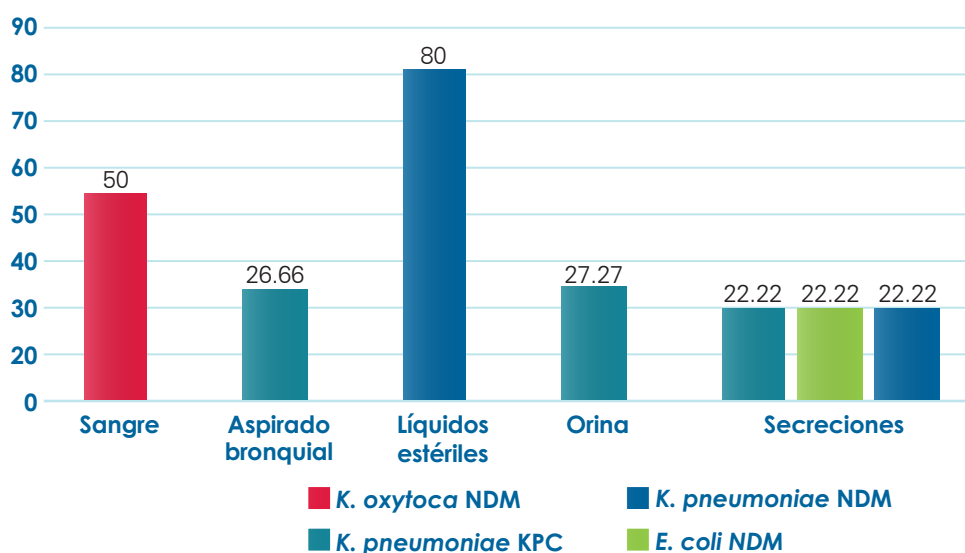


En 2024 los aislamientos de EPC mostraron una distribución variable según el tipo de muestra. En sangre predominó *Klebsiella oxytoca* clase B tipo NDM (50%); en aspirados bronquiales destacó *Klebsiella pneumoniae* clase A tipo KPC (26.66%); y en líquidos estériles, *Escherichia coli* clase B tipo NDM presentó la mayor frecuencia (80%). En muestras de orina el aislamiento más común fue *Klebsiella pneumoniae* clase A tipo KPC (27.27%). En secreciones se identificaron

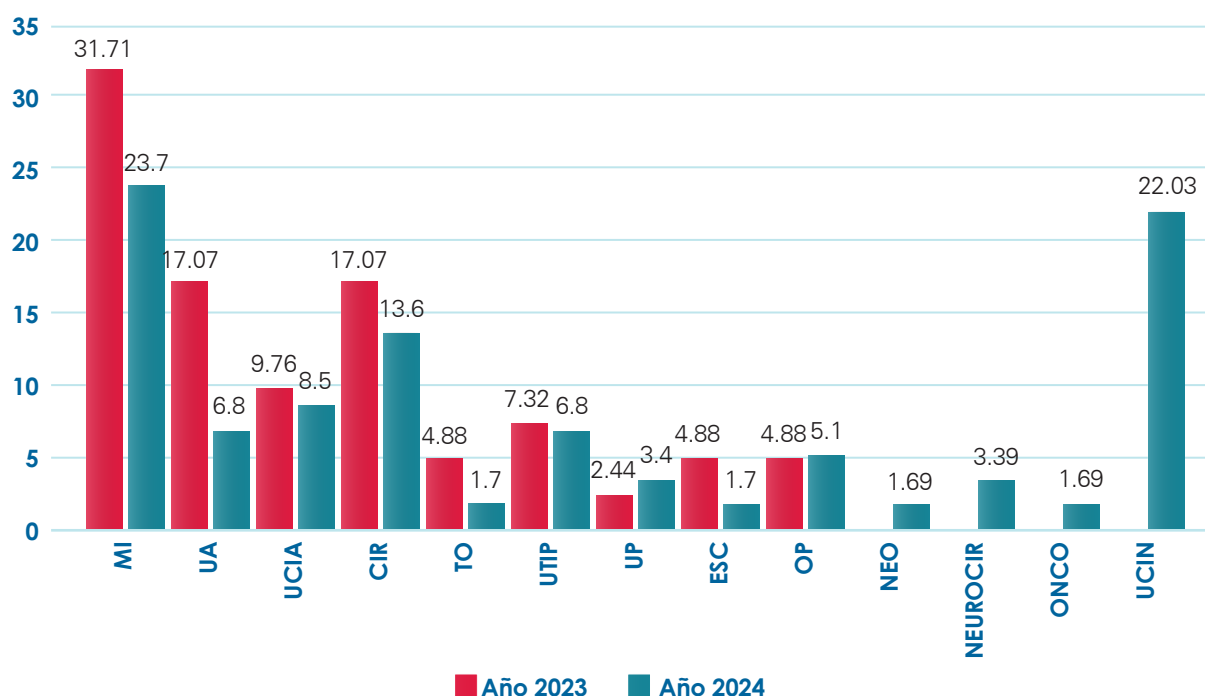
tres aislamientos con la misma proporción (22.22% cada uno): *Klebsiella pneumoniae* clase A tipo KPC, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* clase B tipo NDM (gráfica 3).

En 2023 el servicio con mayor número de bacterias productoras de carbapenemasas fue Medicina Interna (MI), con 31.71%. En 2024, Medicina Interna nuevamente ocupó el primer lugar con 23.7%, seguido de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) con 22.03% (gráfica 4).

Gráfica 3.
Distribución de EPC por tipo de carbapenemasa y por tipo de muestra microbiológica en 2024



Gráfica 4.
Porcentaje de bacterias productoras de carbapenemasas por servicio en los años 2023 y 2024



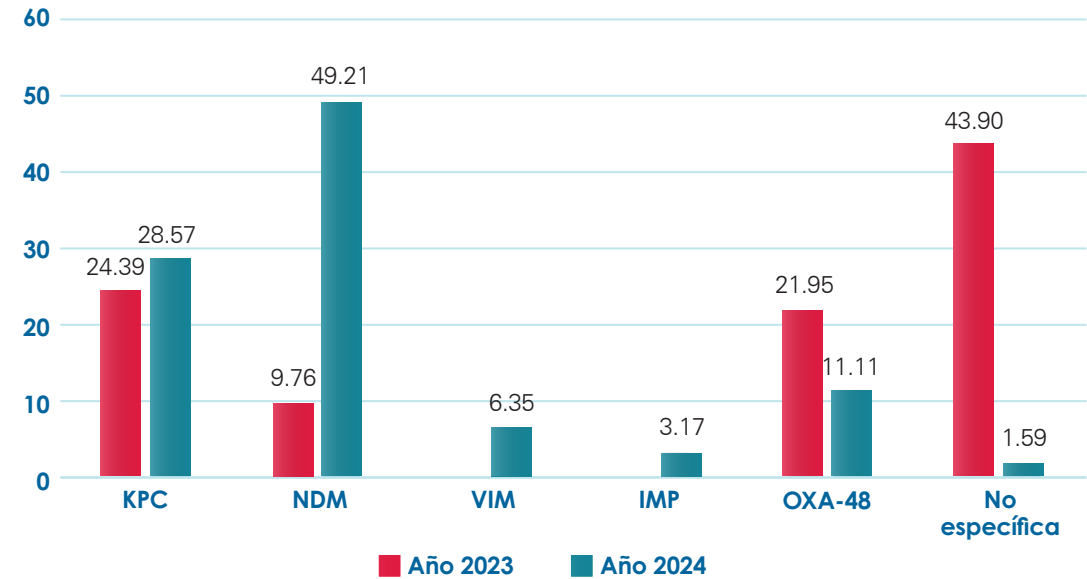
MI: medicina interna; UA: urgencias adultos; UCIA: unidad de cuidados intensivos adultos; CIR: cirugía; TO: traumatología y ortopedia; UTIP: unidad de terapia intensiva pediátrica; UP: urgencias pediatría; NEO: neonatología; NEUROCIR: neurocirugía; ONCO: oncología; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

En 2023, en 43.9% no se especificó la carbapenemasa, esto se debió a que durante los primeros seis meses de ese año no se contaba con el registro detallado del tipo de enzima. En 2024 la carbapenemasa más frecuente fue NDM, con 49.21% de los aislamientos (gráfica 5).

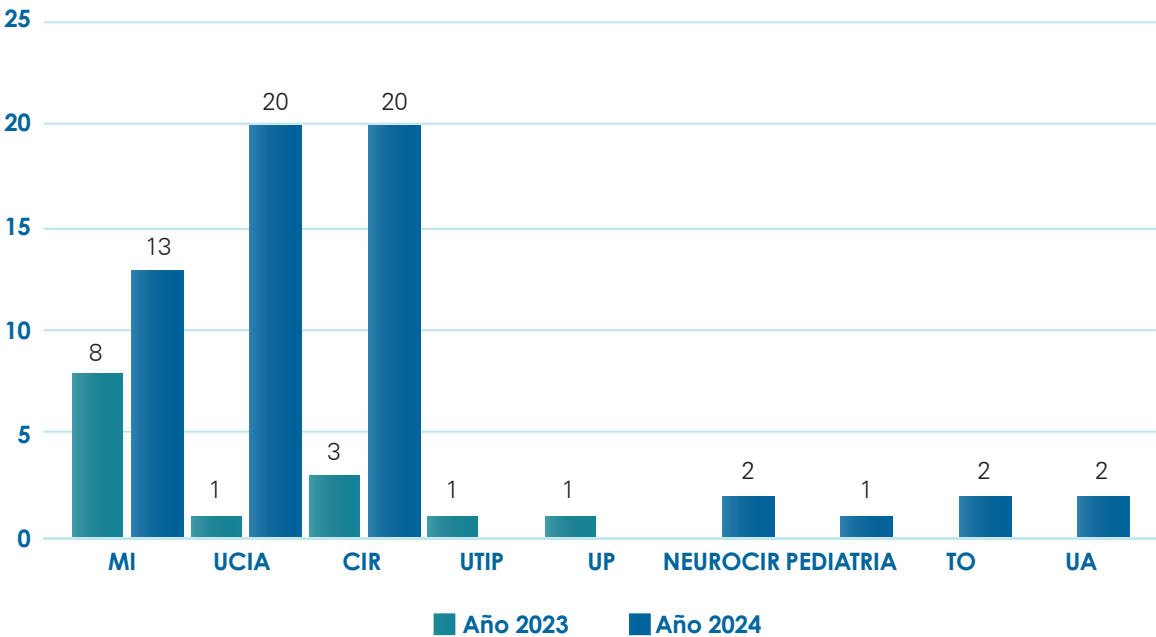
En 2023 la muestra con mayor porcentaje de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos correspondió a aspirados bronquiales, con 9 y 36% en 2024, seguido

de secreciones con 2 y 29% en 2023 y 2024 y en sangre 7 y 10%, respectivamente, en orina y líquidos estériles sólo hubo un aislamiento. En cuanto a los servicios hospitalarios, en 2023 el mayor porcentaje se registró en Medicina Interna (8%), mientras que en 2024 destacaron la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos (UCIA) con 20% el Servicio de Cirugía (CIR) también con 20% (gráfica 6).

Gráfica 5.
Porcentaje de enterobacteriales productoras de carbapenemasas por tipo de carbapenemasa en los años 2023 y 2024



Gráfica 6.
Porcentaje de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos por servicio en los años 2023 y 2024



MI: medicina interna; UA: urgencias adultos; UCIA: unidad de cuidados intensivos adultos; CIR: cirugía; TO: traumatología y ortopedia; UTIP: unidad de terapia intensiva pediátrica; UP: urgencias pediátrica; NEO: neonatología; NEUROCIR: neurocirugía; ONCO: oncología; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

Discusión

Los resultados en este estudio evidencian un incremento en la prevalencia de bacterias productoras de carbapenemasas (BPC) en un hospital de segundo nivel del estado de Guanajuato durante el periodo de enero de 2023 a diciembre de 2024, que pasó de 1.57 a 1.93 %. Aunque el aumento parece moderado en términos absolutos (0.36 puntos porcentuales), representa un crecimiento relativo de 22.93 %, lo cual es clínicamente significativo y refleja una tendencia preocupante de cada vez mayor resistencia a los antimicrobianos. Este comportamiento coincide con lo reportado por Pinto-Pascual y colaboradores,¹⁴ quienes también documentaron una tendencia creciente en la incidencia de enterobacteriales productoras de carbapenemasas (EPC) en hospitales de tercer nivel en España. En el año 2024 la enzima que más predominó de las EPC fue NDM con 49.21 %, y la bacteria que se aisló con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* de clase B tipo NDM, seguida de *Klebsiella oxytoca* de clase B tipo NDM. Este aumento coincide con la tendencia nacional e internacional, como lo reporta la red INVIFAR, donde se documentó una creciente circulación de genes de resistencia como bla_{NDM} en aislamientos de *K. pneumoniae* y *E. coli*.¹⁵ En nuestro estudio se observó que las Enterobacterales fueron las principales productoras de carbapenemasas durante 2023. Sin embargo, en 2024 se evidenció un cambio en el perfil epidemiológico: destacó *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (CR-AB) como el agente más predominante. En cuanto a la distribución hospitalaria, el mayor porcentaje de aislamientos de CR-AB se registró en la UCIA y en cirugía, ambos con 20 %, lo cual coincide con el hecho de que estas unidades concentran pacientes con mayor exposición a dispositivos invasivos y uso frecuente de antibióticos de amplio espectro.

Diversos estudios han informado un aumento global de *Acinetobacter baumannii* como patógeno nosocomial multirresistente, particularmente en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI),¹⁶ con tasas de resistencia reportadas de 56 % en Asia-Pacífico, 100 % en Asia Oriental, 60 % en Europa, 36 % en América del Norte y 54 % en América Latina.¹⁷ Esta tendencia refleja una problemática cada vez mayor que compromete el manejo clínico y favorece brotes intrahospitalarios. La alta resistencia observada limita de manera

considerable las alternativas terapéuticas, obligando al uso de fármacos de última línea como colistina o ceftazidima-avibactam, los cuales se relacionan con importantes efectos adversos y elevados costos hospitalarios.¹⁸ Por ello nuestros resultados enfatizan la necesidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica, optimizar el uso de antimicrobianos y promover estrategias de control de infecciones que permitan contener la diseminación de CR-AB dentro del hospital.

En cuanto a la distribución de EPC por servicio, en 2024 se identificó un cambio importante con una mayor proporción de aislamientos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), esto refuerza la necesidad de implementar medidas estrictas de vigilancia epidemiológica y programas de optimización de antimicrobianos en estas áreas críticas.

Aunque la prevalencia de bacterias productoras de carbapenemasas en este hospital de segundo nivel fue baja, representan un riesgo significativo debido a la multirresistencia y potencial diseminación intrahospitalaria de las cepas. La resistencia bacteriana mediada por carbapenemasas continúa representando una amenaza emergente para la salud pública, por lo que la detección rápida y precisa, junto con la implementación de estrategias de contención, son fundamentales para disminuir su impacto en la morbilidad, la mortalidad y los costos hospitalarios. En este contexto, en hospitales de segundo nivel las pruebas de diagnóstico rápido capaces de identificar la presencia de carbapenemasas constituyen una herramienta clave para agilizar la toma de decisiones terapéuticas, fortalecer las medidas de control de infecciones y prevenir brotes intrahospitalarios. No obstante, hasta que los hospitales dispongan de métodos diagnósticos más robustos, como técnicas de biología molecular,¹⁹ será indispensable que el personal de salud se apoye en sistemas de vigilancia, así como en bases de datos regionales y locales de susceptibilidad antimicrobiana para orientar adecuadamente la elección del tratamiento y las intervenciones de control.

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Financiamiento: ninguno.

Referencias

1. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D.L. *et al.*, "Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis", *Lancet Infect Dis*, 2018, 18 (3): 318-327.
2. Tängdén, T. y Giske, C.G., "Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control", *J Intern Med*, 2015, 277 (5): 501-512.
3. Tamma, P.D. y Simner, P.J., "Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates", *J Clin Microbiol*, 2018, 56 (11): e01140-18.
4. World Bank, *Drug-resistant infections: a threat to our economic future*, Washington, 2017. Disponible en: <https://www.worldbank.org>.
5. Ambler, R.P., "The structure of beta-lactamases", *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1980, 289 (1036): 321-331.
6. Bush, K. y Jacoby, G.A., "Updated functional classification of beta-lactamases", *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54 (3): 969-976.
7. Meletis, G., "Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives", *Ther Adv Infect Dis*, 2016, 3 (1): 15-21.
8. Tsai, Y.-M., Wang, S., Chiu, H.-C., Kao, C.-Y. y Wen, L.-L., "Combination of modified carbapenem inactivation method (mCIM) and EDTA-CIM (eCIM) for phenotypic detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae", *BMC*

- Microbiol*, 2020, 20 (1).
9. Pierce, V.M., Simner, P.J., Lonsway, D.R., Roe-Carpenter, D.E., Johnson, J.K., Brasso, W.B. *et al.*, "Modified carbapenem inactivation method for phenotypic detection of carbapenemase production among Enterobacteriaceae", *J Clin Microbiol*, 2017, 55 (8): 2321-2333.
 10. Lutgring, J.D. y Limbago, B.M., "The problem of carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae detection", *J Clin Microbiol*, 2016, 54 (3): 529-534.
 11. Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST), *Tablas de puntos de corte para CMI y diámetros de zona. Versión 9.0. 2019*, Disponible en: <https://www.eucast.org>.
 12. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología, *Guía para la Vigilancia por Laboratorio de la Resistencia a los Antimicrobianos*, Ciudad de México, Secretaría de Salud, 2024.
 13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*, 35ª ed, M100, Wayne, PA, 2025.
 14. Pintos-Pascual, I., Cantero-Caballero, M., Muñoz-Rubio, E., Sánchez-Romero, I., Asensio-Vegas, Á. *et al.*, "Epidemiology and clinical features of infections and colonizations caused by Enterobacterales producing carbapenemases in a tertiary hospital", *Rev Esp Quimioter*, 2020, 33 (2): 122-129.
 15. Rojas-Larios, F., Martínez-Guerra, B.A., López-Jácome, L.E., Bolado-Martínez, E., Vázquez-Larios, M.R., Velázquez-Acosta, M.C. *et al.*, "Active surveillance of antimicrobial resistance and carbapenemase-encoding genes according to sites of care and age groups in Mexico: Results from the INVIFAR network", *Pathogens*, 2023, 12 (9): 1144.
 16. Yoon, E.-J. y Jeong, S.H., "Mobile carbapenemase genes in *Pseudomonas aeruginosa*", *Front Microbiol*, 2021, 12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679638/>.
 17. Gales, A.C., Seifert, H., Gur, D., Castanheira, M., Jones, R.N. y Sader, H.S., "Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex and *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates: results from the SENTRY program (1997-2016)", *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6 (Suppl 1): S34-46.
 18. Alraddadi, B.M., Saeedi, M., Qutub, M., Alshukairi, A., Hassanien, A. y Wali, G., "Efficacy of ceftazidime-avibactam in infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae", *BMC Infect Dis*, 2019, 19 (1).
 19. Song, W., Park, M.J., Jeong, S., Shin, D.H., Kim, J.S., Kim, H.S. *et al.*, "Rapid identification of OXA-48-like, KPC, NDM, and VIM carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from culture: evaluation of the RESIST-4 OKNV assay", *Ann Lab Med*, 2020, 40 (3): 259-263.

Sánchez-Alemán, Miguel Ángel¹
 Temahuay-Hernández, Graciela²
 Herrera-Ortiz, Antonia¹
 García-Cisneros, Santa¹
 Vergara-Ortega, Dayana Nicté¹
 Olamendi-Portugal, María¹

Evidencia serológica de sífilis y enfermedad de Chagas en embarazadas de Morelos, México

Serological evidence of syphilis and Chagas disease in pregnant women from Morelos, Mexico

Fecha de aceptación: febrero 2026

Resumen

ANTECEDENTES. La sífilis es causada por la bacteria *Treponema pallidum* y la enfermedad de Chagas la ocasiona el parásito *Trypanosoma cruzi*, ambos microorganismos pueden atravesar la placenta y causar infecciones congénitas, esto provoca serios problemas de salud pública a nivel mundial.

OBJETIVO. Determinar la presencia de anticuerpos anti-*T. pallidum* y anti-*T. cruzi* en una muestra de adolescentes y jóvenes embarazadas.

MATERIALES Y MÉTODOS. Para la detección serológica de anticuerpos anti-*T. pallidum* se aplicó una prueba treponémica, a las muestras reactivas a esta prueba se les hizo una prueba no treponémica. La detección serológica de anticuerpos anti-*T. cruzi* se realizó con un ELISA convencional, inmunofluorescencia y hemaglutinación indirecta.

RESULTADOS. Se incluyeron 481 sueros de mujeres embarazadas. Se obtuvo una seroprevalencia general de anticuerpos anti-*T. pallidum* de 0.83% y de 0.62% para anti-*T. cruzi*. La mayor positividad a anticuerpos anti-*T. pallidum* se relacionó con las siguientes variables: edad, tabaquismo, abortos y tres o más parejas sexuales durante toda su vida. La seroprevalencia anti-*T. cruzi* estuvo relacionada con la edad y el consumo de alcohol.

