



Ciudad de la Salud Para la Mujer

INEMEM

Editorial

Importancia del primer nivel de atención en los servicios de salud.

Artículos originales

Estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, ISEM.

El niño con SIDA, más allá de los retrovirales.

Resistencia a la insulina en estudiantes universitarios.

Casos clínicos

Dengue congénito reporte de caso y revisión de la literatura.

Transferencia embrionaria en pacientes con estenosis cervical.

Revisión narrativa

A 140 años del descubrimiento de *mycobacterium tuberculosis*.

Las arbovirosis como detonadoras de lupus eritematoso sistémico.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA MEXIQUENSE



REVISTA DEL INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO

Volumen 2, núm. 5 enero-marzo de 2023

CONTENIDO

DIRECTORIO

AUTORIDADES

Gobernador del Estado de México
Licenciado Alfredo Del Mazo Maza

**Secretario de Salud y
Director General del Instituto de
Salud del Estado de México**
Maestro Francisco Javier Fernández Clamont

**Coordinador de Salud
del Instituto de Salud del
Estado de México**
Maestro Baruch Delgado Peña

**Director de los Servicios de Salud
del Instituto de Salud del
Estado de México**
Doctor Ángel Salinas Arnaut

 @Salud.Edomex

 @SaludEdomex

Editorial

Importancia del primer nivel de atención en los servicios de salud. **4**

Artículos originales

Estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, ISEM. **5**

El niño con SIDA, más allá de los retrovirales. **9**

Resistencia a la insulina en estudiantes universitarios. **21**

Casos clínicos

Dengue congénito reporte de caso y revisión de la literatura. **26**

Transferencia embrionaria en pacientes con estenosis cervical. **32**

Revisión narrativa

A 140 años del descubrimiento de *Mycobacterium tuberculosis*. **34**

Las arbovirosis como detonadoras de Lupus Eritematoso
Sistémico **44**

Instrucciones para autores **47**



INVESTIGACIÓN CLÍNICA MEXIQUENSE



REVISTA DEL INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO

Comité Editorial

Editor

Maestro Francisco Javier Fernández Clamont

Asistente editorial

Maestro Alfredo Israel Díaz Martínez

Editor de artículos originales

Doctor César Humberto Botello Ortiz

Editor de revisiones y artículos especiales

Doctor Federico Javier Ortiz Ibarra

Editor de casos clínicos

Doctora Laura Soraya Gaona Valle

Comité Científico

Doctor Jesús Reyna Figueroa

Secretaría de Salud del Estado de México

Doctor Marco Antonio Navarrete Prida

Coordinación de Hospitales de Alta Especialidad

Doctor Víctor Manuel Torres Meza

Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica
y Control de Enfermedades

Doctor Hugo Mendieta Zerón

Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini"

Doctor Alejandro García Muñoz

Universidad Nacional Autónoma de México

Doctora Eva María Luna Rivera

Universidad de Yale

Doctora Olga Nohemí Hernández de la Cruz

Universidad Nacional Autónoma de México

Doctora Ana Elena Limón Rojas

Universidad Nacional Autónoma de México

Doctora Julieta Robles Castro
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos

Doctora Carla Contreras Ochoa
Instituto Nacional de Salud Pública

Doctora Yolanda Anahí Salyano Peñuelas
Instituto de Salud del Estado de México

Doctor Arturo César López Salgado
Instituto de Salud del Estado de México

Doctor Víctor E. Durán Mendieta
Instituto de Salud del Estado de México

Apoyo Editorial

Diseño editorial

Maestra Sarai George Vázquez
Departamento de Promoción de la Salud

Licenciada Alma Azucena Mejía Pimienta
Departamento de Promoción de la Salud

Licenciada Karla Evelia Ayala Díaz
Departamento de Promoción de la Salud

Arte Segura Web

Ingeniero Carlos Rincón Partida
Unidad de Tecnologías de la Información
y Comunicaciones

Traducción y revisión de estilo

Licenciada Daniela Cortés Ordoñez
Unidad de Modernización Administrativa

Asistente Logístico

Maestra Aydeé Anais Hernández
Departamento de Enseñanza

Foto de portada: En noviembre de 2014 se inauguró la segunda Ciudad Salud para la Mujer en el municipio de Cuautitlán, Estado de México; con el objetivo de atender, proteger y garantizar el acceso a los servicios de salud, brindando atención especializada para las distintas etapas de vida. El complejo está integrado por tres unidades: Clínica de Maternidad, de Atención Geriátrica; así como de Detección y Diagnóstico de Cáncer de Mama, beneficiando de la población de los municipios de Tultepec, Tultitlán, Melchor Ocampo, Cuautitlán, Cuautitlán Izcalli, Zumpango, Tepetzotlán, entre otros.