CONCLUSIONES. Se detectaron anticuerpos anti-*T. pallidum* y anti-*T. cruzi* en las participantes del estudio, lo que sugiere que son infecciones que se encuentran presentes en la población, por lo que el diagnóstico oportuno es importante para evitar la transmisión vertical.

Palabras clave: sífilis, enfermedad de Chagas, embarazadas, prevalencia, anticuerpos.

Abstract

BACKGROUND. Syphilis is caused by the bacteria *Treponema pallidum*, and Chagas disease by the parasite *Trypanosoma cruzi*. Both microorganisms can cross the placenta and cause congenital infections, leading to serious public health problems worldwide.

OBJECTIVE. To determine the presence of anti-*T. pallidum* and anti-*T. cruzi* antibodies in a sample of pregnant adolescents and young women.

MATERIALS AND METHODS. A treponemal test was used for the serological detection of anti-*T. pallidum* antibodies. Samples reactive to this test were then subjected to a non-treponemal test. Serological detection of anti-*T. cruzi* antibodies was performed using conventional ELISA, immunofluorescence, and indirect hemagglutination.

RESULTS. 481 serum samples from pregnant women were included. An overall seroprevalence of 0.83% was obtained for anti-*T. pallidum* antibodies and 0.62% for anti-*T. cruzi* antibodies. Higher positivity for anti-*T. pallidum* antibodies was associated with the following variables: age, smoking, abortions, and having three or more sexual partners throughout their lifetime. Anti-*T. cruzi* seroprevalence was associated with age and alcohol consumption.

CONCLUSIONS. Anti-*T. pallidum* and anti-*T. cruzi* antibodies were detected in the study participants, suggesting that these infections are present in the population; therefore, timely diagnosis is important to prevent vertical transmission.

Keywords: syphilis, Chagas disease, pregnant women, prevalence, antibodies.

¹ Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

² Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México

Correspondencia: M en C. María Olamendi Portugal
 Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto

Nacional de Salud Pública
 Avenida Universidad núm. 655, Colonia Santa María Ahuacatitlán,
 C.P. 62100, Cuernavaca, Morelos, México
Dirección electrónica: molamendi@insp.mx
Teléfono: 77 7329 3000, ext. 2462

Introducción

La sífilis es una infección de transmisión sexual (ITS) causada por la bacteria *Treponema pallidum* subsp *pallidum*. La sífilis materna no tratada puede ocasionar sífilis congénita en más de la mitad de los embarazos, esta bacteria puede atravesar la placenta, y mientras más temprana es la infección durante el embarazo más graves son las consecuencias, como aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer y muerte neonatal; en los recién nacidos puede ser asintomática.¹⁻⁴ En Estados Unidos, de 2012 a 2020 se observó un gran aumento de esta infección, la incidencia de sífilis congénita se incrementó de 8.4 casos a 57.3 casos por 100 mil nacidos vivos.⁵ En México los casos de sífilis congénita se incrementaron de 62 en 2010, 372 casos en 2019 y 989 casos en 2023.^{6,7}

La enfermedad de Chagas (EC) es una parasitosis olvidada, el agente etiológico es el hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*. Se estima que en todo el mundo 1.12 millones de mujeres en edad fértil están infectadas con este parásito, y cada año nacen más de nueve mil bebés infectados, lo que representa 22% de todos los casos nuevos de EC. Además, la transmisión congénita por *T. cruzi* se puede repetir en cada embarazo y observarse de una generación a otra, por lo que esta forma de transmisión puede extenderse fácilmente en el tiempo.^{8,9}

Desde el año 2017, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrollaron la iniciativa ETMI-Plus, cuyas metas son eliminar la transmisión materno-infantil de la infección por VIH, la sífilis, la hepatitis B y la enfermedad de Chagas en la región de las Américas. Para lograrlo se busca reducir la tasa de transmisión del VIH a 2% o menos, reducir la incidencia de sífilis congénita a 0.5 casos o menos por mil nacidos vivos, tener altas coberturas de vacunación contra el virus de la hepatitis B en los niños y que 90% de los niños con la enfermedad de Chagas se curen y tengan un resultado serológico negativo después del tratamiento.¹⁰⁻¹² Para cumplir parte de las metas de la ETMI-Plus, un primer paso es evaluar la magnitud del problema de estas dos enfermedades en el estado de Morelos, al determinar la presencia de anticuerpos anti-*T. pallidum* y anti-*T. cruzi* en mujeres embarazadas.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal de octubre de 2018 a marzo de 2020, se invitó a participar a adolescentes y jóvenes embarazadas que acudieron a su control prenatal a dos centros de salud del estado de Morelos: el Centro de Salud de Cuernavaca y el Centro de Salud de Yautepec. Los comités de Ética, Investigación y Bioseguridad del Instituto Nacional de Salud Pública aprobaron el estudio (CI:1529). Las participantes o sus tutores firmaron una carta de consentimiento informado, además de dar su aceptación en caso de menores de edad. Los criterios de inclusión fueron mujeres embarazadas sin importar el trimestre de gestación, tener 24 años o menos y sin antecedente de tratamiento con antibiótico en los 10 días previos a la toma de la muestra.

Las mujeres embarazadas respondieron un cuestionario sobre antecedentes sociodemográficos, clínicos y de salud reproductiva, y posteriormente proporcionaron una muestra de sangre venosa; las muestras se centrifugaron, se aliecuaron y se almacenaron a -20 °C hasta su procesamiento.

Detección de anticuerpos ige

Se aplicó el algoritmo reverso para el diagnóstico serológico de *T. pallidum*.¹³ La prueba treponémica fue un ensayo de aglutinación de partículas (SERODIA® TP-PA. FUJIREBIO) que se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los sueros con resultado reactivo se procesaron con una prueba no treponémica VDRL (TRUST, New Horizons Diagnostics Corporation), primero de forma cualitativa y luego de manera cuantitativa, siguiendo las instrucciones del fabricante. Para la clasificación de la sífilis se aplicaron las recomendaciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), sífilis activa reactiva en cualquier dilución y sífilis curada no reactiva a VDRL.¹⁴

La detección serológica de anticuerpos ige anti-*T. cruzi* se hizo utilizando una prueba de ELISA convencional, a las muestras que resultaron reactivas por esta prueba se les aplicaron las pruebas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y hemaglutinación indirecta (HAI). Se consideró positivo algún caso cuando su resultado fue reactivo con al menos dos de las pruebas aplicadas.¹⁵

La prueba de ELISA se realizó con una mezcla de cuatro cepas de epimastigotes de *T. cruzi* (TL/MOR/MEX/2013, JP/MOR/MEX/2013, YT/MOR/MEX/2013 y PI/MOR/MEX/2013) aisladas en el estado de Morelos, siguiendo el protocolo previamente reportado.^{16,17} En cada ensayo se incluyeron controles negativos, positivos y blancos por duplicado, los controles positivos se utilizaron para normalizar cada placa y obtener un índice. Los puntos de corte se calcularon considerando la media y una desviación estándar, las muestras negativas se determinaron como ≤ 10.8 , muestras indeterminadas 10.9-41.0 y muestras positivas ≥ 41.1 .

El ensayo IFI utilizó la mezcla de cepas de epimastigotes de *T. cruzi* de Morelos, la laminilla se descongeló, se hidrató con PBS durante 30 minutos y se secó a 25 °C. Se agregaron 15 μ l de suero diluido 1:32 en los pozos correspondientes por duplicado. La laminilla se incubó a 37 °C en cámara húmeda durante 30 minutos, se realizaron cuatro lavados con PBS-Tween 20 al 0.05%, se dejó reposar durante tres minutos entre cada lavado. Se agregaron 15 μ l de conjugado anti-ige humano marcado con FITC (SIGMA anti-Human ige produced in goat), se incubó a 37 °C en cámara húmeda durante 30 minutos, se realizaron cuatro lavados con PBS-Tween y un lavado con agua destilada. La preparación se observó con un microscopio de epifluorescencia (Leica DFC320, Alemania).

La prueba HAI (Chagatest Wiener Lab., Rosario, Argentina) utiliza antígenos citoplasmáticos de *T. cruzi*, esta prueba se realizó con las modificaciones descritas previamente.¹⁷

Análisis estadístico

Las características sociodemográficas, clínicas y de salud reproductiva de las embarazadas adolescentes y jóvenes se presentan como frecuencias simples. La seroprevalencia de sífilis y enfermedad de Chagas se calculó con intervalos

de confianza al 95%. Se realizó un análisis bivariado entre la seroprevalencia de sífilis y de enfermedad de Chagas con las características sociodemográficas, clínicas y de salud reproductiva de las participantes, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. La información se analizó con el programa SPSS v 20.0.

Resultados

El estudio incluyó a 481 mujeres embarazadas, adolescentes y jóvenes, con edades entre 12 y 24 años. Entre la población analizada, 53.6% (ic 95% 49.2-58.1) eran jóvenes (20-24 años), 63% (ic 95% 58.6-67.2) tenían escolaridad básica, 82.1% (ic 95% 78.4-85.3) tuvieron un índice de bienes bajo y 55.1% (ic 95% 50.6-59.5) frecuentemente consumía algún tipo de bebida alcohólica. El 72.3% (ic 95% 68.2-76.2) asistió a una a tres consultas prenatales, 56.8% (ic 95% 52.3-61.1) inició su vida sexual a los 16 años o después y 68.2% (ic 95% 63.9-72.2) reportó una a dos parejas sexuales durante toda su vida, tal como se presenta en el cuadro 1.

La reactividad con la prueba treponémica se observó en cuatro muestras y las cuatro fueron reactivas cuando se aplicó la prueba no treponémica, obteniendo una seroprevalencia general de sífilis activa de 0.83% (ic 95% 0.24-2.2). La reactividad con ELISA para la detección de anticuerpos anti-*T. cruzi* se observó en seis muestras, las cuales se procesaron mediante IFI y HAI, dos muestras reactivas por ambos métodos y una muestra reactiva sólo por IFI, con lo que se determinó una seroprevalencia de 0.62% (ic 95% 0.12-1.9) (figura 1).

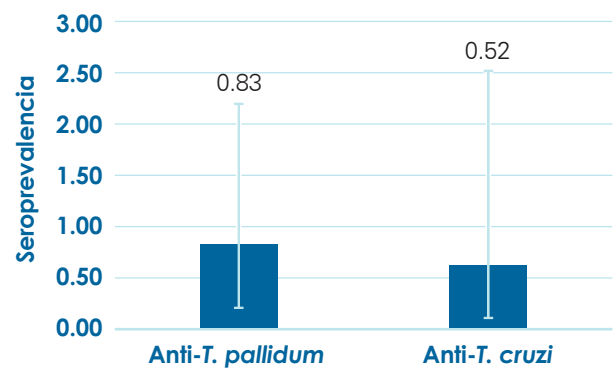
Las mujeres de 20 a 24 años, las que alguna vez consumieron tabaco, las que mencionaron antecedente de aborto y las que reportaron tres o más parejas sexuales en toda la vida presentaron una mayor probabilidad de presentar sífilis activa (3.5 veces, 8.7, 2.9 y 6.5 veces más, respectivamente); aunque ninguna fue estadísticamente significativa. Las mujeres de 20 a 24 años y las que consumían alcohol con frecuencia tuvieron una mayor probabilidad de presentar anticuerpos anti-*T. cruzi* (1.7 y 1.6 veces, respectivamente), sin que fueran estadísticamente significativos, tal como se muestra en el cuadro 2.

Cuadro 1.
Características sociodemográficas y datos clínicos de adolescentes y jóvenes embarazadas en Morelos, México, 2018-2020

Variable		n	%
Edad	20-24	258	53.6
	12-19	223	46.4
Escolaridad	Básica*	303	63.0
	Media/superior	178	37.0
Índice de bienes	Bajo	395	82.1
	Alto	86	17.9
Consumo de tabaco	Sí/alguna vez	125	26.0
	Nunca	356	74.0
Consumo de alcohol	Frecuentemente	265	55.1
	Casi nunca	216	44.9
Abortos	Alguna vez	50	10.4
	Nunca	431	89.6
Trimestre de embarazo	Primero	177	36.8
	Segundo	177	36.8
	Tercero	127	26.4
Consultas prenatales	1-3 consultas	348	72.3
	≥ 4 consultas	133	27.7
Amenaza de aborto	Sí	38	7.9
	No	443	92.1
Edad de inicio de vida sexual	11-15 años	208	43.2
	≥ 16 años	273	56.8
Parejas sexuales toda la vida	≥ 3 parejas	153	31.8
	1-2 parejas	328	68.2

* Escolaridad básica primaria/secundaria.

Figura 1.
Prevalencias de anticuerpos anti-*T. pallidum* y anti-*T. cruzi* entre mujeres adolescentes y jóvenes embarazadas de Morelos, México, 2018-2020.



Cuadro 2.
Factores asociados a la seroprevalencia de anticuerpos contra *T. pallidum* y *T. cruzi* en adolescentes y jóvenes embarazadas en Morelos, México, 2018-2020

Variable		Anticuerpos contra <i>T. pallidum</i>			Anticuerpos contra <i>T. cruzi</i>		
		%	RM (IC 95%)	p	%	RM (IC 95%)	P
Edad	20-24 años	1.6	3.5(0.4-31.5)	0.127	0.8	1.7 (0.2-19.3)	0.654
	12-19 años	0.0	1.0*		0.4	1.0	
Escolaridad	Básica	1.0	1.8 (0.2-17.1)	0.999	0.3	0.3 (0.1-3.3)	0.315
	Media/superior	0.6	1.0		1.1	1.0	
Índice de bienes	Bajo	0.8	0.7 (0.1-6.3)	0.546	0.8	—	0.999
	Alto	1.2	1.0		0.0		
Consumo de tabaco	Sí/Alguna vez	2.4	8.7 (0.9-84.7)	0.056	0.0	—	0.571
	Nunca	0.3	1.0		0.8		
Consumo de alcohol	Frecuentemente	1.1	2.5 (0.3-23.8)	0.631	0.8	.6 (0.1-18.2)	0.689
	Casi nunca	0.5	1.0		0.5	1.0	
Trimestre de embarazo	Primero	1.1	1.4(0.1-16.1)	0.766	0.6	0.7 (0.0-11.6)	0.813
	Segundo	0.6	0.7 (0.0-11.6)	0.813	1.1	1.4 (0.1-16.1)	0.767
	Tercero	0.8	1.0		0.0	1.0*	
Abortos	Alguna vez	2.0	2.9 (0.3-25.8)	0.356	0.0	—	0.999
	Nunca	0.7	1.0		0.7		
Consultas prenatales	1-3 consultas	1.1	1.5 (0.2-14.0)	0.580	0.9	1.1 (0.1-11.21)	0.905
	≥ 4 consultas	0.0	1.0*		0.0	1.0*	
Amenaza de aborto	Sí	0.0	—	0.999	0.0	—	0.999
	No	0.9			0.7		
Edad de inicio de vida sexual	11-15 años	1.0	1.3 (0.2-9.4)	0.999	0.0	—	0.262
	≥ 16 años	0.7	1.0		1.1		
Parejas sexuales toda la vida	≥ 3 parejas	2.0	6.5 (0.7-63.4)	0.097	0.0	—	0.999
	1-2 parejas	0.3	1.0		1.9		

* Para realizar el cálculo de la razón de momios se consideró una mujer reactiva en el grupo de referencia.
RM: razón de momios; ic: intervalo de confianza; P: valor de p.

Discusión

La sífilis y la enfermedad de Chagas afectan a una alta proporción de mujeres embarazadas en todo el mundo, causando serios problemas de salud e incluso la muerte de los recién nacidos. La transmisión puede prevenirse mediante el diagnóstico y tratamiento oportuno durante el embarazo en el caso de la sífilis, y posterior al parto para la enfermedad de Chagas, con lo que se evitarían las complicaciones de estas infecciones congénitas.^{4,18}

La prevalencia mundial estimada de sífilis materna en 2016 fue de 0.69%;¹⁹ en México, la mayor incidencia de sífilis en 2019 se observó en los grupos de edad de 20 a 24 años con 16.77 casos por 100 mil habitantes, es decir, 0.016%, seguido del grupo de 15 a 19 años con una incidencia de 12.7 casos por 100 mil habitantes (0.012%).⁷ La prevalencia de 0.83% de sífilis materna activa en el presente estudio es mayor a la reportada en 2006 en dos hospitales mexicanos, donde se encontró una seroprevalencia de sífilis materna activa de 0.3%,²⁰ mostrando que los casos de sífilis materna y sífilis congénita continúan en aumento. Es necesario realizar un tamizaje adecuado para sífilis en mujeres embarazadas, y cuando se requiera, dar tratamiento a la madre, al padre y al neonato.

La presencia de anticuerpos contra sífilis se asoció con la mayor edad en las embarazadas (20 a 24 años), similar a lo reportado por Befekadu y colaboradores²¹ en Etiopía. Se ha considerado que el tabaquismo es un marcador de riesgo de infección por sífilis, pues se ha relacionado con comportamientos sexuales de riesgo, como el intercambio de sexo por dinero, falta de uso de preservativos, parejas sexuales ocasionales, inicio temprano de la vida sexual y actividad sexual no planificada.^{22,23} La posible asociación con el antecedente de abortos puede ser una consecuencia de haberse infectado por *T. pallidum*, sobre todo si la infección ocurrió en el primer trimestre de la gestación. En un estudio realizado en Chile sobre el resurgimiento de sífilis en mujeres embarazadas, se encontró 7% de sífilis en mujeres con antecedente de abortos,²⁴ superior al 2% de nuestro trabajo. El haber tenido tres o más parejas sexuales en toda la vida es otro factor vinculado con la mayor prevalencia de anticuerpos anti-*T. pallidum* en las embarazadas adolescentes y jóvenes, esto debido a la mayor probabilidad de encontrar alguna pareja infectada, tal como se menciona en un estudio de mujeres embarazadas de Brasil.²⁵

La prevalencia de anticuerpos maternos anti-*T. cruzi* en el presente trabajo fue de 0.62%, similar a lo reportado anteriormente entre embarazadas de cuatro hospitales generales de Morelos durante los años 2006 a 2009 (0.43%),¹⁷ utilizando el mismo antígeno de la región, la similitud en las prevalencias de ambos estudios se puede deber a que en el estudio anterior más de 50% de las embarazadas tenían menos de 25 años. Campos-Valdez y colaboradores²⁶

utilizaron una tira inmunocromatográfica y una prueba ELISA de tercera generación con antígeno recombinante y reportaron una prevalencia de anticuerpos anti-*T. cruzi* de 2.04% en embarazadas de Chiapas, superior a lo reportado en nuestro estudio, la diferencia quizá se deba en parte a los diferentes antígenos utilizados. En Brasil, Nobre y sus colegas²⁷ utilizaron una prueba ELISA comercial y una prueba de hemaglutinación indirecta para la búsqueda de anticuerpos anti-*T. cruzi* y reportaron una seroprevalencia de 1.9% en 2014, 2.7% en 2015 y 1.6% en 2016 en el grupo de embarazadas menores de 20 años, superior a lo que obtuvimos en nuestra investigación.

En relación con las variables analizadas para la seroprevalencia de anticuerpos anti-*T. cruzi*, se observó una mayor seroprevalencia en mujeres de 20 a 24 años, se ha mencionado que prevalencias altas en embarazadas de mayor edad están relacionadas con el tiempo de exposición con el vector.^{28,29} Otro factor asociado fue el consumo de alcohol, lo que origina un estado nutricional deficiente que condiciona una inadecuada respuesta inmune ante la agresión parasitaria.³⁰

La principal limitación del estudio es la falta de seguimiento a los recién nacidos de las mujeres reactivas a anticuerpos anti-*T. pallidum* y anti-*T. cruzi*, ya que éste fue un análisis secundario; por otra parte, no se dispuso de datos sociodemográficos relacionados con la EC debido a que el proyecto original se enfocó en microbiota vaginal y en el riesgo de infecciones de transmisión sexual durante el embarazo adolescente.

La sífilis y la enfermedad de Chagas materna están presentes en la población de estudio y continúan siendo un problema de salud pública, es necesario seguir con la detección de sífilis materna e iniciar con la detección de la enfermedad de Chagas como se sugiere en los programas internacionales.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los M en C. Verónica Chávez López y Cruz Portugal García por la donación del antígeno de Trypanosoma cruzi; a la bióloga Damaris N. Cabrera Cabrera por el apoyo en el procesamiento de los sueros, a todas las mujeres embarazadas que acudieron a los centros de salud comunitarios de Cuernavaca y Yautepec, Morelos, por su valiosa participación en el proyecto; así como a las autoridades de los Servicios de Salud de Morelos por el apoyo para que se llevara a cabo este proyecto. El presente estudio deriva del proyecto "Participación de la microbiota vaginal para el riesgo de las infecciones de transmisión sexual durante el embarazo adolescente", el cual recibió financiamiento del Conacyt PN2016-3330.

Financiamiento: Fondo Institucional del Conacyt (FOINS), PN2016-3330.

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

Referencias

1. Taylor, M., Newman, L., Ishikawa, N. *et al.*, "Elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis (EMTCT): process, progress, and program integration", *PLoS Med*, 2017, 14 (6): 1-10. doi: 10.1371/journal.pmed.1002329.
2. Cardoso, E.J., Valdéz, G.C., Campos, A.C. *et al.*, "Maternal fetal transmission of *Trypanosoma cruzi*: a problem of public health little studied in Mexico", *Exp Parasitol*, 2012, 131 (4): 425-432. doi: 10.1016/j.exppara.2012.05.013.
3. Herrera-Ortiz, A., López-Gatell, H., García-Cisneros, S. *et al.*, "Sífilis congénita en México. Análisis de las normas nacionales e internacionales desde la perspectiva del diagnóstico de laboratorio", *Gac Med Mex*, 2019, 155 (5): 464-472. doi: 10.24875/GMM.19004779.
4. Saab, F. y Tomaz, C., "Prevalencia de sífilis en mujeres gestantes atendidas por el Programa de Protección a la Gestante (PPG) y reporte de aborto en el Estado de Sergipe, Brasil", *Rev la Univ Ind Santander Salud*, 2016, 48 (2): 214-220. doi: 10.18273/revsal.v48n2-2016006.
5. Fang, J., Partridge, E., Bautista, G. y Sankaran, D., "Congenital syphilis epidemiology, prevention, and management in the United States: a 2022 update", *Cureus*, 2022, 14 (12): 10-17. doi: 10.7759/cureus.33009.
6. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, "Estados Unidos Mexicanos 2023 Población General". Disponible en: <https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2023/casos/grupo/092.pdf>.
7. García-Cisneros, S., Herrera-Ortiz, A., Olamendi-Portugal, M. y Sánchez-Alemán, M.A., "Re-emergence of syphilis in women of reproductive age and its association with the increase in congenital syphilis in Mexico during 2010-2019: an ecological study", *BMC Infect Dis*, 2021, 21 (1): 1-8. doi: 10.1186/s12879-021-06680-w.
8. Schijman, A.G., Alonso-Padilla, J., Longhi, S.A. y Picado A., "Parasitological, serological and molecular diagnosis of acute and chronic chagas disease: from field to laboratory", *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2021, 116 (1): 1-13. doi: 10.1590/0074-02760200444.
9. Denegri, M., Oyarce, A., Larraguibel, P. *et al.*, "Cribado y transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en población usuaria del Hospital Dr. Félix Bulnes Cerdá y atención primaria de salud del Servicio de Salud Metropolitano Occidente de Santiago, Chile", *Rev Chil Infectología*, 2020, 37 (2): 129-137. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000200129>.
10. Freilij, H., "ETMI Plus, iniciativa que deberíamos implementar", *Rev del Hosp Niños Buenos Aires*, 2018, 60 (268): 141-143.
11. Ministerio de Salud y Protección Social, ETMI-Plus Colombia 2018-2021: marco para la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis B y la enfermedad de Chagas", *Estrategias de Salud Pública*, 2018: 3-83.
12. Pan American Health Organization-World Health Organization, "EMTCT-Plus. Framework for elimination of HIV, syphilis, hepatitis B and Chagas", 2017: 25.
13. Martínez-Methol, M.S., Ventimiglia, F.D., Aristimuño, A.M., De la Colina, A.N., Bruno, J.J. y D'Agostino, L.E., "Implementación del algoritmo reverso para el cribado de sífilis en un laboratorio clínico", *Rev Chil infectología*, 2019, 36 (4): 525-530. doi: 10.4067/s0716-10182019000400525.
14. Cohen, M.K., Muntner, P., Kent, C.K. *et al.*, "Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory recommendations for syphilis testing 2024", *Recomm Reports*, 2024, 73 (1): 1-35.
15. Organización Panamericana de la Salud (OPS), *Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas*, Washington, OPS, 2018.
16. Jaimes-Acuña, J., "Prevalencia de anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* en individuos del estado de Morelos", tesis de licenciatura, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma del Estado Morelos, 2014: 1-50.
17. Sánchez-Alemán, M.A., Matías-Guzmán, K.P., Chávez-López, V. *et al.*, "Antígeno nativo y no nativo para determinar la seroprevalencia de *Trypanosoma cruzi* en mujeres embarazadas en el estado de Morelos, México", *Rev Chil Infectol*, 2022, 39 (1): 45-52. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182022000100045>.
18. Secretaría de Salud, "Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la sífilis congénita en el primero y segundo nivel de atención", México, 2011: 1-46. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-490-11/ER.pdf>.
19. Korenromp, E., Rowley, J., Alonso, M. *et al.*, "Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes-estimates for 2016 and progress since 2012", *PLoS One*, 2019, 14 (2): 1-17. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211720>.
20. Hernández-Trejo, M., Hernández-Prado, B., Uribe-Salas, F., Juárez-Figueroa, L. y Conde-González, C.J., "Sífilis materna y congénita en dos hospitales mexicanos: evaluación de una prueba diagnóstica rápida", *Rev Investig Clin*, 2006, 58 (2): 119-125.
21. Befekadu, B., Shuremu, M. y Zewdie, A., "Seroprevalence of syphilis and its predictors among pregnant women in Buno Bedele zone, southwest Ethiopia: a community-based cross-sectional study", *BMJ Open*, 2022, 12 (8). doi: 10.1136/bmjopen-2022-063745.
22. Aguilar Ticavilca, R. del P., "Factores de riesgo de sífilis en gestantes atendidas en el Hospital de San Juan de Lurigancho en el año 2013", *Univ Nac Mayor San Marcos*, 2014: 1-57. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/backend/api/core/bitstreams/fb4d0206-2de8-46cc-a7a3-de24f8ecb63c/content>.
23. Xiao, Y., Li, S.L., Lin, H.L. *et al.*, "Factors associated with syphilis infection: a comprehensive analysis based on a case-control study", *Epidemiol Infect*, 2016, 144 (6): 1165-1174. doi: 10.1017/S0950268815002344.
24. Fica, A., Montiel, P., Saavedra, S., Meissner, M. y Velásquez, J.C., "The resurgence of syphilis among pregnant women in southern Chile", *Rev Med Chil*, 2021, 149 (3): 348-356. doi: 10.4067/s0034-98872021000300348.
25. Casal, C., Da Cunha Araújo, E. y Oliveira de Corvelo, T.C., "Risk factors and pregnancy outcomes in women with syphilis diagnosed using a molecular approach", *Sex Transm Infect*, 2013, 89 (3): 257-261. doi: 10.1136/sextrans-2012-050552.
26. Campos-Valdez, G., Canseco-Ávila, L.M., González-Noriega, F., Alfaro-Zebadúa, O., Nava-Medecigo, I.Y. y Jiménez-Cardoso, E., "Transmisión materno-fetal de *Trypanosoma cruzi*, un problema de salud poco estudiado en México: caso Chiapas", *Salud Pública Mex*, 2016,

- 58 (3): 378-384. doi: <http://dx.doi.org/10.21149/spm.v58i3.7898>.
27. Nobre, T., Fonseca, S., Medeiros, R. *et al.*, "Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* in pregnant women in Midwest Brazil: an evaluation of congenital transmission", *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 2021, 63: 1-7. doi: 10.1590/S1678-9946202163008.
28. Suescún-Carrero, S.H., García-Artunduaga, C. y Valdivieso-Bohórquez, S., "Prevalencia de anticuerpos contra *Trypanosoma cruzi* en mujeres embarazadas de zonas endémicas del departamento de Boyacá, Colombia", *Iatreia*, 2017, 30 (4): 361-368. doi: 10.17533/udea.iatreia.v30n4a01.
29. Castellanos-Domínguez, Y.Z., Cucunubá, Z.M., Orozco, L.C. *et al.*, "Risk factors associated with Chagas disease in pregnant women in Santander, a highly endemic Colombian area", *Trop Med Int Heal*, 2016, 21 (1): 140-148. doi: 10.1111/tmi.12634.
30. Storino, R., "Enfermedad de Chagas", *Prensa Med Mex*, 1949, 14 (1): 9-13.

Lascarro-Sánchez, Ana Sofía¹
 Arbeláez-Posada, Jerónimo¹
 Bolívar-Bedoya, María Fernanda¹
 Porras-Torres, Justo Alejandro¹

Alteraciones hematológicas en el dengue pediátrico: una revisión actualizada de los hallazgos clínicos y su implicación diagnóstica

Hematological alterations in pediatric dengue: an updated review of clinical findings and their diagnostic implications

Fecha de aceptación: marzo 2026

Resumen

El dengue pediátrico es un problema de salud pública en regiones endémicas debido a su alta incidencia, su potencial gravedad y a las particularidades de la respuesta inmune infantil. El virus del dengue lo transmite el mosquito *Aedes aegypti*, y en los niños existe un mayor riesgo de complicaciones graves como hemorragias, fuga capilar y choque, con importantes manifestaciones hematológicas. Globalmente, la carga de la enfermedad en la población pediátrica ha aumentado en países tropicales como Colombia.

La inmadurez de la inmunidad innata y adaptativa en los niños favorece que tengan cargas virales más altas y una respuesta inflamatoria exacerbada, caracterizada por liberación de citocinas, activación endotelial y aumento de la permeabilidad vascular. Esto se traduce en alteraciones hematológicas como trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y hemoconcentración, además de coagulopatía secundaria al compromiso del endotelio, la médula ósea y la síntesis hepática de factores de coagulación. Dichos cambios no sólo explican las manifestaciones clínicas hemorrágicas, sino que también permiten identificar la fase de la enfermedad y estimar el riesgo de evolución.

El reconocimiento oportuno de las alteraciones hematológicas, junto con la identificación de signos de alarma, es esencial para optimizar el manejo clínico y reducir la morbilidad y mortalidad en niños con dengue.

Palabras clave: dengue, trombocitopenia, hematocrito, leucopenia, endotelio.

Abstract

Pediatric dengue is a public health problem in endemic regions due to its high incidence, potential severity, and the particularities of the child's immune response. The dengue virus is transmitted by *Aedes aegypti* mosquitoes, and children are at greater risk of serious complications, such as hemorrhage, capillary leak, and shock, with significant hematological manifestations. Globally, the burden of disease in the pediatric population has increased in tropical countries like Colombia.

The immaturity of innate and adaptive immunity in children leads to higher viral loads and an exacerbated inflammatory response, characterized by cytokine release, endothelial activation, and increased vascular permeability. This results in hematological alterations such as thrombocytopenia, leukopenia, neutropenia, and hemoconcentration, as well as coagulopathy secondary to endothelial and bone marrow compromise and impaired hepatic synthesis of coagulation factors. These changes not only explain the hemorrhagic clinical manifestations but also allow for the identification of the disease phase and the estimation of the risk of progression.

Timely recognition of hematological abnormalities, along with the identification of warning signs, is essential to optimize clinical management and reduce morbidity and mortality in children with dengue.

Keywords: dengue, thrombocytopenia, hematocrit, leukopenia, endothelium.

Introducción

El dengue es una enfermedad causada por un flavivirus transmitido a través de la picadura de mosquitos como *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*, sus vectores biológicos.¹ Este virus es endémico en países tropicales y se ha convertido en un problema de salud pública.^{2,3} Al contar con cuatro serotipos, el virus del dengue (DENV) es una amenaza

persistente en la población en general, y especialmente en pacientes pediátricos que tienen mayor riesgo de presentar complicaciones y dengue grave.³

Globalmente los casos pediátricos aumentaron de forma notable, alcanzaron más de 21 millones en el año 2021, evidenciando un marcado incremento respecto de años previos.⁴ También se ha estimado que la mortalidad puede alcanzar hasta 14.2%,⁵ y la proporción de niños con

¹ Grupo Investigación en Salud Clínica y Quirúrgica, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central de Medellín

Correspondencia: Dra. Ana Sofía Lascarro Sánchez

Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central de Medellín
 Circular 1ª núm. 70-01, Medellín, Colombia
 Dirección electrónica: ana.lascarro@upb.edu.co

dengue que evolucionan a formas graves (con complicaciones hemorrágicas, fuga de plasma, daño orgánico) puede llegar a ser de hasta 32.5%.⁶

Este virus continúa siendo una de las principales causas de morbilidad pediátrica en regiones endémicas. En Colombia, tradicionalmente la región Centro-Oriente ha sido la más afectada por dengue, con los mayores reportes de casos en departamentos como Santander, Norte de Santander y Huila durante los últimos grandes brotes; entre 2007 y 2024, casi la mitad de las enfermedades transmitidas por vectores notificadas en Colombia fueron casos de dengue, lo que refleja su importancia epidemiológica frente a otros arbovirus.⁷

Las manifestaciones hematológicas del dengue representan un eje crítico en la evolución clínica de los niños afectados.⁸ Comprender los mecanismos fisiopatológicos que se activan durante la infección no sólo permite explicar la diversidad de presentaciones clínicas, sino también las alteraciones hematológicas que determinan la severidad del cuadro y el riesgo de complicaciones.⁹

En la población pediátrica, donde los cambios hemodinámicos y la respuesta inmune difieren de los adultos, esta relación entre la fisiopatología viral y el compromiso hematológico adquiere especial relevancia. Este artículo se centra en describir los principales procesos del virus, inmunológicos y endoteliales, implicados en la infección por dengue, así como las alteraciones hematológicas que de ellos se derivan.⁹

Métodos y materiales

En el presente trabajo se desarrolla un análisis cualitativo de las investigaciones y publicaciones más significativas relacionadas con el tema en estudio. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Google Scholar, se emplearon combinaciones de los términos “dengue en población pediátrica”, “transmisión del dengue”, “alteraciones hematológicas asociadas al dengue” y “fisiopatología del dengue”. La selección de los artículos se realizó a partir de criterios de inclusión que priorizaron publicaciones recientes y con abordaje directo de los subtemas establecidos en la revisión. En una primera fase se revisaron los títulos y resúmenes con el fin de identificar los estudios relevantes; posteriormente se efectuó una lectura detallada de los documentos seleccionados, dando preferencia a aquellos que aportaran una visión crítica y actualizada acorde con la vigencia de la información. Finalmente, los estudios incluidos se evaluaron de manera crítica, considerando su contenido, nivel de evidencia y relevancia para los objetivos de esta revisión.

Fisiopatología del dengue y mecanismos hematológicos

El dengue es una de las enfermedades virales más comunes en zonas endémicas causada por los serotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, y como se mencionó, la transmite principalmente el vector *Aedes aegypti*.¹⁰ Debido a las particularidades de la respuesta inmune en la población pediátrica, los niños presentan una mayor susceptibilidad

a evolucionar hacia formas graves de la enfermedad.¹⁰ En ellos, la inmunidad innata es menos eficiente para contener la replicación viral inicial, lo que favorece cargas virales más altas.¹¹ Además, la respuesta adaptativa todavía se encuentra en proceso de maduración, con una producción menor de anticuerpos neutralizantes y una mayor tendencia a generar anticuerpos no neutralizantes que pueden participar en el fenómeno de potenciación dependiente de anticuerpos.¹²

En su ciclo de vida, el *Aedes aegypti* atraviesa cuatro fases bien definidas: huevo, larva, pupa y adulto, todas indispensables para su rol como vector del dengue.¹³ Los huevos, que depositan en superficies húmedas, son altamente resistentes y pueden permanecer viables durante largos periodos.¹³ Cuando entran en contacto con agua eclosionan y dan origen a las larvas, que crecen y se desarrollan en el medio acuático.¹³ Posteriormente pasan a la fase de pupa, donde ocurre la transformación hacia el mosquito adulto.¹³ Es en esta etapa adulta en donde particularmente la hembra al alimentarse de la sangre del niño inocula el virus y perpetúa el ciclo.¹⁴ Al iniciar el ciclo del virus en el niño, el patógeno es captado por queratinocitos, células dendríticas y macrófagos residentes.¹⁵ Se replica dentro de estas células y posteriormente se disemina hacia los ganglios linfáticos y la sangre, estableciendo la viremia.¹⁵

En los niños la respuesta inicial suele ser más intensa debido a que, en la inmunidad innata, la producción de interferones tipo I suele ser deficiente, esto permite que haya cargas virales más altas.¹⁶ A medida que el virus se replica, las células producen citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, MCP-1 y TNF- α que activan el endotelio vascular generando un ambiente inflamatorio menos regulado que en los adultos.¹⁷

A medida que este ambiente inflamatorio se amplifica, el endotelio pierde su integridad funcional y, como consecuencia, las uniones intercelulares se vuelven más permeables, por lo que el plasma se escapa generando la hemoconcentración.¹⁸ Este proceso, más conocido como fuga capilar, contribuye a la hipotensión y a largo plazo al choque, especialmente en niños, quienes tienen menor volumen circulante y una capacidad de compensación hemodinámica menor.¹⁸

Otro componente fundamental en la fisiopatología del dengue es el compromiso de la médula ósea.¹⁹ El virus puede infectar o alterar los precursores hematopoyéticos, lo que reduce la producción normal de leucocitos y plaquetas desde etapas tempranas de la enfermedad.¹⁹ Esta disminución explica la leucopenia y contribuye a la trombocitopenia.¹⁵ Adicionalmente, en los niños la disminución de plaquetas suele ser más grave no sólo porque se generan menos, sino porque las que están circulando se destruyen y consumen con mayor rapidez debido a la respuesta inmunitaria exacerbada.²⁰ De hecho, estudios recientes han descrito detalladamente tanto la destrucción periférica como la disfunción plaquetaria presente en el dengue.²¹

Cuando el número de plaquetas funcionales disminuye, el sistema hemostático se vuelve incapaz de mantener un balance entre la protección vascular y la coagulación, esta situación se agrava porque la inflamación sistémica también afecta la función del endotelio y del propio sistema de coagulación.²¹ Simultáneamente, el hígado puede alterar la síntesis de factores de coagulación.²² Todo esto

causa un estado de coagulopatía en el que los tiempos de coagulación se prolongan y se incrementa el riesgo de hemorragias.¹⁷

En la población pediátrica, entonces, estas alteraciones hematológicas adquieren una relevancia clínica mayor debido a la combinación de trombocitopenia marcada, leucopenia progresiva y coagulopatía.¹⁰ La disminución de las plaquetas, junto con la disfunción endotelial y los cambios en los factores de coagulación favorecen la aparición de hemorragias, como petequias, equimosis, epistaxis y sangrado gingival.¹⁵ Además, la hemoconcentración, en conjunto con la inflamación sostenida y la disminución de la reserva hemostática, en los niños incrementan la inestabilidad vascular y aceleran la evolución hacia complicaciones hemorrágicas más graves.¹⁸

Implicaciones diagnósticas y criterios de gravedad

El dengue pediátrico representa un desafío clínico importante debido a la variabilidad de su presentación y al riesgo de un avance rápido hacia formas graves, lo que hace indispensable un diagnóstico oportuno y la identificación precisa de los criterios de gravedad.²³

El diagnóstico del dengue en esta población y su confirmación se fundamenta en la integración de criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.²⁴ No obstante, la diferenciación diagnóstica suele ser compleja, esto se debe a su vector, el *Aedes aegypti*, ya que dicho vector también es responsable de transmitir el chikunguña y el zika, los cuales comparten manifestaciones iniciales similares.²⁴

Asimismo, la fiebre aguda no diferenciada con manifestaciones clínicas inespecíficas (frecuente en las fases tempranas del dengue) se superpone con un amplio espectro de infecciones de origen viral o bacteriano.²⁵ Este cuadro se define como un episodio febril de más de 24 horas y menos de siete días acompañado de signos clínicos inespecíficos.²⁶ Dentro de este grupo se incluyen patologías como rubéola, sarampión, enterovirus, influenza, chikunguña, hepatitis viral, fiebre amarilla, leptospirosis, meningococemia y meningitis, las cuales comparten una presentación clínica similar, lo que dificulta el diagnóstico temprano.²⁷

En este contexto, los métodos de laboratorio desempeñan un papel fundamental. Una de las pruebas más utilizadas es la detección del antígeno NS1, una proteína no estructural que el virus libera en las fases tempranas de la infección, incluso antes de que se produzcan los anticuerpos.^{28,29} Asimismo, la serología para inmunoglobulinas IgM e IgG permite identificar la respuesta inmune humoral en las distintas etapas del curso clínico.^{28,29} De igual manera, la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) es útil en los primeros días de la enfermedad, al detectar directamente el material genético viral.^{28,29} No obstante, la sensibilidad de estos métodos depende del momento de la toma de la muestra y de la fase de evolución del cuadro clínico.^{28,29} En áreas con recursos limitados, donde el acceso a estas pruebas no siempre está garantizado, los médicos deben apoyarse en parámetros clínicos y hematológicos.^{24,29}

En los últimos años han surgido nuevas herramientas diagnósticas, entre ellas la espectroscopia Raman mejorada por superficie (SERS) combinada con inteligencia artificial.³⁰

Estas herramientas han mostrado una alta precisión para distinguir casos de dengue de otras fiebres que pueden enmascarar la enfermedad, y son de gran ayuda para predecir la gravedad en etapas tempranas, permitiendo la posibilidad de transformar el abordaje diagnóstico en entornos con limitaciones de recursos por uno más eficaz y eficiente.³⁰ A pesar de su potencial, todavía requieren validación en poblaciones más amplias antes de una implementación rutinaria.³⁰