Importancia del primer nivel de atención en los servicios de salud.

**Maestra en Administración de Hospitales y Salud Pública,
Nadia Servín Moreno.**

**Instituto de Salud del Estado de México.
Jefa de la Jurisdicción Sanitaria Xonacatlán.**

En la actualidad, la atención médica se encuentra dividida en diferentes niveles, los cuales están organizados considerando su complejidad con el objetivo de conjugar de manera eficiente la necesidad de cumplir con la cobertura de los servicios médicos que se prestan, relacionados con la magnitud y la severidad de las necesidades de la población en cuanto a calidad y cantidad de los recursos que sean necesarios para su desempeño.

De esta manera, el sistema de salud nacional divide la atención médica en tres niveles, siendo el primer nivel el que se encuentra comprendido por los centros de salud, las clínicas, las unidades de especialidades médicas (UNEMES), los centros especializados de atención primaria a la salud (CEAPS) y los centros integrales de salud mental (CISAME); el segundo nivel se integra por hospitales generales y el tercer nivel por hospitales de alta especialidad. En las estadísticas nacionales de atención médica, se dice que cerca del 85% de la población es atendida dentro del sistema de primer nivel, mientras que solo el 12% requiere del segundo nivel y el 3% restante del tercer nivel.

Hoy en día, en el mundo existe un gran interés por la salud, sobre todo en la atención primaria, pues esta determina las acciones a tomar ante las necesidades de la población. En México, el primer nivel de atención es el de mayor cobertura, lo que lo hace por su naturaleza en sí, el más cercano a la población, da una atención longitudinal a lo largo de la vida de las personas, es el primer contacto, permitiendo resolver las necesidades de atención básica y más frecuentes o recurrentes.

La atención de primer nivel se proyecta en la comunidad, coordinándose con organizaciones para lograr actitudes favorables para la salud, tratando de involucrar y promoviendo la confiabilidad en el sistema.

Los recursos humanos que lo constituyen son médicos y odontólogos generales, enfermeras, nutriólogos, psicólogos, trabajadores sociales, técnicos, entre otros; sus principales actividades son promoción para la salud, prevención de riesgos y daños, atención médica integral ambulatoria, educación en hábitos saludables, control de la salud, tratamiento de morbilidad no compleja, rehabilitación y cuidados paliativos, así como referencia oportuna de casos a niveles de mayor complejidad. De igual manera, concentra los programas prioritarios, como los de vacunación, control nutricional, atención al niño sano, salud reproductiva y sexual, atención del embarazo, entre los más importantes.

Es la puerta de entrada a los servicios de salud, se cuenta con la dispensación de medicamentos e insumos esenciales. El gasto per cápita en el México ha ido en aumento en años recientes, pero aún no se compara con los países desarrollados, de ahí que el primer nivel de atención en salud sea un pilar importante en la atención médica en nuestro país, ya que dentro de sus principales objetivos, la prevención es la de menor costo y de mayor impacto en la salud de las personas, si consideramos que solo en el primer nivel de atención en el año 2020 el sector público otorgó más de 37 millones de consultas y en el mismo año el número de consultas de especialidad fue de 5 millones 105 mil 906 entre el segundo y tercer nivel de atención, la proporción es significativamente mayor para el primer nivel, haciendo evidente que la atención médica primaria permite captar y evitar el colapso del resto de los niveles de atención.

Al fortalecer el primer nivel de atención se impactará en las campañas de educación y prevención a la salud, siendo estas más efectivas, traduciéndolas en menos pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles, favorecerá las campañas de vacunación, la atención a los adolescentes y mujeres embarazadas tendría efectos positivos y esto a su vez beneficiaría al segundo y tercer nivel al no tener la necesidad de cubrir atenciones que requieren manejo ambulatorio, disminuyendo la carga o la demanda de consulta que hoy en día presentan.

Días de estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, en el Instituto de Salud del Estado de México

Eduardo Castillo-Robledo¹, Raymundo Hernández-Ochoa¹.

1) Subdirección de Atención Médica. Instituto de Salud del Estado de México.

RESUMEN

Introducción: La salud hoy más que nunca ha sido vulnerada, la humanidad está sufriendo por la invasión del coronavirus SARS-CoV-2; desde el inicio de la pandemia por COVID-19 en diciembre de 2019, se han desarrollado diferentes variantes y cepas de dicho virus, por lo que el conocimiento de los días de estancia hospitalaria en estos pacientes es imprescindible para poder preparar a los servicios de salud para su atención y poder coordinar e integrar la respuesta hospitalaria para la atención de pacientes graves por COVID-19.

Objetivo: Conocer el promedio de días de estancia hospitalaria para pacientes ingresados por COVID-19 en unidades médicas del ISEM en el periodo de enero 2020 a febrero 2022.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal y descriptivo de los días de estancia hospitalaria en la población de pacientes ingresados por sospecha o diagnóstico de COVID-19 en los 68 hospitales del ISEM, mediante la recolección de información recibida de las unidades médicas de forma diaria en el periodo de tiempo en mención. Resultados: El promedio de días de estancia es de 7.66 días y es directamente proporcional a la edad, cabe resaltar que los días de estancia en pacientes intubados (10.3 días) se incrementa por esta necesidad y los pacientes que no requirieron de intubación es de 6.98 días en promedio.

Conclusiones: La marcada disminución en los días de estancia hospitalaria en el presente año traduce a un aumento en el índice de rotación de camas, lo cual ayuda a no saturar los servicios de salud del ISEM, haciendo evidente la mejora del manejo hospitalario para disminuir los días de estancia hospitalaria y por ende, las defunciones de forma directa.

Palabras clave: SARS-Cov-2, días de estancia hospitalaria, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Health today more than ever has been violated, humanity is suffering from the invasion of the SARS-CoV-2 coronavirus; Since the start of the COVID-19 pandemic in December 2019, different variants and strains of said virus have been developed, so knowledge of the days of hospital stay in these patients is essential to be able to prepare health services for your care and to be able to Coordinate and integrate the hospital response for the care of seriously ill patients by COVID-19.

Objective: To know the average days of hospital stay for patients admitted for COVID-19 in ISEM medical units in the period from January 2020 to February 2022.

Material and methods: A cross-sectional, retrospective, comparative study of the days of hospital stay was carried out. in the population of patients admitted for suspicion or diagnosis of COVID-19, in the 68 ISEM hospitals, by collecting information received from the medical units daily in the period in question.

Results: The average days of stay is 7.66 days and is directly proportional to age, it should be noted that the days of stay in intubated patients (10.3 days) is increased by this need and the patients who did not require intubation is 6.98. days on average.

Conclusions: The marked decrease in the days of hospital stay this year translates into an increase in the rate of bed rotation, which helps not to saturate the ISEM health services, and it is seen how management has been improved. hospital to reduce the days of hospital stay and therefore deaths directly.

Keywords: SARS-Cov-2, days of hospital stay, COVID-19.



Eduardo Castillo Robledo,
Subdirección de Atención Médica, Instituto de Salud del Estado de México, Avenida Independencia oriente 1009, col. Reforma y Ferrocarriles Nacionales, C. P. 50070, Toluca, Méx.
Correo electrónico: odin2602@hotmail.com
Citar como: Castillo RE, Hernández OR. Días de estancia hospitalaria en pacientes COVID-19, en el Instituto de Salud del Estado de México. Invest Clín Mexiq; 2023; 2 (5) : 5-8

Introducción

En diciembre de 2019 se notificó un brote de neumonía de origen desconocido en Wuhan, provincia de Hubei, China. La mayoría de estos casos estaban relacionados epidemiológicamente con el mercado mayorista de mariscos de Huanan¹. La inoculación de líquido de lavado bronco alveolar obtenido de pacientes con neumonía de origen desconocido en células epiteliales de las vías respiratorias humanas y líneas celulares Vero E6 y Huh7 condujo al aislamiento de un nuevo coronavirus, SARS-CoV-22, dando así la enfermedad conocida como COVID-19.