La identificación temprana de los signos de alarma y los criterios de gravedad son fundamentales para prevenir complicaciones y mortalidad en esta población.³¹ Por lo tanto, en 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció siete signos de alarma destinados a identificar en todas las poblaciones a los pacientes con mayor riesgo de evolucionar a dengue grave.³² Estos incluyen: dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, acumulación clínica de líquidos (como ascitis o derrame pleural), sangrado de mucosas, letargia o inquietud, hepatomegalia mayor a 2 cm y aumento del hematocrito acompañado de un descenso rápido de plaquetas.³² La presencia de cualquiera de estos hallazgos indica un riesgo elevado de complicaciones.^{31,32}

El valor predictivo de los signos de alarma varía según la edad.³¹ En lactantes, la hepatomegalia y la acumulación de líquidos son los indicadores más relevantes, y su ausencia hace poco probable el avance a dengue grave.³¹ En niños de uno a 14 años y adolescentes, el aumento del hematocrito junto con la disminución acelerada de las plaquetas constituye el signo más discriminativo, seguido del dolor abdominal, vómitos y evidencia de extravasación de líquidos.^{31,33} Además de estos criterios, se han identificado otros predictores clínicos y de laboratorio asociados de manera independiente con formas graves de la enfermedad, entre ellos la letargia, presión arterial sistólica menor a 90 mmHg, tiempo de llenado capilar prolongado, aumento del hematocrito, trombocitopenia, elevación de transaminasas e hipoalbuminemia.^{29,34-37}

En consecuencia, la OMS define el dengue grave como la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: fuga severa de plasma que pueda conducir a choque o a acumulación de líquidos con dificultad respiratoria, hemorragia grave o afectación significativa de órganos como el hígado, el sistema nervioso central o el corazón.^{22,31,32,38}

Alteraciones hematológicas más relevantes en población pediátrica

Las alteraciones hematológicas constituyen un componente central en la evaluación clínica del dengue pediátrico, permiten diferenciar fases clínicas, detectar riesgo de evolución y tomar decisiones terapéuticas que evalúan el manejo de líquidos, la necesidad de transfusión u otras terapias.¹³ En los cuadros iniciales suelen predominar cambios moderados como leucopenia y disminución progresiva de plaquetas; sin embargo, a medida que la infección avanza hacia formas más graves, estos patrones se intensifican.³⁹

En este sentido, las presentaciones severas tienden a mostrar trombocitopenia más marcada, mientras que los cuadros más leves se asocian predominantemente con leucopenia.⁴⁰ Asimismo, en los casos más graves, el aumento del hematocrito y la hemoglobina refleja una fuga plasmática

progresiva, producto de la acción transitoria de citocinas y otros mediadores que alteran la función de barrera del endotelio.⁴¹

En el análisis hematológico pediátrico, el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) varía según la edad. Se considera neutropenia cuando el RAN es menor de 1 500/ μ L en niños mayores de un año y en adultos, la severidad de la neutropenia se gradúa según el nivel de RAN: leve entre 1 000 y 1 500/ μ L, moderada entre 500 y 1 000/ μ L y severa cuando desciende por debajo de 500/ μ L.⁴² Respecto de la trombocitopenia, ésta se define como un recuento plaquetario por debajo de 150 000/mm³.⁴³

A la hora de evaluar cada uno de los parámetros hematológicos, la trombocitopenia es el hallazgo más característico.⁴⁴ De hecho, en el contexto de dengue grave, este criterio junto con una relación aspartato aminotransferasa/plaquetas elevadas e hipoalbuminemia constituyen uno de los marcadores principales para identificar y estimar la gravedad del cuadro clínico en niños.⁴⁵

En esta misma línea, la fracción de plaquetas inmaduras (FPI) y otros índices automatizados han mostrado utilidad pronóstica.⁴⁶ Una FPI elevada predice una recuperación

plaquetaria en 48 a 72 horas y permite reducir el número de transfusiones innecesarias en niños sin sangrado activo.^{46,47} Por otro lado, el recuento de leucocitos (con valores de referencia para menores de 12 años entre 5 y 90.2%) suele estar moderadamente disminuido (con una media de 47.7%) en etapas tempranas, y usualmente es un marcador de fase febril que se correlaciona con mayor probabilidad de complicaciones.⁴⁸

En este contexto, la hemoconcentración combinada con una reducción rápida del recuento plaquetario permite identificar de forma temprana el riesgo de choque hipovolémico, y guía la necesidad de iniciar una reposición oportuna y adecuada de líquidos para estabilizar al paciente.⁴⁹

Con el fin de sintetizar estos patrones clínicos y facilitar su interpretación comparativa, en el cuadro 1 se presenta un resumen de las principales alteraciones hematológicas observadas en la población pediátrica con dengue. En este cuadro se organizan los parámetros más relevantes, la frecuencia reportada y su comportamiento a lo largo del curso de la enfermedad, lo que permite visualizar de manera clara las tendencias descritas previamente y su utilidad diagnóstica y pronóstica.

Cuadro 1.
Principales alteraciones hematológicas, y sus tendencias, en dengue pediátrico

Parámetro ⁴³	Hallazgos ⁴³
Leucopenia ⁴³	Presente en 65.8% de los pacientes; 72.4% durante los primeros 5 días; 84.9% tuvo al menos un episodio en el curso clínico ⁴³
Neutropenia ⁴³	Presente en 19.4% en el primer hemograma y en 48.6% en algún momento de la enfermedad ⁴³
Trombocitopenia ⁴³	Presente en 30.4% en los paraclínicos iniciales y en 57.6% a lo largo de la enfermedad ⁴³
Hematocrito ⁴³	6.96% presentó un aumento del hematocrito mayor de 10% respecto del valor basal ⁴³

En resumen, las alteraciones en el hemograma en el dengue pediátrico (incluyendo leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, variaciones del hematocrito, entre otras) en adición con las pruebas bioquímicas, el contexto epidemiológico y la semiología del paciente permiten identificar la fase de la enfermedad y orientar conductas clínicas más precisas. Contar con métodos diagnósticos accesibles, rápidos y útiles, como el hemograma, a largo plazo se convierte, en una herramienta fundamental para disminuir complicaciones y optimizar el manejo.⁴⁰

Avances recientes y retos en la evaluación hematológica

En los últimos años los avances en la medicina han permitido un mayor entendimiento de las alteraciones hematológicas, incluidas las causadas por el dengue.⁵⁰ Uno de los pilares del diagnóstico inicial del dengue ha sido el hemograma completo, ya que muestra hallazgos como trombocitopenia, leucopenia y hemoconcentración. Estos valores, junto con las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad, se han vuelto piezas fundamentales en el diagnóstico del dengue y sus complicaciones; sin embargo, siguen siendo herramientas poco específicas.^{51,52}

Los avances en las pruebas diagnósticas han permitido la identificación de biomarcadores relacionados con la enfermedad, tales como el volumen plaquetario medio (VPM), el ancho de distribución eritrocitaria (ADE), entre otros.^{53,54}

Algunos estudios han mostrado que un aumento en el VPM se puede asociar a mayor activación plaquetaria, mientras que un incremento en el ADE se relaciona con destrucción periférica de plaquetas con respuesta compensatoria de la médula.^{53,54} Aunque son innovadores, todavía falta estudiar más estos biomarcadores para asegurar su efectividad en la estratificación de la gravedad del dengue.^{53,54}

Las pruebas moleculares se usan cada vez para el diagnóstico de diversas enfermedades, incluido el dengue.^{51,55} La RT-PCR se ha utilizado para la identificación del ARN viral a través de muestras como suero, sangre y orina hasta cinco días después del inicio de los síntomas.^{51,56,57} El ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) es otra prueba molecular que se ha vuelto uno de los pilares del diagnóstico para esta enfermedad; este inmunoensayo permite la identificación de la proteína NS1 en suero y plasma hasta siete días después del inicio de los síntomas.^{51,56}

A pesar de estos avances, aún existen limitaciones en la estratificación de la gravedad del dengue.⁵⁷ La falta de pruebas diagnósticas accesibles en zonas endémicas dificulta la clasificación temprana de los pacientes pediátricos, lo que incrementa el riesgo de complicaciones.^{57,58} Además, la variabilidad fisiológica de los pacientes pediátricos, sumada a la similitud clínica entre el dengue y otros virus, abre la posibilidad de reacciones cruzadas en el diagnóstico, lo que dificulta la identificación correcta y el tratamiento oportuno de la enfermedad.⁵⁸

Conclusiones

Aun con los avances, el dengue pediátrico continúa siendo un reto para los sistemas de salud en regiones endémicas. Su alta prevalencia, acompañada de la respuesta inmune infantil y las alteraciones hematológicas secundarias a la fisiopatología viral hacen de esta patología una condición compleja de tratar y de diagnosticar.

La literatura que revisamos demuestra que los pacientes pediátricos suelen ser más susceptibles a presentar las formas graves de la enfermedad debido a su sistema inmune inmaduro y a una hematopoyesis más susceptible al daño. Paraclínicos como la trombocitopenia progresiva, la leucopenia, la hemoconcentración y los cambios en el endotelio se han convertido en herramientas clave en el diagnóstico de esta patología debido a que permiten evaluar el riesgo de complicaciones y ayudan a orientar el tratamiento.

Referencias

- Kristan, M., Ahmed, F., Susong, K., Allel, K., Yakob, L., Cameron, M. *et al.*, "Quantifying the potential relative roles of *Aedes aegypti* and *A. albopictus* in dengue transmission: a systematic literature review and meta-analysis of dengue virus prevalence in both vectors", *Int J Infect Dis*, 2025, 159: 108004.
- Da Cruz, Z., Araujo, A., Ribas, A. y Nithikathkul, C., "Dengue in Timor-Leste during the COVID-19 phenomenon", *Front Public Health*, 2023, 11: 1057951.
- Bengolea, A., Scigliano, C., Ramos-Rojas, J., Rada, G., Catalano, H. e Izcovich, A., "Effectiveness and safety of the tetravalent TAK-003 dengue vaccine: a systematic review", *Medicina* (Buenos Aires), 2024, 84 (4): 689-707.
- Deng, J., Zhang, H., Wang, Y., Liu, Q., Du, M., Yan, W. *et al.*, "Global, regional, and national burden of dengue infection in children and adolescents: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2021", *EClinicalMedicine*, 2024, 78: 102943.
- Salombe, L.E.S., Nurnaningsih, A.S. y Arguni, E., "Prognostic factors for mortality in children with severe dengue: a single-centre retrospective cohort study", *Heliyon*, 2025, 11 (9): e43021.
- Panchanadikar, N., Palkar, S. y Lalwani, S., "Outcome of dengue infection and risk factors for severe dengue in Indian children", *J Vector Borne Dis*, 2025, 62 (3): 344-350.
- Olivera, M., Porras-Villamil, J. y Fuentes, M., "Outbreaks and incidence of vector-borne diseases in Colombia (2007-2024): impact of climate change and deforestation", *Biomedica*, 2025, 45: 17-29.
- Salgado, D., Rivera, G., Pinto, W., Rodríguez, J., Acosta, G., Castañeda, D. *et al.*, "Unique immune blood markers between severe dengue and sepsis in children", *Pediatr Infect Dis J*, 2023, 42 (9): 792-800.
- Corzo-Gómez, J., Picazo, O., Castellanos-Pérez, M. y Briones-Aranda, A., "Systematic review of the serotonic system in the pathophysiology of severe dengue: the theory of thrombocytopenia and vascular extravasation", *Mini Rev Med Chem*, 2023, 23 (2): 230-243.
- Narváez, F., Montenegro, C., Juárez, J., Zambrana, J., González, K., Videá, E. *et al.*, "Dengue severity by serotype and immune status in 19 years of pediatric clinical studies in Nicaragua", *PLoS Negl Trop Dis*, 2025, 10, 19 (1): e0012811.
- Lee, M., Voon, G., Lim, H., Chua, M. y Poh, C., "Innate and adaptive immune evasion by dengue virus", *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 16, 12: 1004608.
- Katzelnick, L., Gresh, L., Halloran, M., Mercado, J., Kuan, G., Gordon, A. *et al.*, "Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans", *Science*, 2017, 358 (6365): 929-932.
- Wong, J., Adams, L., Durbin, A., Muñoz-Jordán, J., Poehling, K., Sánchez-González, L. *et al.*, "Dengue: a growing problem with new interventions", *Pediatrics*, 2022, 149 (6): e2021055522.
- Kok, B., Lim, H., Lim, C., Lai, N. y Leow, C., "Dengue virus infection: a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy", *Virus Res*, 2023, 324: 199018.
- Khazali, A., Hadrawi, W., Ibrahim, F., Othman, S. y Nor-Rashid, N., "Thrombocytopenia in dengue infection: mechanisms and a potential application", *Expert Rev Mol Med*, 2024, 26: e26.
- Usuda, J., Praça, D., Fonseca, D., Marques, A., Filgueiras, I., Chaves, V. *et al.*, "Interferome signature dynamics during the anti-dengue immune response: a systems biology characterization", *Front Immunol*, 2023, 14: 1243516.
- Salazar-Flórez, J., Marín-Velásquez, K., Segura-Cardona, Á., Restrepo-Jaramillo, B., Ortega-Díaz, Y., Giraldo-Cardona, L. *et al.*, "Clinical manifestations of dengue in children and adults in a hyperendemic region of Colombia", *Am J Trop Med Hyg*, 2024, 110 (5): 971-978.
- McBride, A., Duyen, H., Vuong, N., Tho, P., Tai, L., Phong, N. *et al.*, "Endothelial and inflammatory pathophysiology in dengue shock: new insights from a prospective cohort study in Vietnam", *PLoS Negl Trop Dis*, 2024, 18 (3): e0012071.
- Cherie, T., Choong, C., Abid, M., Weber, M., Yap, E., Seneviratne, S. *et al.*, "Immuno-haematologic aspects of dengue infection: biologic insights and clinical implications", *Viruses*, 2024, 16 (7): 1090.
- Guo, L., Gu, Y., Zhang, Y., Zhang, H., Weng, W., Wu, S. *et al.*, "Platelet dynamics and thrombocytopenia in dengue fever: a prospective cohort study from Shenzhen,

Ha habido avances en las técnicas diagnósticas, como el descubrimiento de posibles biomarcadores, el uso de pruebas moleculares y tecnologías basadas en la inteligencia artificial. Sin embargo, aún hay limitaciones importantes en su accesibilidad y aplicabilidad clínica, en especial en zonas endémicas. Por esto, el hemograma continúa siendo uno de los pilares del diagnóstico y la evaluación del dengue pediátrico.

Finalmente, mejorar la vigilancia clínica del dengue pediátrico, el reconocimiento temprano de signos de alarma y el acceso a herramientas diagnósticas oportunas es importante para reducir la morbilidad y mejorar los desenlaces en pacientes pediátricos.

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

Financiamiento: ninguno.

- China", *New Microbes New Infect*, 2025, 67: 101624.
21. Chanh, H., Trieu, H., Tran-Kim, H., Huynh-Ngoc-Thien, V., Huyen, V., Moncada, A. *et al.*, "Kinetics of cardiovascular and inflammatory biomarkers in pediatric dengue shock syndrome", *Oxf Open Immunol*, 2024, 5 (1): iqae005.
 22. Tayal, A., Kabra, S. y Lodha, R., "Management of dengue: an updated review", *Indian J Pediatr*, 2023, 90 (2): 168-177.
 23. Wakimoto, M., Camacho, L., Guaraldo, L., Damasceno, L. y Brasil, P., "Dengue in children: a systematic review of clinical and laboratory factors associated with severity", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13 (12): 1441-1156.
 24. Corzo-Gómez, J., Guzmán-Aquino, S., Vargas-de León, C., Megchún-Hernández, M. y Briones-Aranda, A., "Bayesian analysis used to identify clinical and laboratory variables capable of predicting progression to severe dengue among infected pediatric patients" *Children* (Basilea), 2023, 10 (9): 1508.
 25. Rocha, S., Pires, R., Monteiro, D., Cronemberges, T., Souza, N., Colares, J. *et al.*, "Is there an overestimation of dengue compared with that of other acute febrile syndromes in childhood?", *PLOS Negl Trop Dis*, 2024, 18 (6): e0012137.
 26. Machado, B., Cardoso, D., De Paulis, M., Escobar, A. y Gilio, A., "Fever without source: evaluation of a guideline", *J Pediatr* (Rio de Janeiro), 2009, 85 (5): 426-432.
 27. Simmons, C., Farrar, J., Nguyen, V. y Wills, B., "Dengue", *N Engl J Med*, 2012, 366: 1423-1432. DOI: 10.1056/NEJMra1110265.
 28. Fisher, R., Lustig, Y., Sklan, E. y Schwartz, E., "The role of ns1 protein in the diagnosis of flavivirus infections", *Viruses*, 2023, 15 (2): 572.
 29. Habiba, K., Farzana, K., Afroza, S., Shaidur, R., Toshiba, R., Md. Atiqul, I. y Tasnuva, K., "Clinical, hematological and biochemical profile of dengue syndromes in children", *Asian Journal of Pediatric Research*, 2025, 15 (2): 27-35.
 30. Waiwijit, U., Eiamchai, P., Limwichan, S., Horprathum, M., Prommool, T., Puttikhunt, C. *et al.*, "Discrimination of dengue diseases in children using surface-enhanced Raman spectroscopy coupled with machine learning approaches", *Anal Chem*, 2025, 97 (28): 15122-31.
 31. Karyanti, M., Uiterwaal, C., Hadinegoro, S., Widyahening, I., Saldi, S., Heesterbeek, J. *et al.*, "The value of warning signs from the WHO 2009 dengue classification in detecting severe dengue in children", *Pediatr Infect Dis J*, 2024, 43 (7): 630-634.
 32. Organización Mundial de la Salud (OMS), *Directrices para el diagnóstico, el tratamiento, la prevención y el control*, 1ª ed., Ginebra, OMS, 2009.
 33. Karyanti, M., "Facing dengue in pediatrics: studies in a highly endemic region", *Utrecht*, 2023.
 34. Idrus, N., Md. Jamal, S., Abu-Bakar, A., Embong, H. y Ahmad, N., "Comparison of clinical and laboratory characteristics between severe and non-severe dengue in paediatrics", *PLOS Negl Trop Dis*, 2023, 17 (12): e0011839.
 35. Tsheten, T., Clements, A., Gray, D., Adhikary, R., Furuja-Kanamori, L. y Wangdi, K., "Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis", *Infect Dis Poverty*, 2021, 10 (1): 123.
 36. Nguyen, R., Lam, H. y Phan, H., "Liver impairment and elevated aminotransferase levels predict severe dengue in Vietnamese children", *Cureus*, 2023, 15 (10): e47606.
 37. Shabil, M., Bushi, G., Apostolopoulos, V., Alrahbeni, T., Al-Mugheed, K., Khatib, M. *et al.*, "Hypoalbuminemia as a predictor of severe dengue: a systematic review and meta-analysis", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2025, 2 (1): 105-118.
 38. Rosenberger, K., Alexander, N., Martínez, E., Lum, L.C.S., Dempfle, C., Junghanss, T. *et al.*, "DENCO Clinical Study Group. Severe dengue categories as research endpoints-results from a prospective observational study in hospitalised dengue patients", *PLOS Negl Trop Dis*, 2020, 14 (3): e0008076.
 39. Fira, A., None, J., Dominicus, H. y Dwiyantri, P., "Hematology profiles and disease severity of pediatric dengue virus infection at a tertiary hospital in Surabaya, Indonesia", *Majalah Biomorfologi*, 2024, 34 (1): 1-9.
 40. Nandwani, S., Bhakhri, B., Singh, N., Rai, R. y Singh, D., "Early hematological parameters as predictors for outcomes in children with dengue in Northern India: a retrospective analysis", *Rev Soc Bras Med Trop*, 2021, 54: e05192020.
 41. Shashikant, S., Taruna, B., Neha, S. y Vijay, K., "Predicting severity in dengue patients: how far have we reached?", *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*, 2024, 13 (2): 94-100.
 42. Orkin, S.H., Nathan, D.G., Ginsburg, D. *et al.*, *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, 7ª ed., Filadelfia, Saunders, 2009.
 43. Escarrá, F., Ravina, M., López-Yunes, M., Videla, C., Lucero, A., Parellada, C. *et al.*, "Clinical and diagnostic characteristics of dengue in children during the 2023-2024 outbreak in Buenos Aires, Argentina", *Arch Argent Pediatr*, 2025: e202510841.
 44. Hossain, J., Das, M., Shahjahan, M., Islam, M. y Towhid, S., "Clinical and hematological manifestation of dengue patients in 2022 outbreak: a tertiary care hospital-based cross-sectional study", *Health Science Reports*, 2025, 8 (1).
 45. Su-Yin, M., Haddawy, P., Meth, P., Srikaew, A., Wave-manee, C., Niyom, S.L. *et al.*, "Prognostic prediction of dengue hemorrhagic fever in pediatric patients with suspected dengue infection: a multi-site study", *PLOS One*, 2025, 20 (8): e032760.
 46. Somia, I., Purnamasidhi, C., Shanti, D., Purnama, G. y Adiputra, I., "Immature platelet fraction as a clinical predictor for enhanced platelet recovery in patients with dengue fever", *One Health Bulletin*, 2025, 5 (3): 119-123.
 47. Abeyasuriya, V., Seneviratne, S., De Mel, P., Clarice, C., Chandrasena, L., Yip, C. *et al.*, "The immature platelet fraction, a predictive tool for early recovery from dengue-related thrombocytopenia: a prospective study", *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2022, 116 (5): 424-432.
 48. Emilio, J., Marín, K., Segura, M., Nelly, B., Ortega, E., Stella, L. *et al.*, "Clinical manifestations of dengue in children and adults in a hyperendemic region of Colombia", *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2024, 110 (5): 971-978.
 49. Liang, Y., Liang, S., Huang, J., Hu, L., Wu, Q., Li, Z. *et al.*, "The nadir platelet count in the first 48 h after ICU admission is a potential predictor of acute kidney injury in hemorrhagic shock patients", *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24 (1): 1-10.
 50. "Clinical and hematological profiles of children with dengue residing in a non-endemic zone of Bangladesh", *PLOS Negl Trop Dis*, 2022, 16 (10): e0010847.

51. Witte, P., Venturini, S., Meyer, H., Zeller, A. y Christ, M., "Dengue fever: diagnosis, risk stratification, and treatment", *Dtsch Arztebl Int*, 2024, 121 (23): 773-778.
52. Sinha, B., Goyal, N., Kumar, M., Choudhary, A., Arya, A., Revi, A., Dutta, A. *et al.*, "Incidence of lab-confirmed dengue fever in a pediatric cohort in Delhi, India", *PLOS Negl Trop Dis*, 2022, 16 (4): e0010333.
53. Sontakke, R., Aglave, N. y Dua, H., "Correlation of platelet parameters with the severity of thrombocytopenia in dengue fever in children aged less than 18 years at a tertiary care centre: a cross-sectional study", *Cureus*, 2024, 16 (3): e56829.
54. Kalabamu, F. y Maliki, S., "Use of hematological changes as a predictor of dengue infection among suspected cases at Kairuki Hospital in Dar Es Salaam, Tanzania: a retrospective cross sectional study", *East Afr Health Res J*, 2021, 5 (1): 91-98.
55. Macêdo, J., Frias, I., Oliveira, M., Zanghelini, F. y Andrade, C., "A systematic review and meta-analysis on the accuracy of rapid immunochromatographic tests for dengue diagnosis", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2022, 41 (9): 1191-1201.
56. Bonney, J., Pratt, D., Ofori, M., Hayashi, T., Abankwa, A., Awuku-Larbi, Y. *et al.*, "Molecular detection of dengue virus from febrile patients in Ghana", *BMC Infect Dis*, 2024, 24 (1): 1382.
57. Silva, Á., Carvalho, F., Pinto, G., Saad, L., Curado, M., Dombroski, T. *et al.*, "Analysis of signs and symptoms in confirmed cases of severe dengue among children aged 0 to 10 years old", *Einstein*, 2024, 22: eAO0546.
58. Hakami, A., Tomehi, R., Irekeola, A., Dobie, G., Alasmari, S., Makkawi, M. *et al.*, "Hematological parameters in recent and past dengue infections in Jazan Province, Saudi Arabia", *Saudi Med J*, 2025, 46 (5): 515-521.

Taramuel-Guerrero, Sofía Isabella¹
Restrepo-López, María Fernanda²
Sánchez-Martínez, Alexandra³
Cardona-Maya, Walter D.²
Velilla, Paula A.¹

La vacuna contra el virus de la inmunodeficiencia humana podría cambiar la historia

The vaccine against the human immunodeficiency virus could change history

Fecha de aceptación: febrero 2026

Resumen

La búsqueda de una vacuna profiláctica o terapéutica eficaz contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha avanzado de manera significativa gracias al desarrollo de nuevas plataformas tecnológicas y a una mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos necesarios para inducir protección. El objetivo de esta revisión narrativa de la literatura es recopilar los avances alcanzados en los últimos 10 años en la vacunación contra el VIH. Los esfuerzos de investigación se han centrado en estrategias de diseño de inmunógenos basados en la estructura, dirigidas a activar precursores de linaje de células B capaces de generar anticuerpos ampliamente neutralizantes (bnAbs), así como en el uso de vectores virales optimizados, vacunas en mosaico y plataformas de ARNm enfocadas en la inducción de una respuesta celular eficiente. Aunque varios ensayos clínicos en fases 2 y 3 no alcanzaron la eficacia protectora esperada, sus resultados han sido decisivos para buscar la protección inmunológica y optimizar los esquemas, descartando enfoques insuficientes. Adicionalmente se han explorado combinaciones innovadoras, como la integración de vacunas experimentales con profilaxis farmacológica y la administración secuencial de inmunógenos diseñados para guiar la maduración de bnAbs.

Una vacuna eficaz contra el VIH es científicamente posible, y los avances de los últimos años han contribuido a su desarrollo al plantear estrategias combinadas e innovadoras.

Palabras clave: virus de inmunodeficiencia humana, vacunas profilácticas, inmunogenicidad, ensayos clínicos, anticuerpos neutralizantes.

Abstract

The search for an effective prophylactic or therapeutic vaccine against human immunodeficiency virus (HIV) has advanced significantly, driven by the development of new technological platforms and a better understanding of the immunological mechanisms required to elicit protection. The objective of this narrative review of the literature is to synthesize advances in HIV vaccination over the past 10 years. Research efforts have focused on structure-based immunogen design strategies to activate B-cell lineage precursors capable of generating broadly neutralizing antibodies (bnAbs), as well as on the use of optimized viral vectors, mosaic vaccines, and mRNA platforms to elicit robust cellular responses. Although several phase 2 and 3 clinical trials did not achieve the expected protective efficacy, their results have been decisive in the search for immune protection and in the optimization of regimens, ruling out insufficient approaches. In addition, innovative combinations have been explored, such as integrating experimental vaccines with pharmacological prophylaxis and sequentially administering immunogens to guide the maturation of bnAbs.

An effective HIV vaccine is scientifically feasible, and recent advances have contributed to its development through the development of combined, innovative strategies.

Keywords: human immunodeficiency virus, prophylactic vaccines, immunogenicity, clinical trials, neutralizing antibodies.

¹ Grupo de Inmunovirología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Grupo Reproducción, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

³ School of Biosciences, Faculty of Health and Medical Sciences,

Universidad de Surrey, Guildford, Reino Unido

Correspondencia: Dra. Paula A. Velilla

Grupo de Inmunovirología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Calle 67 núm. 53-108, Aranjuez, Medellín, Colombia

Dirección electrónica: paula.velilla@udea.edu.co

Introducción

La infección por el VIH continúa siendo uno de los principales problemas de salud pública. Desde la identificación del VIH como el agente causal del SIDA en 1984, el desarrollo de una vacuna contra el virus ha sido uno de los mayores desafíos de la inmunología moderna. Entre las estrategias más recientes se incluyen vacunas con vectores virales que buscan generar respuestas humorales y celulares,^{1,2} vacunas experimentales con profilaxis farmacológica (PREP) para prevenir desde el uso de TAR³ e incluso el uso de ADN y proteínas recombinantes con el fin de producir anticuerpos específicos contra el virus.⁴ Además, se ha recurrido al uso de inmunógenos de diseño estructural dirigidos a activar y madurar precursores de bnAbs frente al VIH-1, los cuales constituyen una de las estrategias más innovadoras en los ensayos clínicos de nueva generación.^{5,6} De los más de 300 ensayos clínicos de vacunas realizados desde 1987, incluidos 11 ensayos de eficacia, la mayoría no ha logrado demostrar la inmunidad protectora necesaria para prevenir la infección por el VIH.⁷

El desarrollo de estrategias vacunales frente al VIH-1 se ve limitado por diversos desafíos de carácter biológico e inmunológico. El primero de ellos es la alta variabilidad genética del virus, principalmente en el gen de la envoltura (*ENV*), con 5 regiones hipervariables en la zona más externa de gp120⁸; adicionalmente la alta complejidad estructural de la envoltura, que incluye el alto nivel de glicosilación de ENV con más de 50% de su masa en azúcares (N-glicosilación), que induce un enmascaramiento conformacional, lo que impide la unión de anticuerpos (escudo de glicanos),⁹ así como el poco acceso al sitio de unión a la molécula CD4 y es, por tanto, muy poco susceptible a la neutralización mediada por anticuerpos.¹⁰ Asimismo, el desprendimiento de gp 120 que modula la respuesta celular; la integración del virus al genoma (provirus) y el establecimiento de reservorios, que esconde al virus del sistema inmune; la infección y destrucción de linfocitos T CD4+; la infección de células presentadoras de antígeno, que limita el desarrollo de respuesta inmunes adaptativas adecuadas, y la alta tasa de replicación del virus, son otros factores que constituyen un reto para el desarrollo de una vacuna contra el VIH.^{11,12}

Las primeras vacunas se diseñaron para inducir la generación de anticuerpos neutralizantes, considerando que éstos podrían conferir una protección suficiente contra la infección por el VIH. Las estrategias iniciales se basaron en la producción de glicoproteínas de envoltura (principalmente gp120 o gp160, Env), las cuales están involucradas en la entrada del virus a las células blanco. El primer ensayo clínico que evaluó una vacuna preventiva contra el VIH en humanos, realizado en Estados Unidos, tuvo lugar en 1987, con una formulación basada en la proteína recombinante gp160, también conocida como vaxsyn HIV-1, producida mediante un sistema de expresión de proteínas con baculovirus en células de insecto.¹³ La vacuna demostró que es segura y capaz de inducir anticuerpos, aunque no neutralizantes. Sin embargo, vaxsyn HIV-1, no demostró eficacia preventiva ni capacidad para frenar la evolución de la infección.^{14,15}

A principios de la década de los 2000, la investigación clínica se concentró en las vacunas recombinantes basadas en la proteína gp120, en particular AIDSVAX (Ge-

nentech), con una estrategia de vacuna bivalente, que fue evaluada en los ensayos de fase 3, VAX003 y VAX004. Ambos estudios incluyeron a poblaciones de alto riesgo de contraer la infección, pero con diferentes rutas de exposición al virus. VAX003 evaluó la vacuna AIDSVAX B/E, la cual consistía en los subtipos B MN y E de la proteína gp120, con hidróxido de aluminio (AL(OH)₃) como adyuvante, en personas usuarias de drogas intravenosas en Tailandia. VAX004 evaluó la vacuna AIDSVAX B/B, conformada por dos subtipos de la proteína gp120, MN y GNE8. VAX004 incluyó a hombres que tienen sexo con hombres y a mujeres en alto riesgo por transmisión heterosexual en Estados Unidos, Canadá y Países Bajos. Estos ensayos, realizados entre 1998 y 2003, no demostraron una reducción significativa de la incidencia de infección por el VIH ni de la evolución de la enfermedad. Los análisis inmunológicos complementarios, hechos una vez conocidos los resultados, evidenciaron que los anticuerpos inducidos por la vacuna tenían escasa capacidad neutralizante frente a la alta diversidad genética del virus.¹⁶⁻¹⁸

Aunque las primeras vacunas demostraron que eran seguras y capaces de inducir respuestas humorales y celulares detectables, principalmente mediadas por linfocitos T CD4+, su inmunogenicidad fue subóptima, ya que no logró una inducción eficiente de anticuerpos con capacidad de neutralización cruzada ni de respuestas de linfocitos T CD8+ específicas sostenidas y funcionalmente robustas. Estos hallazgos tempranos permitieron comprender la profunda complejidad estructural de la Env y las dificultades inherentes a inducir anticuerpos ampliamente neutralizantes frente a un virus muy variable y con mecanismos de evasión sofisticados.¹⁹ Además, considerando los resultados desalentadores obtenidos con vacunas enfocadas en la inducción de respuestas humorales, una nueva oleada de ensayos clínicos se encaminó a evaluar la capacidad de nuevas plataformas de vacunación, como vectores virales y ADN, con el fin de promover la inmunidad celular, especialmente mediada por linfocitos T CD8+,²⁰ considerando que a principios de la década de los 2000 se hicieron importantes observaciones sobre la relevancia de los linfocitos T CD8+ en el control de la infección por el VIH y en la evolución de la enfermedad en personas no progresoras.^{21,22}

Uno de los candidatos más prometedores diseñados para inducir respuestas inmunes celulares fue MRK Ad5 subtipo B HIV-1 gag/pol/nef (Merck), una vacuna basada en un vector viral que utiliza un adenovirus tipo 5 (Ad5) con deficiencia de replicación. Esta vacuna se evaluó en dos estudios de fase 2b. El primero de ellos, iniciado en 2004, fue STEP (HVTN 502), se llevó a cabo en Australia, Brasil, Canadá, República Dominicana, Haití, Jamaica, Perú, Puerto Rico y Estados Unidos, donde el clado B del VIH-1 es predominante (el mismo subtipo incluido en la vacuna).²³ El estudio incluyó a hombres que tenían sexo con hombres, con múltiples parejas sexuales, así como a hombres y mujeres con alto riesgo de transmisión heterosexual en el Caribe. El segundo estudio fue Phambili (HVTN 503), que comenzó en 2007 y se realizó en Sudáfrica, donde predomina el clado C del VIH-1, para determinar la capacidad de la vacuna para inducir respuestas celulares frente a otras variantes virales.²⁴ Los participantes eran hombres y mujeres con riesgo de infección por transmisión heterosexual. Ambos estudios clínicos concluyeron en septiembre de 2007, cuando el primer reporte del estudio

STEP indicó que la vacuna no era efectiva.²⁵ Los análisis *post hoc* indicaron que existía una tendencia de incremento de la infección por VIH-1 en participantes hombres seropositivos para Ad5 o circuncidados que habían recibido la vacuna.^{23,24} Estos resultados negativos fueron muy sorprendentes para la comunidad científica debido a las expectativas que se tenían sobre la inducción de respuestas inmunes de tipo celular para el control del VIH.

El objetivo de esta revisión es recopilar los avances alcanzados en los últimos 10 años en la vacunación contra el VIH.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura científica con el propósito de describir los avances, las estrategias y los resultados de los ensayos clínicos sobre vacunas

profilácticas contra el VIH, así como las limitaciones y los desafíos en su desarrollo. Se incluyeron artículos en inglés y en español, disponibles en las bases de datos PubMed, Scielo y ClinicalTrials.gov. Se emplearon los términos de búsqueda "HIV vaccine", "HIV prophylactic vaccine", "PREP-vacc", "mosaic vaccine", "DNA vaccine", "Env gp120", y "HIV immunogenicity", así como combinaciones con términos como "efficacy", "safety", "immune response", "clinical trial" y "prophylaxis", con el fin de garantizar una cobertura lo más amplia y actualizada posible.

Los estudios se seleccionaron de acuerdo con su relevancia para el objetivo de la revisión, priorizando ensayos clínicos de fases 1, 2 y 3 publicados o registrados entre 2016 y 2025, junto con investigaciones experimentales que aportaran información sobre nuevos enfoques vacunales (cuadro 1).

Cuadro 1.
Ensayos y estudios sobre vacunas profilácticas contra el VIH entre 2016 y 2024

Año	Estudio/ ensayo	Tipo y fase	Población/ país	Intervención	Principales hallazgos	Ref.
2016-2019	HVTN 702, eficacia de ALVAC-HIV y gp120/MF59	Ensayo clínico fase 2b/3, aleatorizado y controlado con placebo	5.404 adultos (18-35 años). Sudáfrica	Vector poxviral ALVAC-HIV (VCP2438) + proteína bivalente gp120 subtipo C/MF59 (adyuvante)	Vacuna segura pero sin eficacia. Indujo anticuerpos IgG anti-gp120 y CD4+, sin correlato protector	(1)
2017-2021	Imbokodo/ HVTN 705/ HPX2008	Ensayo clínico fase 2b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	2 636 mujeres (18-35 años), África subsahariana (Malawi, Mozambique, Sudáfrica, Zambia, Zimbabue)	Vector Ad26.MOS4.HIV (mosaico tetravalente) + proteína gp140 del clado C adyuvada con fosfato de aluminio	Eficacia de 14.1%. Segura y bien tolerada, pero sin prevenir la infección. Indujo respuesta inmune sin correlato protector	(2)
2018-2021	IAVI G001	Ensayo clínico fase 1, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	48 adultos VIH negativos. Estados Unidos	Nanopartícula eOD-GT8 60mer (60 copias del dominio externo de gp120) adyuvada con AS01B	Vacuna segura y bien tolerada; indujo células B precursoras de bnabs vrc01 en 97% de los participantes, aunque sólo indujo precursores, sin producción de anticuerpos neutralizantes maduros	(5)
2020-2023	PREPvacc	Ensayo clínico fase 2b, multicéntrico, aleatorizado y controlado	Adultos jóvenes en Uganda, Tanzania y Sudáfrica	Combinación de vacunas ADN (PT123), MVA-CMDR y proteínas gp120/gp140, junto con comparadores de PREP oral (TDF/FTC o TAF/FTC)	Vacunas seguras e inmunogénicas; sin reducción significativa en la incidencia del VIH. La adherencia variable afectó los resultados; efectos adversos leves a moderados	(3)
2021-2023	IAVI G002	Ensayo clínico fase 1, multicéntrico	Adultos VIH negativos. Estados Unidos	Estrategia secuencial: priming con eOD-GT8 60mer seguido de boost con Core-g28v2 60mer (adyuvante AS01B)	Vacuna segura e inmunogénica; refuerza la maduración de células B hacia bnabs tipo vrc01. Las respuestas aún son parciales, por lo que no se demostró generación completa de bnabs funcionales	(6)

2022-2023	IAVI G003	Ensayo clínico fase 1, aleatorizado, abierto	Adultos VIH negativos. Ruanda y Sudáfrica	Estrategia <i>germline-targeting</i> con eOD-GT8 60mer sola o combinada con mRNA-1644v2-Core	Evaluó la inmunogenicidad en población africana; confirmó la seguridad y la activación de linfocitos B específicos del epítipo CD4bs, con buena tolerancia, aunque éstos solo son resultados preliminares	(6)
2022-2024	EHVA P01/ANRS VRI08	Ensayo clínico fase 1 (internacional)	Adultos sanos no infectados por VIH, entre 18 y 55 años. Francia, Suiza y Reino Unido	Vacuna de replicón de ADN del clado C (DREP) sola o combinada con proteína ENV del clado C	Segura e inmunogénica. Efectos adversos leves. Activó el sistema inmune, pero no evaluó la eficacia preventiva	(26)
2017-2020	AELIX-002	Ensayo clínico fase 1, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	45 adultos con VIH en TAR temprano. España.	Inmunógeno HTI (HIVACAT T-cell immunogen) administrado mediante vectores chadox1 y MVA	Vacuna segura e inmunogénica. Indujo respuestas amplias de linfocitos T CD4+ y CD8+. No logró control viral sostenido tras interrupción del TAR en la mayoría de participantes	(27)
2021-2023	AELIX-003	Ensayo clínico fase 2a, aleatorizado doble ciego y controlado con placebo	50 hombres con VIH en supresión virológica bajo TAR. España	chadox1-HTI + MVA-HTI combinados con agonista TLR7 (vesatolimod)	Régimen seguro e inmunogénico; indujo respuestas T robustas. No demostró diferencia significativa en control post-TAR frente a placebo, aunque se observó retraso en el rebote viral asociado a mayor magnitud de respuesta T	(28)
2017-2019	HVTN 107	Ensayo clínico fase 1/2a	132 adultos VIH negativos. Sudáfrica, Mozambique y Zimbabue	ALVAC-HIV (subtipo C) + proteína gp120 con comparación de adyuvantes (MF59 vs. alumbre)	Esquema seguro y bien tolerado. No se observaron diferencias significativas en magnitud/calidad de respuesta humoral o celular entre MF59 y alumbre	(29)
2022-2024	HVTN 706/HPX3002	Ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	~3.900 hombres cisgénero y personas trans sin VIH; América Latina, Estados Unidos y Europa	Ad26.MOS4.HIV (vector adenovirus 26 con antígenos mosaico Env/Gag/Pol) + refuerzo proteína gp140 (adyuvante aluminio)	Régimen seguro e inmunogénico, pero sin reducción significativa en la adquisición del VIH comparado con placebo. Ensayo suspendido por futilidad	(30)
2020-2023	UCSF-amFAR	Ensayo experimental de intervención combinada	10 adultos con VIH en TAR. Estados Unidos	Vacuna con elementos conservados (CE DNA + MVA) + anticuerpos ampliamente neutralizantes (10-1074 y VRC07-523Ls) + agonista TLR9	Estrategia combinada segura. Subgrupo logró control virológico transitorio tras interrupción del TAR (3-6 meses), sugiriendo potencial en estrategias de cura funcional	(31)

La inmunización heteróloga como estrategia para inducir respuestas humores y celulares

Un hito fundamental en la historia de las vacunas contra el VIH ocurrió con el ensayo RV144, que fue el primero en demostrar un nivel de protección, aunque modesto. Este estudio evaluó un régimen de vacunación heteróloga denominado *prime-boost*, en el que se utiliza una vacuna inicial *prime* seguida de una dosis de refuerzo *boost* con una vacuna generalmente diferente, para potenciar las res-

puestas inmunes humores y celulares. El ensayo RV144 se evaluó en Tailandia entre 2003 y 2006 e incluyó una vacuna inicial basada en un vector viral denominado ALVAC-HIV (VCP1521, Sanofi Pasteur), derivado del virus de la viruela aviar ALVAC y modificado genéticamente para expresar antígenos del VIH (como env, gag, pro), con la proteína recombinante AIDSVAX B/E (previamente evaluada en el estudio VAX003) como refuerzo, se observó una reducción relativa del riesgo de 31.2% a los 42 meses de seguimiento.³²

Análisis inmunológicos posteriores identificaron la importancia de los anticuerpos IgG dirigidos contra la región v1/v2 de gp120 como correlato de una disminución de riesgo, mientras que niveles elevados de IgA plasmática se asociaron con una menor eficacia.³³ Aunque RV144 no avanzó a aprobación, este estudio estableció el dominio v1/v2 y las funciones no neutralizantes como blancos clave, demostrando la importancia de los anticuerpos en el control de la infección y propiciando el desarrollo de ensayos como Mosaico y de estrategias *prime-boost* para el VIH. Sumado a las fallas del estudio STEP, los resultados de RV144 motivaron el diseño de vacunas enfocadas en la generación de anticuerpos en los años siguientes.