En su momento de apogeo, el brote de coronavirus está afectando gravemente a la economía mundial. Casi todas las naciones están luchando para frenar la transmisión de la enfermedad mediante pruebas y tratamientos a los pacientes, poniendo en cuarentena a las personas sospechosas a través del rastreo de contactos, restringiendo las grandes reuniones, manteniendo el bloqueo total o parcial, etcétera³. Esto ha llevado a generar estrategias para mejorar la atención médica y reducir la ocupación hospitalaria en el Instituto de Salud del Estado de México (ISEM).

En la vigilancia basada en la población, la tasa anual de hospitalización asociada con COVID-19 entre niños <18 años en los Estados Unidos es de 48,2 por 100 000 en general, pero varía con la edad (66,8 por 100 000 niños de 0 a 4 años, 25 por 100 000 niños de 5 a 11 años, y 59,9 por 100 000 niños de 12 a 17 años)⁶ y, debido a que es una situación emergente que evoluciona de manera rápida, la información se actualiza de manera constante, dadas las características del virus, mecanismo de transmisión, reservorio, características clínicas específicas y gravedad de la enfermedad, es necesario contar con más información a fin de controlar el impacto sobre las unidades hospitalarias que atienden en afecciones causadas por SARS-CoV-2.

Por lo anterior, la Secretaría de Salud, a través de la Dirección General de Epidemiología, ante la llegada de esta enfermedad emergente al territorio mexicano, generó lineamientos que contemplaron los procedimientos para la vigilancia epidemiológica: la identificación de casos, seguimiento de los contactos y notificación oportuna al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica⁵ para disminuir los ingresos hospitalarios.

Las variantes de mayor impacto para la salud pública (VOC) son aquellas más transmisibles y virulentas o que pueden escapar, total o parcialmente, al efecto de los anticuerpos

adquiridos tras la infección natural o la vacunación con variantes previas. La variante Ómicron fue dominante en el 2022, tras haber desplazado a la variante Delta⁶.

El estudio de la infección por COVID-19 engloba todas las áreas de la medicina con una tasa de mortalidad variable. Se hace necesario investigar sobre las características (genero, rango de edad, intubación y muerte) relacionadas con la mortalidad para lograr una mejor comprensión de la infección⁷ y en ese tenor, el presente artículo pretende analizar el tipo de variables y así generar más conocimiento acerca del tema y en específico, con la población mexiquense.

Objetivo

Conocer el promedio de días de estancia hospitalaria para pacientes ingresados por COVID-19 en unidades médicas del ISEM en el periodo de 28 de febrero de 2020 al 14 de febrero de 2022.

Material y métodos

Se trata de un estudio transversal descriptivo sobre los días de estancia hospitalaria en la población de pacientes ingresados por sospecha o diagnóstico de COVID-19, en 68 hospitales del ISEM, mediante la recolección de información recibida de las unidades médicas de forma diaria en el periodo de tiempo del 28 de febrero de 2020 al 14 de febrero de 2022, teniendo las siguientes variables:

- Año de atención: año en el que fue ingresado el paciente.
- Edad: se clasificó en rangos de edad de 0-17 años, 18-29 años, 30-39 años, 40-49 años, 50-59 años y más de 60 años.
- Género: se tomó en cuenta el sexo masculino o femenino.
- Intubados: necesidad de ventilación mecánica invasiva durante su estancia hospitalaria.
- Defunciones: si durante su atención hospitalaria falleció el paciente.

Fueron descartados todos los pacientes que no cumplieran con los rubros a estudiar, como son: periodo, diagnóstico, fecha de egreso o ingreso específico, o fueron dados de alta epidemiológica por resultado de prueba COVID negativa.

Cumpliendo con los parámetros anteriores se aceptaron 29,253 pacientes en el estudio.

Resultados

Se realizó análisis de la base de datos donde se encontraron 29,250 hospitalizados durante el período de 1 de enero de 2020 a 28 de febrero de 2022, de los cuáles el 57% (n=16673) son de sexo masculino y la media de días de estancia hospitalaria fue de 7.66 días (± 8.79 días).