Entre 2016 y 2019, en Sudáfrica se llevó a cabo el ensayo clínico HVTN 702 (Uhambo), un estudio de fase 2b/3, aleatorizado, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de una versión del estudio RV144 adaptada al subtipo C del VIH-1. El ensayo HVTN 702 evaluó ALVAC-HIV (VCP2438) con un vector con secuencias de subtipo C en Gag y de subtipo B en Gag y Pro) como inmunización inicial, junto con una proteína gp120 bivalente del subtipo C con MF59 como adyuvante, mostrando buena tolerancia e inmunogenicidad, aunque sin reducción de la incidencia de infección.¹

En cuanto a la inmunogenicidad, se observaron respuestas humorales con anticuerpos IgG frente a gp120 y a la región v1/v2, así como respuestas celulares de linfocitos T CD4+, aunque éstas no se asociaron con una menor incidencia de infección por VIH.¹ Entre las limitaciones se destacó que, pese a inducir inmunogenicidad, el régimen no logró demostrar eficacia en un contexto de alta incidencia de VIH y elevada diversidad genética del virus, lo que resalta la complejidad de obtener una vacuna protectora frente al VIH. El ensayo clínico concluyó con la interrupción del proceso de vacunación debido a criterios de baja relevancia.¹

De manera similar, el ensayo clínico HVTN 705 (Imbokodo) empleó un régimen heterólogo compuesto por un vector adenoviral tetraivalente Ad26.Mos4.HIV (Janssen, Johnson & Johnson) expresando los antígenos mosaico de Env, Gag y Pol, administrado en dos dosis iniciales, seguido de un refuerzo con la proteína gp140 del clado C adyuvada con fosfato de aluminio en los meses seis y doce. Los antígenos mosaico son inmunógenos sintéticos que combinan fragmentos genéticos de diferentes cepas del virus para que el sistema inmune reconozca y responda a una amplia variedad de variantes del VIH, no sólo a una cepa específica.³⁴ Estos antígenos se diseñan computacionalmente para maximizar la cobertura de epítopos, optimizando así la respuesta inmune ante la gran diversidad de secuencias virales.²

El HVTN 705 fue un estudio de fase 2b, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo propósito fue evaluar la seguridad y la eficacia de una vacuna profiláctica contra el VIH-1 en mujeres jóvenes con alto riesgo de infección por el VIH-1 en países de África subsahariana entre 2017 y 2021. Participaron 2 636 mujeres seronegativas, de las cuales 1 317 recibieron la vacuna y a 1 319 se les aplicó placebo. Tras 24 meses de seguimiento se registraron 54 infecciones por VIH-1 en el grupo vacunado y 65 en el grupo placebo, con una eficacia estimada de 14.1% (IC 95%: -22 a 39.5; $p = 0.40$), sin diferencias significativas. Los efectos adversos fueron principalmente leves o moderados (dolor local,

cefalea y mialgia transitoria), sin eventos graves atribuibles al tratamiento. En términos de inmunogenicidad, el régimen indujo respuestas humorales y celulares específicas frente a los antígenos mosaico y la proteína gp140, aunque no se evidenció una relación protectora frente a la infección. Los autores señalaron que la diversidad genética del virus, la alta exposición poblacional y la baja adherencia a la PREP pudieron contribuir a la falta de eficacia observada. En conjunto, el estudio concluyó que el régimen Ad26.Mos4.HIV + gp140 fue seguro y bien tolerado, pero no logró prevenir la infección por el VIH-1.² El régimen heterólogo Ad26.Mos4.HIV + gp140 también fue evaluado en el ensayo de fase 3 (Janssen, Johnson & Johnson) entre 2019 y 2022.³⁰ Este estudio incluyó a 3 900 hombres cisgénero y transgénero en Argentina, Brasil, España, Estados Unidos, Italia, México, Perú, Polonia y Puerto Rico. Los datos preliminares indicaron que esta estrategia de vacunación no confería protección frente al VIH, por lo que el estudio fue discontinuado.

Avances de la vacunación para VIH basada en los anticuerpos ampliamente neutralizantes

Los anticuerpos ampliamente neutralizantes, o bnAbs (por sus siglas en inglés), son un tipo poco común de defensa inmunitaria capaz de reconocer y bloquear distintas variantes del VIH. A diferencia de los anticuerpos convencionales, que normalmente sólo reconocen una variante específica del virus, los bnAbs se dirigen a partes del VIH que permanecen constantes incluso cuando el virus muta. Por lo tanto, durante mucho tiempo se ha considerado que los bnAbs representan la mejor oportunidad del sistema inmunitario para prevenir la infección por VIH.³⁵

Entre 2009 y 2013 se produjo uno de los descubrimientos más determinantes para el desarrollo de vacunas: la identificación de bnAbs de origen natural.³⁶ En 2009 se describieron los anticuerpos PG9 y PG16, capaces de neutralizar múltiples subtipos virales al reconocer epítopos conformacionales dependientes de glucanos en la región v1/v2 de Env.³⁶ En 2010 se caracterizó el anticuerpo VRC01, aislado de un donante infectado con amplio control de la infección, que demostraba neutralizar cerca de 90% de los aislados mediante su unión directa al sitio de interacción con el receptor CD4.³⁷ Posteriormente, en 2012, se identificó 10E8, uno de los anticuerpos neutralizantes con mayor amplitud reportada (98%), dirigido contra la región externa proximal a la membrana de gp41, un epítipo altamente conservado y de particular interés para la inmunología estructural.³⁸ El análisis estructural detallado de estos bnAbs, junto con la reconstrucción de sus rutas de maduración somática, permitieron definir múltiples sitios vulnerables altamente conservados en la Env. Estos descubrimientos consolidaron el enfoque de diseño racional de inmunógenos basado en estructura, en el cual la arquitectura tridimensional de los bnAbs guía la ingeniería de inmunógenos capaces de activar los linajes B precursores adecuados y dirigir su maduración hacia respuestas similares a los bnAbs observados *in vivo*.³⁹

Entre las estrategias más innovadoras se encuentra el enfoque de direccionamiento de la línea germinal dirigido a inducir precursores de bnAbs frente al VIH-1. Inicialmente esta estrategia se evaluó en el ensayo clínico de fase 1 IA-VI G001, utilizando el antígeno eOD-GT8 60mer (*engineered Outer Domain-Germline Targeting* 60-mer), formulado con

el adyuvante AS01B. El eOD-GT8 60mer es una nanopartícula proteica compuesta por 60 copias del dominio externo modificado de la glicoproteína gp120 del VIH-1, diseñada mediante ingeniería molecular para unirse selectivamente a los precursores de anticuerpos de la clase VRC01 (VRC01-class), capaces de evolucionar hacia bnabs. Esta proteína se desarrolló para activar específicamente linajes de células B con potencial de maduración frente a epítomos conservados de la envoltura viral, un mecanismo considerado esencial para superar la variabilidad antigénica característica del virus.⁵ El ensayo IAVI G001 se llevó a cabo entre 2018 y 2021, de tipo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El IAVI G001 incluyó a 48 adultos sanos seronegativos para el VIH, asignados a recibir dos dosis o placebo, administradas por vía intramuscular con un intervalo de ocho semanas.

El diseño experimental incluyó la recolección seriada de muestras de sangre antes y después de la inmunización, con el fin de analizar la activación y la expansión de linajes de células B específicas mediante citometría de flujo, secuenciación de receptores de células B e identificación de anticuerpos con capacidad de unión a eOD-GT8 mediante técnicas serológicas y estructurales. También se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del inmunógeno mediante el seguimiento clínico de eventos adversos locales y sistémicos. Los resultados demostraron que el inmunógeno eOD-GT8 60mer con adyuvante AS01B fue seguro y bien tolerado, sin reportes de efectos adversos graves, y que logró activar los precursores VRC01-class en 97% de los participantes vacunados, generando células B con patrones de recombinación génica compatibles con los linajes necesarios para el desarrollo de bnabs. Los análisis estructurales de los anticuerpos producidos confirmaron su unión selectiva al epítomo CD4-binding site del VIH-1, lo que valida el principio del diseño *germline-targeting* en humanos.⁵

De manera complementaria, en la fase 1 del estudio IAVI G002 se evaluó una vacuna de ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNP) expresando el inmunógeno eOD-GT8 60mer, junto con una versión mejorada denominada core-g28v2 60mer.⁶ Este esquema correspondió a un régimen secuencial de inmunización (*prime-boost*), en el que la primera dosis activa los linajes de células B y la segunda refuerza su afinidad por epítomos conservados del virus. En algunos grupos se añadió una versión optimizada del inmunógeno, denominada core-g28v2 60mer, estructuralmente más cercana a la envoltura viral nativa, diseñada para reforzar la maduración de los linajes de células B activados por la primera dosis (*prime*) y favorecer su evolución hacia anticuerpos con mayor afinidad (*boost*).

El ensayo IAVI G002 se llevó a cabo entre 2021 y 2023, y fue abierto y multicéntrico, e incluyó a 60 adultos sanos seronegativos para VIH reclutados en centros de investigación en Estados Unidos. Durante el estudio se evaluaron la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad del esquema de inmunización mediante seguimiento clínico, pruebas serológicas y análisis avanzados de linajes B específicos mediante citometría de flujo y secuenciación. Además, se realizó la caracterización estructural de los anticuerpos mediante técnicas de cristalografía y microscopía crioelectrónica para determinar su similitud con anticuerpos ampliamente neutralizantes maduros. Los resultados mostraron que la vacuna fue segura y bien tolerada, con eventos adversos

leves y transitorios. En términos inmunológicos, se observó una activación robusta de células B VRC01-class en la mayoría de los participantes y un mayor grado de hipermutación somática en comparación con el ensayo previo IAVI G001, lo que evidencia que el uso de ARNm y el esquema secuencial *prime-boost* favorecen la maduración temprana de los anticuerpos hacia fenotipos de alta afinidad.⁶ Paralelamente, entre 2022 y 2023 se desarrolló el ensayo clínico IAVI G003, un estudio de fase 1, abierto y de un solo brazo, implementado en Ruanda y Sudáfrica con el objetivo de evaluar la seguridad, aceptabilidad e inmunogenicidad del mismo inmunógeno eOD-GT8 60mer en plataforma de ARNm-LNP, con el fin de confirmar la seguridad, la reproducibilidad y la inmunogenicidad de esta respuesta en poblaciones africanas, donde la carga del VIH es mayor y con una diversidad genética distinta a la de las cohortes norteamericanas del IAVI G002.⁶ El esquema de vacunación consistió en dos dosis de la formulación ARNm-LNP eOD-GT8 60mer, administradas por vía intramuscular con un intervalo de ocho semanas, y los participantes fueron monitoreados mediante evaluaciones clínicas y de laboratorio para identificar eventos adversos, así como a través de estudios inmunológicos para detectar la activación de linajes de células B específicas y su perfil de unión al inmunógeno. Los resultados obtenidos mostraron que la vacuna fue segura y bien tolerada en la población africana, sin eventos adversos graves ni reacciones de hipersensibilidad persistentes. Las evaluaciones inmunológicas revelaron respuestas comparables con las observadas en el ensayo IAVI G002, con activación de precursores de la clase VRC01 y generación de células B con afinidad por el epítomo del sitio de unión al receptor CD4. Estos hallazgos confirmaron la consistencia y reproducibilidad de la respuesta inducida por la vacuna de ARNm-LNP, respaldando su potencial de aplicación global. El ensayo IAVI G003 representa, por tanto, una extensión fundamental del programa de vacunación de direccionamiento de línea germinal, al validar la seguridad y la eficacia inmunológica preliminar de esta plataforma en regiones con mayor carga epidemiológica de VIH.⁶

Otras estrategias de vacunación

Los avances recientes en la investigación de vacunas contra el VIH han desplazado el foco hacia los inmunógenos mosaicos y las plataformas de vectores virales para inducir respuestas robustas de los linfocitos T, complementando los enfoques tradicionales centrados en los anticuerpos. El ensayo Mosaico (HVTN 706), un estudio de fase 3 analizado en 2025, evaluó un vector adenovirus 26 (Ad26) que expresaba antígenos mosaicos Env, Gag y Pol con un refuerzo de proteína gp140, pero no demostró una reducción significativa en la adquisición del VIH a pesar de su seguridad e inmunogenicidad.³⁰ Las lecciones aprendidas de los ensayos HVTN 705 y HVTN 706 sirvieron de base para introducir mejoras, como en el HVTN 107, un ensayo de fase 1/2a publicado en 2024, que demostró que el adyuvante MF59 potenciaba las respuestas de los linfocitos T específicos de Env en comparación con el alumbre, cuando se combinaba con vectores ALVAC-VIH. Los esfuerzos en curso, como el HVTN 319 en 2025, evalúan regímenes de antígenos mosaicos y triméricos para inducir una inmunidad de linfocitos T amplia y entre clados contra diversas cepas del VIH-1, y los primeros resultados indican un potencial de mejora de las respuestas celulares.^{11,12}

Las vacunas terapéuticas que buscan promover la respuesta de linfocitos T se están convirtiendo en componentes clave de las estrategias para la cura del VIH, con el objetivo de controlar la viremia sin necesidad de un tratamiento antirretroviral de por vida. Los ensayos AELIX-002/003, que utilizaron el inmunógeno de linfocitos T HIVCAT (HTI), administrado a través de vectores chadox1 y MVA, en 2025 informaron que 40% de los participantes vacunados mantuvieron un estado sin TAR durante 24 semanas, con linfocitos T CD8+ que expresaban granzima B relacionadas con un rebote retardado. De manera similar, el estudio de la UCSF-amfar combinó la vacunación con elementos conservados (CE) con anticuerpos ampliamente neutralizantes y agonistas de TLR9, logrando una viremia baja sostenida en seis participantes durante tres a seis meses tras la interrupción del tratamiento. Diseños novedosos como thivconsvx han mostrado amplias respuestas de linfocitos T en ensayos de fase 1; mientras que las terapias de edición genética como EBT-101, que obtuvieron la vía rápida de la Food and Drug Administration (FDA) en 2023 con actualizaciones en 2025, se dirigen a los reservorios virales para favorecer la remisión a largo plazo, ampliando el conjunto de herramientas más allá de las vacunas preventivas.⁴⁰

Otra estrategia, que también se evaluó, fue el ensayo PREPVACC (fase 2b), que combinó vacunas de ADN, vectores poxvirales y proteínas recombinantes gp120/gp140.³ El estudio PREPVACC, llevado a cabo entre 2020 y 2023, fue un ensayo clínico de fase 2b, multicéntrico, aleatorizado y controlado, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de distintos esquemas de vacunación profiláctica contra el VIH en combinación con PREP. El diseño incluyó cuatro grupos de intervención que recibieron diferentes combinaciones de vacunas de ADN (PT123), vectores poxvirales (MVA-CMDR) y proteínas recombinantes (gp120 AIDSVAX B/E y gp140 CN54), junto con comparadores activos de PREP oral (tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina o tenofovir alafenamida/emtricitabina). Se reclutó a adultos jóvenes de alto riesgo en África subsahariana, con un seguimiento estrecho para medir tanto la incidencia de VIH como la adherencia a la PREP, un elemento crítico para estimar el efecto real de la vacunación. La vacunación se administró en varias dosis a lo largo de un esquema de 12 meses, y los participantes fueron monitorizados mediante visitas regulares, diarios electrónicos y mediciones de niveles plasmáticos del fármaco. Los resultados mostraron que, a pesar de la seguridad adecuada y de la inducción de respuestas inmunitarias específicas frente a los antígenos vacunales, no se observó una reducción significativa en la incidencia de VIH entre los grupos vacunados y los controles, debido en parte a la elevada eficacia de la PREP y a la heterogeneidad en la adherencia. Los efectos adversos reportados fueron leves a moderados, como reacciones locales en el sitio de inyección, mialgias o cefalea, sin eventos graves relacionados con la intervención. Un aspecto metodológico relevante fue que la variabilidad en la adherencia a la PREP redujo la potencia estadística para identificar diferencias entre los regímenes vacunales, lo que resalta la necesidad de futuros ensayos que incorporen mecanismos más sólidos para estimar la incidencia contrafactual y el efecto real de las vacunas preventivas en escenarios con alta cobertura de PREP. El estudio concluyó que las vacunas en evaluación fueron seguras e inmunogénicas, pero la protección clínica contra el VIH no pudo ser demostrada.³

Entre 2022 y 2024 se llevó a cabo el ensayo internacional de fase 1 EHVA P01/ANRS VRI08, cuyo objetivo era evaluar la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna contra el VIH basada en un replicón de ADN de alphavirus (DREP) que expresa antígenos del VIH-1 del clado C, sola o en combinación con una proteína ENV del mismo clado, con el fin de determinar su seguridad e inmunogenicidad en adultos seronegativos.²⁶ El diseño del estudio incluyó dos fases: una primera parte abierta, con diez participantes de entre 18 y 55 años, destinada a analizar la seguridad de las dosis iniciales; y una segunda parte con alrededor de 60 voluntarios, en la que se valoró la magnitud y la duración de la respuesta inmunitaria frente a diferentes esquemas de dosis. La administración fue intramuscular, en dos dosis separadas por cuatro semanas, y en la segunda fase se añadieron esquemas adicionales.²⁶ El proceso incluyó un seguimiento estrecho para detectar reacciones locales y sistémicas, en el que los efectos adversos más frecuentes fueron leves y transitorios, como dolor en el sitio de inyección, cefalea, fiebre o escalofríos, los cuales se monitorizaron mediante diarios electrónicos y controles clínicos. Asimismo, se advirtió que la producción de anticuerpos inducidos podría interferir con las pruebas diagnósticas convencionales de VIH, generando falsos positivos en las pruebas rápidas, lo cual es relevante para la práctica clínica.²⁶ Sin embargo, el estudio no incluyó una evaluación directa de la eficacia clínica, ya que se trataba de un ensayo de fase 1, en el que la seguridad se prioriza sobre la eficacia.

Conclusiones

El desarrollo de una vacuna profiláctica contra el VIH continúa siendo uno de los retos científicos más complejos de la inmunología moderna. Durante la última década, el campo ha experimentado una transformación impulsada por innovaciones tecnológicas, una mayor comprensión de los niveles de protección inmunológica y la implementación de plataformas cada vez más precisas para modular la respuesta inmune hacia perfiles de protección más protectores. Los estudios realizados entre 2016 y 2025 evidencian avances en el diseño de inmunógenos basados en la estructura de Env, la activación dirigida de linajes B precursores, el uso de vectores virales de nueva generación y la integración de vacunas de ARNm.

A pesar de que aún no se dispone de una vacuna profiláctica capaz de prevenir la infección de forma consistente, las plataformas actuales permiten inducir respuestas humorales y celulares cada vez más dirigidas y específicas, acercando el objetivo de generar anticuerpos neutralizantes de amplio espectro y respuestas inmunológicas funcionales. Sin embargo, persisten retos importantes, como la enorme diversidad viral, el escudo de glicanos; la dificultad de inducir bnAbs potentes, asociado a la dificultad de reproducir en humanos el proceso completo de maduración observado en modelos teóricos; la ausencia de marcadores biológicos de protección, junto con la baja reproducibilidad de la respuesta inmunitaria en contextos de mayor diversidad genética. No obstante, el progreso de los últimos años indica que una vacuna eficaz es cada vez más alcanzable, con el fin de modificar el curso global del VIH. Aunque, la ausencia de

marcadores biológicos de protección continúa siendo un desafío, debido a que dificulta establecer con claridad qué tipo de respuesta inmune es realmente eficaz para prevenir la infección.²

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento: ninguno.

Referencias

- Gray, G.E., Bekker, L.G., Laher, F., Malahleha, M., Allen, M., Moodie, Z. *et al.*, "Vaccine efficacy of ALVAC-HIV and bivalent subtype c gp120-MF59 in adults", *N Engl J Med*, 2021, 384 (12): 1089-1100.
- Gray, G.E., Mngadi, K., Lavreys, L., Nijs, S., Gilbert, P.B., Hural, J. *et al.*, "Mosaic HIV-1 vaccine regimen in southern African women (Imbokodo/HVTN 705/HPX2008): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial", *Lancet Infect Dis*, 2024, 24 (11): 1201-1212.
- Kansiime, S., Holm Hansen, C., Bern, H., Fox, J., Dunn, D., Ruzagira, E. *et al.*, "Evaluating adherence in an active-controlled HIV pre-exposure prophylaxis trial (PREPvacc) to inform the estimation of HIV incidence in a counterfactual placebo arm", *HIV Res Clin Pract*, 2025, 26 (1): 2513684.
- Moodie, Z., Li, S.S., Giorgi, E.E., Williams, L.D., Din-twe, O., Carpp, L.N. *et al.*, "A polyvalent DNA prime with matched polyvalent protein/GLA-SE boost regimen elicited the most robust and broad IgG and IgG3 v1v2 binding antibody and CD4+ T cell responses among 13 HIV vaccine trials", *Emerg Microbes Infect*, 2025, 14 (1): 2485317.
- Leggat, D.J., Cohen, K.W., Willis, J.R., Fulp, W.J., De-Camp, A.C., Kalyuzhnyi, O. *et al.*, "Vaccination induces HIV broadly neutralizing antibody precursors in humans", *Science*, 2022, 378 (6623): eadd6502.
- Willis, J.R., Prabhakaran, M., Muthui, M., Naidoo, A., Sincomb, T., Wu, W. *et al.*, "Vaccination with mRNA-encoded nanoparticles drives early maturation of HIV bnab precursors in humans", *Science*, 2025, 389 (6759): eadr8382.
- Liu, Y., Lv, W., Shan, P., Li, D., Wu, Y.Q., Wang, Y.C. *et al.*, "Safety and immunogenicity of an HIV vaccine trial with DNA prime and replicating vaccinia boost", *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10 (1): 208.
- Zhu, P., Liu, J., Bess, J., Jr., Chertova, E., Lifson, J.D., Grise, H. *et al.*, "Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes", *Nature*, 2006, 441 (7095): 847-852.
- Wei, X., Decker, J.M., Wang, S., Hui, H., Kappes, J.C., Wu, X. *et al.*, "Antibody neutralization and escape by HIV-1", *Nature*, 2003, 422 (6929): 307-312.
- Kwong, P.D., Doyle, M.L., Casper, D.J., Cicala, C., Leavitt, S.A., Majeed, S. *et al.*, "HIV-1 evades antibody-mediated neutralization through conformational masking of receptor-binding sites", *Nature*, 2002, 420 (6916): 678-682.
- Adepoju, V.A., Udah, D.C., Onyezue, O.I., Adnani, Q.E.S., Jamil, S. y Bin Ali, M.N., "Navigating the complexities of HIV vaccine development: lessons from the Mosaico trial and next-generation development strategies", *Vaccines (Basilea)*, 2025, 13 (3).
- Shim, I., Rogowski, L. y Venketaraman, V., "Progress and recent developments in HIV vaccine research", *Vaccines (Basilea)*, 2025, 13 (7).
- Merz, B., "HIV vaccine approved for clinical trials", *JAMA*, 1987, 258 (11): 1433-1434.
- Dolin, R., Graham, B.S., Greenberg, S.B., Tacket, C.O., Belshe, R.B., Midthun, K. *et al.*, "The safety and immunogenicity of a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) recombinant gp160 candidate vaccine in humans, NIAID AIDS Vaccine Clinical Trials Network", *Ann Intern Med*, 1991, 114 (2): 119-127.
- Tsoukas, C.M., Raboud, J., Bernard, N.F., Montaner, J.S., Gill, M.J., Rachlis, A. *et al.*, "Active immunization of patients with HIV infection: a study of the effect of VaxSyn, a recombinant HIV envelope subunit vaccine, on progression of immunodeficiency", *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1998, 14 (6): 483-490.
- Flynn, N.M., Forthal, D.N., Harro, C.D., Judson, F.N., Mayer, K.H., Para, M.F. *et al.*, "Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection", *J Infect Dis*, 2005, 191 (5): 654-665.
- Gilbert, P.B., Peterson, M.L., Follmann, D., Hudgens, M.G., Francis, D.P., Gurwith, M. *et al.*, "Correlation between immunologic responses to a recombinant glycoprotein 120 vaccine and incidence of HIV-1 infection in a phase 3 HIV-1 preventive vaccine trial", *J Infect Dis*, 2005, 191 (5): 666-677.
- Pitisuttithum, P., Gilbert, P., Gurwith, M., Heyward, W., Martin, M., Van Griensven, F. *et al.*, "Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand", *J Infect Dis*, 2006, 194 (12): 1661-1671.
- Salmon-Ceron, D., Excler, J.L., Sicard, D., Blanche, P., Finkelstzjen, L., Gluckman, J.C. *et al.*, "Safety and immunogenicity of a recombinant HIV type 1 glycoprotein 160 boosted by a v3 synthetic peptide in HIV-negative volunteers", *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1995, 11 (12): 1479-1486.
- Esparza, J., "A brief history of the global effort to develop a preventive HIV vaccine", *Vaccine*, 2013, 31 (35): 3502-3518.
- Schmitz, J.E., Kuroda, M.J., Santra, S., Sasseville, V.G., Simon, M.A., Lifton, M.A. *et al.*, "Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes", *Science*, 1999, 283 (5403): 857-860.
- Betts, M.R., Nason, M.C., West, S.M., De Rosa, S.C., Migueles, S.A., Abraham, J. *et al.*, "HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8+ T cells", *Blood*, 2006, 107 (12): 4781-4789.
- Corey, L., McElrath, M.J. y Kublin, J.G., "Post-STEP modifications for research on HIV vaccines", *AIDS*, 2009, 23 (1): 3-8.
- Gray, G.E., Moodie, Z., Metch, B., Gilbert, P.B., Bekker, L.G., Churchyard, G. *et al.*, "Recombinant adenovirus type 5 HIV gag/pol/nef vaccine in South Africa: unblinded, long-term follow-up of the phase 2b HVTN 503/Phambili study", *Lancet Infect Dis*, 2014, 14 (5): 388-396.
- Blais, M.E. y Rowland-Jones, S., "Lessons from the failure of the adenovector HIV vaccine", *F1000 Biol Rep*, 2009, 1: 50.

26. "EHVA P01/ANRS VRI08: a prophylactic HIV vaccine trial to evaluate the safety and immunogenicity of HIV clade C DREP alone and in combination with a clade C ENV protein in healthy HIV-uninfected adults", ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04844775. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04844775>.
27. Bailon, L., Llano, A., Cedeno, S., Escriba, T., Rosas-Umbert, M., Parera, M. *et al.*, "Safety, immunogenicity and effect on viral rebound of HTI vaccines in early treated HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled phase 1 trial", *Nat Med*, 2022, 28 (12): 2611-2621.
28. Bailon, L., Molto, J., Curran, A., Cadinanos, J., Lopez Bernaldo de Quiros, J.C., De los Santos, I. *et al.*, "Safety, immunogenicity and effect on viral rebound of HTI vaccines combined with a TLR7 agonist in early-treated HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled phase 2a trial", *Nat Commun*, 2025, 16 (1): 2146.
29. Moodie, Z., Andersen-Nissen, E., Grunenber, N., Dintwe, O.B., Omar, F.L., Kee, J.J. *et al.*, "Safety and immunogenicity of a subtype C ALVAC-HIV (VCP2438) vaccine prime plus bivalent subtype C gp120 vaccine boost adjuvanted with MF59 or alum in healthy adults without HIV (HVTN 107): a phase 1/2a randomized trial", *PLoS Med*, 2024, 21 (3): e1004360.
30. Buchbinder, S.P., Spinosa Guzmán, S., Sánchez, J., Willems, W., Stieh, D.J., Van Duijn, J. *et al.*, "Efficacy and safety of a mosaic HIV-1 vaccine regimen in men who have sex with men and transgender individuals (HVTN 706/HPX3002/Mosaico): a global, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial", *Lancet HIV*, 2025, 12 (12): e823-e835.
31. Peluso, M.J., Sandel, D.A., Deitchman, A.N., Kim, S.J., Dalhuisen, T., Tummala, H.P. *et al.*, "Correlates of HIV-1 control after combination immunotherapy", *Nature*, 2026, 650 (8100): 187-195.
32. Rerks-Ngarm, S., Pitisuttithum, P., Nitayaphan, S., Kaewkungwal, J., Chiu, J., Paris, R. *et al.*, "Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand", *N Engl J Med*, 2009, 361 (23): 2209-2220.
33. Haynes, B.F., Gilbert, P.B., McElrath, M.J., Zolla-Pazner, S., Tomaras, G.D., Alam, S.M. *et al.*, "Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial", *N Engl J Med*, 2012, 366 (14): 1275-1286.
34. Ndhlovu, Z.M., Piechocka-Trocha, A., Vine, S., McMullen, A., Koofhethile, K.C., Goulder, P.J. *et al.*, "Mosaic HIV-1 Gag antigens can be processed and presented to human HIV-specific CD8+ T cells", *J Immunol*, 2011, 186 (12): 6914-6924.
35. Griffith, S.A. y McCoy, L.E., "To bnab or not to bnab: defining broadly neutralising antibodies against HIV-1", *Front Immunol*, 2021, 12: 708227.
36. Walker, L.M., Phogat, S.K., Chan-Hui, P.Y., Wagner, D., Phung, P., Goss, J.L. *et al.*, "Broad and potent neutralizing antibodies from an African donor reveal a new HIV-1 vaccine target", *Science*, 2009, 326 (5950): 285-289.
37. Wu, X., Yang, Z.Y., Li, Y., Hogerkorp, C.M., Schief, W.R., Seaman, M.S. *et al.*, "Rational design of envelope identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1", *Science*, 2010, 329 (5993): 856-861.
38. Huang, J., Ofek, G., Laub, L., Louder, M.K., Doria-Rose, N.A., Longo, N.S. *et al.*, "Broad and potent neutralization of HIV-1 by a gp41-specific human antibody", *Nature*, 2012, 491 (7424): 406-412.
39. Ryu, S.E. y Hendrickson, W.A., "Structure and design of broadly-neutralizing antibodies against HIV", *Mol Cells*, 2012, 34 (3): 231-237.
40. Mothe, B. y Brander, C., "Prospects for therapeutic T-cell vaccine strategies for HIV cure", *Curr Opin HIV AIDS*, 2025, 20 (5): 463-471.

Rendón Higuero, Karla Deyanira¹

Artritis séptica por *Salmonella* en paciente inmunocompetente: reporte de caso

Septic arthritis due to *Salmonella* in an immunocompetent patient: case report

Fecha de aceptación: febrero 2026

Resumen

La artritis séptica es una patología secundaria a un proceso infeccioso bacteriano, viral o fúngico, y constituye una urgencia médica por la potencial destrucción articular y elevada morbilidad y mortalidad. *Staphylococcus aureus* es el agente causal más común, mientras que otros patógenos, como *Salmonella* spp., son poco frecuentes. En esta última, la complicación articular más frecuente es la artritis reactiva tras un episodio gastrointestinal, la artritis séptica es excepcional, particularmente en pacientes inmunocompetentes.

Se presenta el caso clínico de un paciente de 44 años con dolor e incapacidad funcional de la rodilla derecha, de varias semanas de evolución, con dolor intenso y signos inflamatorios locales. Se realizó artrocentesis y se obtuvo un cultivo positivo para *Salmonella* entérica multisensible. Se inició tratamiento intravenoso con una quinolona, con evolución favorable.

CONCLUSIONES. La artritis séptica es una afección articular con baja incidencia, cuyo reconocimiento oportuno y tratamiento antimicrobiano temprano son esenciales para prevenir destrucción articular irreversible y optimizar el pronóstico funcional. Este caso destaca la presencia de una etiología atípica de artritis séptica, y refuerza la importancia de realizar cultivo de líquido sinovial para su diagnóstico.

Palabras clave: artritis séptica, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., líquido sinovial, enfermedad articular.

Abstract

Septic arthritis is a condition secondary to a bacterial, viral, or fungal infection and constitutes a medical emergency due to its potential for joint destruction and high morbidity and mortality. *Staphylococcus aureus* is the most common causative agent, while other pathogens, such as *Salmonella* spp., are infrequent. In the latter, the most common joint complication is reactive arthritis following a gastrointestinal episode, with septic arthritis being exceptional, particularly in immunocompetent patients.

We present the case of a 44-year-old male patient with pain and functional impairment of the right knee of several weeks' duration, with intense pain and local signs of inflammation. Arthrocentesis was performed, yielding a positive culture for multidrug-sensitive *Salmonella* enterica. Intravenous treatment with a quinolone was initiated, with a favorable outcome.

CONCLUSIONS. Septic arthritis is a joint condition with a low incidence, and its timely recognition and early antimicrobial treatment are essential to prevent irreversible joint destruction and optimize functional prognosis. This case highlights the presence of an atypical etiology of septic arthritis and reinforces the importance of synovial fluid culture for its diagnosis.

Keywords: septic arthritis, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., synovial fluid, joint disease.

Introducción

La artritis séptica es una entidad caracterizada por inflamación articular secundaria a infección bacteriana, viral o fúngica, que compromete la movilidad y la integridad de la articulación. La invasión del espacio articular por microorganismos

puede ocurrir por diseminación hematógena, inoculación directa o extensión por contigüidad desde una infección de tejidos blandos o hueso adyacente. El agente etiológico más frecuentemente implicado es *Staphylococcus aureus*, mientras que microorganismos como *Salmonella* se identifican de manera excepcional.

¹ Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León

Correspondencia: Dra. Karla Deyanira Rendón Higuero
Unidad Médica de Alta Especialidad Núm. 25, IMSS

Avenida Fidel Velázquez s/n, Mitras Norte, C.P. 64180, Monterrey, Nuevo León, México

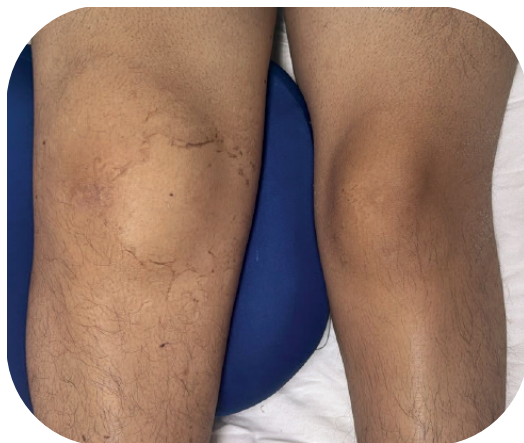
Dirección electrónica: krenhi09@gmail.com

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de 44 años, originario de Monterrey, Nuevo León, profesor de bachillerato, sin antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas, traumatismos previos ni procesos infecciosos recientes. Mencionó que no consume alcohol, tabaco, drogas intravenosas y tampoco utiliza fármacos. Acudió a valoración médica porque desde tres semanas antes presentaba incapacidad para mover la rodilla derecha, asociada a dolor EVA 7/10 y signos inflamatorios locales que limitaron la deambulación. Se automedicó con un analgésico opiáceo, sin mejoría. Posteriormente presentó fiebre, astenia y adinamia. Negó episodios previos de gastroenteritis, diarrea o síntomas intestinales.

Durante la exploración física se observó que la rodilla derecha presentaba aumento de volumen, hipertermia local y dolor sobre todo cuando flexionaba (figura 1). Se realizaron estudios de laboratorio que reportaron leucocitos de 9 000/mm³, VSG 40 mm/h, PCR 34 mg/L, la química sanguínea y los tiempos de coagulación se encontraron dentro de la normalidad. Dado que se trataba de un paciente sin antecedentes patológicos relevantes, se decidió descartar condiciones predisponentes como inmunodeficiencia o enfermedad autoinmune, por lo que se solicitaron panel viral, cuantificación de inmunoglobulinas con electroforesis, así como anticuerpos de enfermedades autoinmunes, todos tuvieron resultados negativos.

Figura 1.



Comparación de las rodillas en la que se evidencia la rodilla derecha con aumento de volumen significativo y eritema periartricular respecto de la contralateral.

En el estudio radiográfico de la rodilla derecha se evidenció un marcado edema de tejido periarticular, con aumento del espacio articular sin datos de lesión ósea aguda (figura 2). Con estos hallazgos se realizó artrocentesis en la rodilla afectada, se obtuvo líquido sinovial turbio cuyo análisis reportó 79 000 leucocitos, glucosa de 93 mg/dL, ausencia de cristales, tinción de Gram y cultivo positivo para *Salmonella* entérica multisensible. Los hemocultivos fueron negativos.

Con los hallazgos clínicos, imagenológicos y de laboratorio se estableció el diagnóstico de artritis séptica por *Salmonella*. Dado lo inusual del microorganismo como etiología de artritis séptica, y sobre todo en un huésped

inmunocompetente, se complementó la evaluación con un gammagrama óseo con tecnecio, el cual mostró aumento de captación en la rodilla derecha.

Posterior a la artrocentesis se inició tratamiento antibiótico por vía intravenosa con ciprofloxacino 600 mg cada 12 horas durante 21 días, con respuesta clínica favorable. Fue valorado en el Servicio de Traumatología y Ortopedia, donde no se consideró candidato a intervención quirúrgica dada la evolución adecuada. Fue dado de alta para completar dos semanas adicionales de ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas vía oral. En el seguimiento ambulatorio el paciente mostró mejoría clínica y descenso de los reactantes de fase aguda, sin presentar complicaciones (figura 3).

Figura 2.



Radiografía de la rodilla derecha en proyección anteroposterior, sin evidencia de desplazamiento óseo, con edema de partes blandas periarticulares, compatible con derrame articular que aumenta el espacio articular.

Figura 3.



Radiografía de la rodilla derecha (luego del tratamiento) en proyección anteroposterior, con alineación femorotibial conservada, las partes blandas periarticulares no muestran aumento de volumen, no se aprecia derrame articular franco.

Discusión

La artritis séptica es una afección del espacio articular con una incidencia estimada de dos a seis casos por cada 100 mil personas, se presenta con mayor frecuencia en menores de cinco años y en mayores de 80.¹ Diversas condiciones predisponen a un mayor riesgo de infección, entre éstos destacan los extremos de la vida, la inmunodepresión (ya sea por inmunodeficiencias primarias, uso de inmunosupresores o comorbilidades como diabetes), enfermedad articular preexistente, presencia de prótesis articulares, antecedente de procedimientos invasivos y de traumatismos; no obstante, puede presentarse también en personas previamente sanas.^{2,3}

De acuerdo con su frecuencia, las articulaciones más afectadas son la rodilla, la cadera, el hombro, el codo y el tobillo, aunque cualquier articulación puede verse involucrada.⁴ En cuanto a la etiología, múltiples patógenos pueden ocasionar artritis séptica, pero *Staphylococcus aureus* es el microorganismo identificado más comúnmente. Hasta en 20% de los casos se pueden encontrar bacterias gram negativas, especialmente en pacientes con factores de riesgo;⁵ dentro de este grupo, *Salmonella* constituye un patógeno poco común, particularmente en pacientes inmunocompetentes, se presenta en menos de 4% de los casos.²

Salmonella sp. se reconoce principalmente por su asociación con infección gastrointestinal, pero puede ocasionar manifestaciones extraintestinales poco comunes, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Entre éstas, la afectación osteoarticular es inusual y puede ir precedida o no de gastroenteritis. La complicación articular más frecuente es la artritis reactiva, mientras que la artritis séptica constituye una forma poco habitual, ocurre en menos de 1% de los casos.^{6,7} La presentación clínica de la artritis séptica por *Salmonella* sp. no difiere de la causada por los agentes más comunes, las manifestaciones son dolor articular debido al aumento de volumen, eritema, elevación de la temperatura local y/o fiebre, así como limitación funcional.

El diagnóstico se basa en la clínica y en los datos de laboratorio, entre los que destacan la presencia de leucocitosis con predominio de polimorfonucleares, aumento de la velocidad de sedimentación globular y de los niveles de proteína c reactiva. Es imprescindible el análisis del líquido articular, e idealmente debe realizarse antes de la administración de antibióticos; se debe recoger en un tubo estéril (de preferencia con anticoagulante como ácido etilendiaminotetraacético) y/o en frascos de hemocultivo. El estándar diagnóstico para la confirmación es obtener un cultivo positivo a partir de fluido articular o una tinción de Gram positiva.^{8,9} Sin embargo, ante un cultivo de líquido sinovial negativo pero con un recuento leucocitario sinovial mayor de 20 000 células/microl se puede establecer un diagnóstico presuntivo de artritis séptica.¹⁰

En cuando a los estudios de imagen, se sugiere de primera instancia la realización de radiografía para descartar datos indirectos de infección articular, como aumento de partes blandas e incremento del espacio articular. El ultrasonido también es útil para confirmar la presencia de derrame articular (área anecogénica), engrosamiento de la cápsula sinovial, así como para guiar la aspiración; la gammagrafía ósea es importante para descartar una osteomielitis asociada.¹

Además, en aquellos casos en los que el microorganismo aislado en el líquido sinovial está frecuentemente relacionado con endocarditis, debe descartarse compromiso cardíaco.