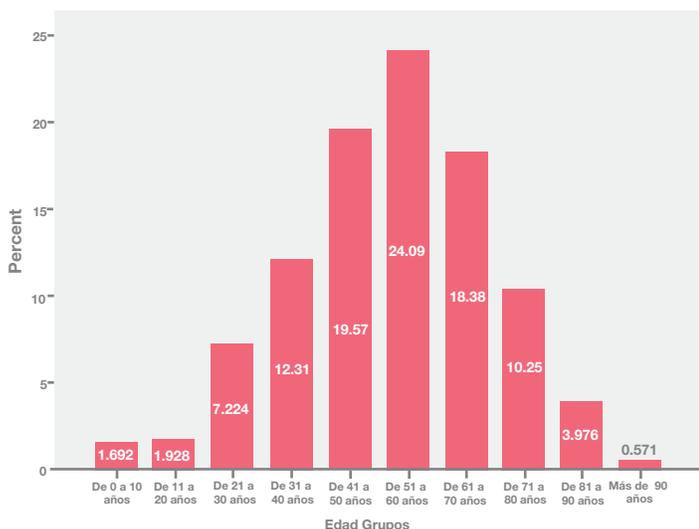
En el análisis con t de Student de días de estancia hospitalaria por género, mostró diferencias estadísticamente significativas en los días de estancia hospitalaria (Tabla 1), distribuidos por decenas de edad como se muestra en la gráfica 1, siendo el grupo de 51 a 60 años el que tiene la mayor frecuencia de hospitalización, se observó que el grupo de edad con mayor tiempo de estancia hospitalaria fue el grupo de 41 a 51 años, con una media de 7.95 días (± 9.41) (Tabla 2). Respecto a la media de días de estancia hospitalaria por estado vacunal, se encontró que aquellos con esquema completo tuvieron una media de días de hospitalización de 6.81 días (± 6.78 días), mientras que los no vacunados tenían una media de días de hospitalización de 7.72 días (± 8.88 días) (Tabla 3), sin considerar a los pacientes con esquema incompleto y los pacientes que se desconoce su estado de vacunación.

Días de Estancia Hospitalaria		
Edad Grupos	Media	N
De 0 a 10 años	7.0202	495
De 11 a 20 años	4.5691	564
De 21 a 30 años	6.8850	2113
De 31 a 40 años	7.7413	3602
De 41 a 50 años	7.9527	5725
De 51 a 60 años	7.9983	7047
De 61 a 70 años	7.7160	5376
De 71 a 80 años	7.6354	2998
De 81 a 90 años	7.3448	1163
Más de 90 años	7.3448	167
Total	7.6696	29250

Días de estancia	Esquema Completo (n=1,492)	No vacunados (n=27,000)	t	pd	
	M (DE)	M (DE)			
	6.81 (6.78)	7.72 (8.88)	4.227	0.00002	1.96

Días de estancia	Femenino (n=12,577)	Masculino (n=16,673)	t	pd	
	M (DE)	M (DE)			
	7.3 (8.71)	7.94 (8.83)	6.1328	0.00000000091	.96

Edad Grupos



Discusión

El presente trabajo de investigación tuvo como propósito identificar el promedio de días que ocupan una cama hospitalaria los pacientes sospechosos y confirmados por COVID-19 en las unidades médicas del ISEM; esta medición resulta muy importante para crear las estrategias para evitar el colapso en estas al sobrepasar su capacidad instalada.

Se han realizado estudios en el país en los que se observa que en caso de tener una sobreestancia hospitalaria (mayor o igual a siete días), existe un riesgo casi tres veces mayor de no alcanzar la eficacia ($p \leq 0.001$); mientras que para situaciones de atención en área de Cuidados Intensivos con ventilación mecánica, condicionó hasta nueve veces más la probabilidad de tener un desenlace en mortalidad ($p \leq 0.001$)⁵.

Valdría la pena analizar si existe una relación directa entre la estancia hospitalaria y/o mortalidad con la presencia de alguna comorbilidad en el paciente o que solo actúen como factores predisponentes para las complicaciones que

puedieran presentarse.