El tratamiento tiene como objetivo controlar la infección para el retorno funcional de la articulación, esto mediante la administración de antibióticos y drenaje oportuno del contenido sinovial infectado. Las estrategias de drenaje articular incluyen la aspiración con aguja, el drenaje artroscópico o la artrotomía, e idealmente se deben hacer dentro de las primeras 24 horas del diagnóstico. Entre las opciones de abordaje disponibles, la elección depende de los factores clínicos, sin embargo, se sugiere el método de lavado artroscópico debido al menor riesgo de reinfección y de reintervención quirúrgica, en comparación con la artrotomía abierta.⁴ Respecto del tratamiento antimicrobiano, la terapia empírica debe cubrir los patógenos más probables, considerando de manera inicial la presencia de cocos gram positivos, con posterior ajuste según la tinción de Gram, el cultivo de líquido sinovial y la sensibilidad antimicrobiana. Idealmente se sugiere comenzar con administración intravenosa de la terapia hasta la mejoría clínica y el descenso de los reactantes de fase aguda; posteriormente puede considerarse la transición a tratamiento vía oral siempre que el microorganismo sea sensible a un agente oral con buena biodisponibilidad. Aunque no hay consenso definitivo sobre la duración óptima de la antibioticoterapia, generalmente se recomienda un curso de tres a cuatro semanas.¹¹⁻¹³

El retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento puede condicionar una destrucción articular significativa y deterioro funcional. Algunas complicaciones asociadas son osteonecrosis y osteomielitis.¹ Por ello se debe realizar un seguimiento a largo plazo para identificar secuelas, valorando la recuperación de la movilidad del miembro afectado. Los principales determinantes del pronóstico incluyen la edad, el estado inmunológico, la virulencia del microorganismo implicado y la persistencia del cuadro clínico. Las tasas de mortalidad oscilan entre 10 y 15% en afecciones monoarticulares, y alcanzan hasta 50% en presentaciones poliarticulares.^{3,14,15}

Conclusión

La artritis séptica es una patología cuya sospecha clínica temprana es fundamental debido al impacto que tiene en la funcionalidad articular. Aunque los agentes gram positivos son los más frecuentemente implicados, se deben considerar otros patógenos menos comunes (como *Salmonella* sp.), incluso en pacientes inmunocompetentes, cuyas manifestaciones extraintestinales son poco habituales y que rara vez se presenta como artritis séptica.

Se resalta la importancia del cultivo de líquido sinovial como herramienta confirmatoria, así como para identificar patógenos poco habituales y para orientar en el ajuste de antibióticos. En el caso que presentamos se demuestra la importancia del papel de los estudios de laboratorio de microbiología para la identificación etiológica y el adecuado control de la infección.

La autora declara que no existe conflicto de intereses.
Financiamiento: ninguno.

Referencias

1. Palmero-Picazo, J., Lassard-Rosenthal, J., López-Vallencia, V. y Blanco-Pastrana, A., "Artritis séptica: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y prevención en el contexto actual", *Acta Méd Grupo Ángeles*, 2025, 23 (2): 148-153.
2. Ornelas-Aguirre, J.M., "Artritis séptica en un centro de adultos de tercer nivel de atención", *Reumatol Clin*, 2016, 12 (1): 27-33.
3. Schindler, M., Huber, L., Walter, N., Straub, J., Lang, S., Szyski, D., Baertl, S., Dammerer, D., Alt, V. y Rupp, M., "Survival and risk factor analysis in patients with septic arthritis: a retrospective study of 192 cases", *BMC Infect Dis*, 2025, 25 (1): 374.
4. Acosta-Olivo, C., Vilchez-Cavazos, F., Blázquez-Saldaña, J., Villarreal-Villarreal, G., Peña-Martínez, V. y Simental-Mendía, M., "Comparison of open arthrotomy versus arthroscopic surgery for the treatment of septic arthritis in adults: a systematic review and meta-analysis", *Int Orthop*, 2021, 45 (8): 1947-1959.
5. Margaretten, M.E., Kohlwes, J., Moore, D. y Bent, S., "Does this adult patient have septic arthritis?", *JAMA*, 2007, 297 (13): 1478-1488.
6. Elsisy, J.G., Liu, J.N., Wilton, P.J., Nwachuku, I., Gowd, A.K. y Amin, N.H., "Bacterial septic arthritis of the adult native knee joint", *JBUS Rev*, 2020, 8 (1): e0059.
7. Chiu, S., Chiu, C.H., Lin, T.Y., Luo, C.C. y Jaing, T.H., "Septic arthritis of the hip caused by *Salmonella typhi*", *Ann Trop Paediatr*, 2001, 21 (1): 88-90.
8. Dey, M., Al-Attar, M., Peruffo, L., Coope, A., Zhao, S.S., Duffield, S. y Goodson, N., "Assessment and diagnosis of the acute hot joint: a systematic review and meta-analysis", *Rheumatology* (Oxford), 2023, 62 (5): 1740-1756.
9. Miller, J.M., Binnicker, M.J., Campbell, S., Carroll, K.C., Chapin, K.C., Gilligan, P.H. *et al.*, "A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology", *Clin Infect Dis*, 2018, 67 (6): e1-e94.
10. Eren, T.K. y Aktekin, C.N., "How reliable are the synovial cell count and blood parameters in the diagnosis of septic arthritis?", *Jt Dis Relat Surg*, 2023, 34 (3): 724-730.
11. Scarborough, M., Li, H.K., Rombach, I., Zambellas, R., Walker, A.S., McNally, M. *et al.*, "Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infections: the OVIVA non-inferiority RCT", *Health Technol Assess*, 2019, 23 (38): 1-92.
12. Seidelman, J. y Sexton, D.J., "Is long-term oral therapy for treatment of bone and joint infections ready for prime time?", *Clin Infect Dis*, 2021, 73 (9): e2589-e2591.
13. Benito, N., Martínez-Pastor, J.C., Lora-Tamayo, J., Ariza, J., Baeza, J., Belzunegui-Otano, J. *et al.*, "Executive summary: guidelines for the diagnosis and treatment of septic arthritis in adults and children, developed by the GEIO (SEIMC), SEIP and SECOT", *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2024, 42 (4): 208-214.
14. Wang, J. y Wang, L., "Novel therapeutic interventions towards improved management of septic arthritis", *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22 (1): 530.
15. Kaandorp, C.J., Krijnen, P., Moens, H.J., Habbema, J.D. y Van Schaardenburg, D., "The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study", *Arthritis Rheum*, 1997, 40 (5): 884-892.

Güemes-Hernández, Marely Elizabeth¹
González-Reynoso, Anelena²
González-Montalvo, Pablo³
Palma-Chan, Adolfo Gonzalo²
Atoche-Diéguez, Carlos⁴

Fusariosis diseminada en un paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda en recaída

Disseminated fusariosis in a pediatric patient with relapsed acute lymphoblastic leukemia

Fecha de aceptación: enero 2026

Resumen

Las infecciones diseminadas por *Fusarium* spp. constituyen un desafío clínico importante debido a su elevada mortalidad y su asociación frecuente con neoplasias hematológicas. Su presentación clínica depende de la vía de entrada del patógeno y del estado inmunológico del paciente.

Se presenta el caso de un paciente de siete años con leucemia linfoblástica aguda en recaída, quien desarrolló neutropenia febril persistente, lesiones cutáneas necróticas y compromiso pulmonar. En el examen micológico se identificaron filamentos hialinos tabicados y macroconidios semilunares compatibles con *Fusarium* spp., confirmando fusariosis diseminada. Ante la falta de respuesta a equinocandinas y azoles, se inició terapia con polieno. Durante su evolución presentó bacteriemia asociada a catéter por *Klebsiella pneumoniae*, tratada con éxito, lo que permitió el alta hospitalaria. La persistencia de fiebre, las lesiones dérmicas y el compromiso respiratorio deben motivar una alta sospecha clínica. Son esenciales el diagnóstico rápido mediante estudios micológicos y el inicio oportuno de antifúngicos, como voriconazol o anfotericina B lipídica. La recuperación hematológica es determinante para reducir la mortalidad, que alcanza 33%. Este caso subraya la importancia de abordar de forma integral y multidisciplinaria a pacientes pediátricos oncológicos con fusariosis diseminada.

Palabras clave: fusariosis, neutropenia, inmunocompromiso, infección fúngica invasiva.

Abstract

Disseminated *Fusarium* spp. infections pose a significant clinical challenge due to their high mortality rate and frequent association with hematological malignancies. Their clinical presentation depends on the route of pathogen entry and the patient's immune status.

We present the case of a 7-year-old pediatric patient with relapsed acute lymphoblastic leukemia who developed persistent febrile neutropenia, necrotic skin lesions, and pulmonary involvement. Mycological examination identified septate hyaline filaments and semilunar macroconidia consistent with *Fusarium* spp., confirming disseminated fusariosis. Due to a lack of response to echinocandins and azoles, polyene therapy was initiated. During the course of the illness, the patient developed catheter-associated bacteremia caused by *Klebsiella pneumoniae*, which was successfully treated, allowing for hospital discharge. Persistent fever, skin lesions, and respiratory involvement should raise a high index of suspicion. Early diagnosis through mycological studies and timely initiation of antifungals, such as voriconazole or lipid amphotericin B, are essential. Hematological recovery is crucial for reducing mortality, which reaches 33%. This case underscores the importance of a comprehensive and multidisciplinary approach in pediatric oncology patients with disseminated fusariosis.

Keywords: Fusariosis, neutropenia, immunosuppression, invasive fungal infection.

Introducción

El género *Fusarium* es un grupo de hongos filamentosos ampliamente distribuidos en el medio ambiente, capaces de infectar plantas, animales y humanos. Afectan principal-

mente a pacientes inmunocomprometidos y se asocia hasta en 87% a neoplasias hematológicas con una alta mortalidad.¹ Las manifestaciones clínicas son muy variables y están determinadas sobre todo por la vía de ingreso del patógeno y el estado inmunológico del paciente. Presentamos un ca-

¹ Servicio de Pediatría, Hospital General Agustín O'Horán

² Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General Agustín O'Horán

³ Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital General Agustín O'Horán

⁴ Servicio de Dermatología, Centro Dermatológico de Yucatán

Correspondencia: Dra. Marely Elizabeth Güemes Hernández
Avenida Jacinto Canek por Itzáes, Colonia Centro, C.P. 97000, Mérida, Yucatán, México

Dirección electrónica: marelyguemes23@gmail.com

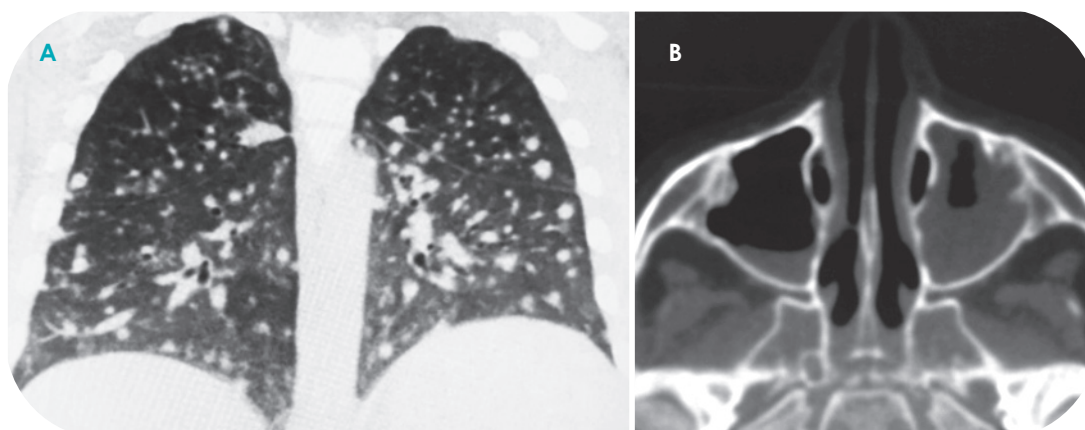
so de fusariosis diseminada con compromiso pulmonar y de tejidos blandos en un paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda. Se realizó una revisión retrospectiva del caso en un paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda, se recabaron datos del expediente clínico del Hospital General Agustín O'Horán y del Laboratorio de Micología del Centro Dermatológico de Yucatán, en Mérida.

Resultados/caso clínico

Se trata de un paciente de siete años originario de Belice, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA). Tras completar el esquema de quimioterapia entró en fase de vigilancia. Ingresó nuevamente por astenia, adinamia y dolor óseo; se confirmó recaída hematológica mediante aspirado de médula ósea. Se inició quimioterapia de reinducción evolucionando con neutropenia febril. En un principio recibió tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro con piperacilina/tazobactam en dosis de 300 mg/kg/día por vía intravenosa, dividido en cuatro dosis durante cinco días; sin embargo, ante la persistencia de fiebre aunada a tos y di-

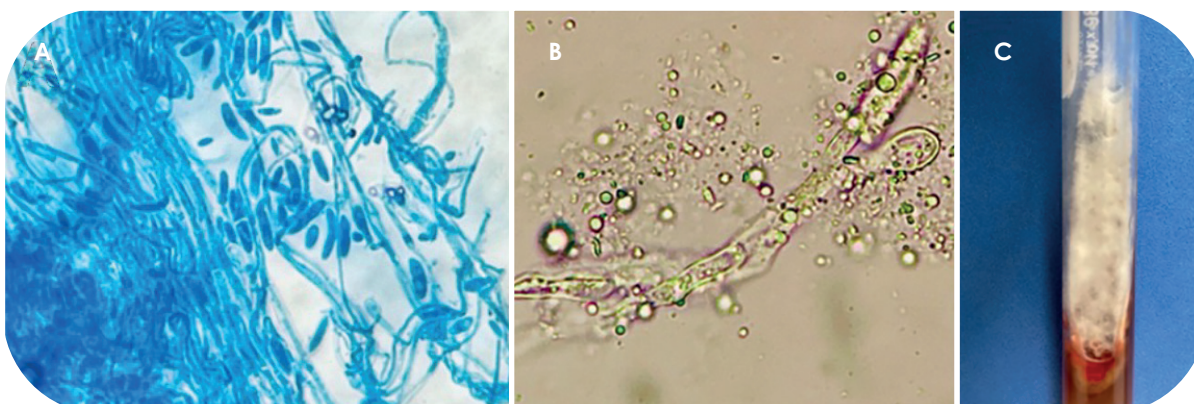
ficultad respiratoria sin que se documentara aislamiento microbiológico, se escaló a meropenem en dosis de 120 mg/kg/día por vía intravenosa dividido cada ocho horas durante 15 días, asociado a vancomicina en dosis de 60 mg/kg/día dividida en cuatro dosis. Asimismo, recibió trimetoprim/sulfametoxazol en dosis de 20 mg/kg/día como profilaxis frente a patógenos oportunistas. No obstante, persistió con fiebre y neutropenia profunda < 100 células/ μL . A los 10 días de estancia intrahospitalaria cursó con tos, dificultad respiratoria y múltiples lesiones dérmicas eritematosas, redondeadas con centro necrótico de aproximadamente 2 mm, con predominio en el tórax y las extremidades. En el cuarto espacio interdigital del pie derecho se observó una lesión necrótica de aspecto macerado. Se realizó radiografía de tórax compatible con un proceso neumónico atípico; la tomografía computarizada toracoabdominal mostró un patrón micronodular difuso pulmonar, crecimientos ganglionares e imagen en vidrio deslustrado; los senos paranasales presentaban engrosamiento mucoso etmoidomaxilar bilateral, además de hepatoesplenomegalia con imágenes hipodensas (figura 1). El galactomanano sérico fue negativo.

Figura 1.



Tomografía toracoabdominal que muestra un patrón micronodular e imagen en vidrio deslustrado (A). Tomografía de senos paranasales con engrosamiento mucoso etmoidomaxilar bilateral (B).

Figura 2.



Microscopia directa: filamentos hialinos tabicados, macroconidios semilunares compatibles con *Fusarium* spp. (A y B). Crecimiento de colonia algodonosa de coloración blanquecina (C).

A los 20 días de estancia intrahospitalaria, ante la persistencia de fiebre y los hallazgos clínicos y radiológicos sugestivos de infección fúngica invasiva, se inició tratamiento empírico con caspofungina en dosis de carga de 70 mg/m² por vía intravenosa, seguida de 50 mg/m² cada 24 horas. Se realizó biopsia de la lesión interdigital del pie derecho para estudio histopatológico y micológico. El cultivo mostró crecimiento de una colonia algodonosa blanquecina (figura 2). En el examen microscópico directo se identificaron filamentos hialinos tabicados y macroconidios con morfología semilunar, hallazgos compatibles con *Fusarium* spp. Por limitaciones técnicas, no se dispuso de pruebas de susceptibilidad a antifúngicos. Con estos hallazgos se estableció el diagnóstico de fusariosis diseminada. La valoración oftalmológica descartó afectación ocular. Ante la ausencia de respuesta clínica satisfactoria al tratamiento con caspofungina tras 10 días de administración, ésta se sustituyó por voriconazol en dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas. Sin embargo, después de cinco días de tratamiento y ante la persistencia de la fiebre y la evolución clínica, se añadió anfotericina B desoxicolato en dosis de 1 mg/kg/día por vía intravenosa, se instauró terapia antifúngica combinada. El tratamiento con voriconazol se mantuvo durante 21 días y la anfotericina B desoxicolato durante 42 días. El paciente evolucionó con mejoría respiratoria, aunque persistió febril, por lo que se repitieron hemocultivos. Se identificó una infección agregada de torrente sanguíneo por *K. pneumoniae* asociada a catéter venoso central. Recibió terapia antimicrobiana dirigida, presentó mejoría clínica y hematológica, lo que permitió el alta hospitalaria.

Discusión

La fusariosis invasiva continúa siendo un reto clínico con alta mortalidad en pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas, especialmente en presencia de neutropenia profunda y prolongada. El caso que exponemos representa la complejidad diagnóstica y terapéutica de esta micosis oportunista, así como la importancia de abordarla de forma temprana y multidisciplinaria para mejorar el pronóstico.

Las vías de entrada más habituales de *Fusarium* spp. incluyen el tracto respiratorio y la piel, particularmente en zonas con alteración de la barrera epitelial. La persistencia de fiebre aun con un tratamiento antimicrobiano amplio, la aparición de lesiones dérmicas y el compromiso respiratorio deben despertar una alta sospecha de infección fúngica

invasiva.^{1,2} La obtención oportuna de hemocultivos y la biopsia de lesiones cutáneas para estudios histopatológicos y micológicos resultan herramientas imprescindibles para confirmar el agente causal. Además, la identificación temprana de hifas septadas en el examen directo puede proporcionar un diagnóstico presuntivo rápido y orientar el inicio del tratamiento antifúngico específico.³

El uso extensivo de antifúngicos en la agricultura contribuye al desarrollo de resistencia y complica aún más el tratamiento. Las guías internacionales actuales recomiendan como tratamiento de primera línea el uso de voriconazol o formulaciones lipídicas de anfotericina B. Algunos estudios sugieren que el enfoque inicial con terapia combinada puede mejorar los desenlaces. En casos localizados, se puede valorar el uso de resección quirúrgica.⁴

El pronóstico sigue siendo reservado. Rosanova y colaboradores⁵ realizaron una revisión sistemática que incluyó 11 estudios en población pediátrica con enfermedades hematológicas, en la que reportaron una mediana de mortalidad de 33%. Entre los factores pronósticos más determinantes destaca la recuperación hematológica, y la resolución de la neutropenia es un paso fundamental para el control de la infección y la reducción de la mortalidad. Afortunadamente nuestro paciente tuvo una evolución favorable.

Referencias

1. Stempel, J.M., Hammond, S.P., Sutton, D.A., Weiser, L.M. y Marty, F.M., "Invasive fusariosis in the voriconazole era: single-center 13-year experience", *Open Forum Infectious Diseases*, 2015, 2 (3): ofv099.
2. Biddeci, G., Donà, D., Geranio, G. et al., "Systemic fusariosis: a rare complication in children with acute lymphoblastic leukemia", *J Fungi*, 2020, 6 (4): 212.
3. Nucci, M. y Anaissie, E., "Invasive fusariosis", *Clin Microbiol Rev*, 2023, 36 (4): e0015922.
4. Benish, M., Elitzur, S., Arad-Cohen, N. et al., "Invasive fusariosis in pediatric hematology/oncology and stem cell transplant patients: a report from the Israeli Society of Pediatric Hematology-Oncology", *J Fungi*, 2022, 8 (4): 387.
5. Rosanova, M.T., Rodríguez, L. y Lede, R., "Riesgo de mortalidad en infecciones invasoras por *Fusarium* spp. en niños con enfermedades hematológicas: una revisión sistemática de la literatura", *Revista Chilena de Infectología*, 2023, 40 (5): 537-542.