Conclusión

En proporción de 1/0.75 la necesidad de hospitalización de hombres y mujeres, y estos a su vez con un mayor promedio de días de estancia hospitalaria; asimismo, la necesidad de apoyo mecánico ventilatorio durante su estancia hospitalaria es de 1/0.2. y un promedio de 7.66 días contra 10.3 días en estos pacientes. La marcada disminución en los días de estancia hospitalaria durante el 2022, nos traduce a un aumento en el índice de rotación de camas, lo cual ayuda a no saturar los servicios de salud del ISEM, y se ve como se han mejorado los manejos hospitalarios para disminuir los días de estancia hospitalaria y por ende, las defunciones de forma directa.

Las mutaciones predominantes en los diferentes puntos de la pandemia se han visto reflejados en los tiempos de estancia hospitalaria, ya que las mutaciones genómicas del virus han dado un diferente curso en la historia natural de la enfermedad⁸.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Orientación técnica sobre el nuevo coronavirus (2019-nCoV). <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance> (Consultado el 19 de junio de 2022).
2. Ciotti, M., Angeletti, S., Minieri, M., Giovannetti, M., Benvenuto, D., Pascarella, S. & Ciccozzi, M. Brote de COVID-19: una descripción general. *Quimioterapia*, 2019. 64 (5-6), 215-223.
3. CHAKRABORTY, Indrani; MAITY, Prasenjit. Brote de COVID-19: Migración, efectos en la sociedad, medio ambiente global y prevención. *Ciencia del Medio Ambiente Total*, 2020, vol. 728, pág. 138882.
- 4.- Organización Mundial de la Salud, Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones provisionales, de 25 de enero de 2021.
5. Romo MJE, Chávez CR, Reyes SR, Hernández SR, Loera EI, Rivas CS et al. Eficacia en la atención hospitalaria de pacientes COVID-19 en el Hospital Ángeles Chihuahua. *Acta Med Grupo Angeles*. 2021; 19 (3): 404-405. <https://dx.doi.org/10.35366/101739>

6. Delahoy MJ, Ujamaa D, Taylor CA, et al. Comparación de hospitalizaciones asociadas con influenza y COVID-19 entre niños < 18 años en los Estados Unidos-FluSurv-NET (octubre-abril de 2017-2021) y COVID-NET (octubre de 2020-septiembre de 2021). *Clin Infect Dis* 2022.

7. Secretaría de Salud. 2021.Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral. Dirección General de Epidemiología disponible en www.gob.mx/salud

8. Llaro-Sánchez Manuel K., Gamarra-Villegas Bernardo E., Campos-Correa Karen E. Características clínico-epidemiológicas y análisis de sobrevivencia en fallecidos por COVID-19 atendidos en establecimientos de la Red Sabogal-Callao 2020. *Horiz. Med.* [Internet]. 2020 Abr [citado 2022 Feb 15]; 20(2): e1229. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000200003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.03>.

El niño con SIDA, más allá de los retrovirales

Children with AIDS, beyond retrovirals

Nancy C. Alonso-Pérez^{1,2}, Liliana Marcos-Cabrera^{1,2}, José Antonio Vázquez-Galeana^{1,2}, Ulises Reyes-Gómez³, César Eduardo Juárez-Campos^{1,2}, Katy Lizeth Reyes-Hernández⁴, Javier Abel Baeza-Casillas², Ana María -González-Ortiz², Juan Pablo Yalaupari-Mejía², Jorge Adrián Chuck-Sepúlveda³, María Elena Vargas-Mosso².

- 1) Servicio de Infectología. Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y de Neonatología.
- 2) Grupo de investigación en Infectología Pediátrica A. C. (GILP).
- 3) Unidad de Investigación en Pediatría. Instituto Pedagógico San Rafael, SLP.
- 4) Residente de Cuidados Intensivos Neonatales. Instituto Nacional de Perinatología (INper), México.

RESUMEN

El VIH pertenece a la familia de los Lentivirus y se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2, que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar. El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de SIDA, mientras que el VIH-2 tiene un curso de la enfermedad más leve con un tiempo más largo para el desarrollo del SIDA que el VIH-1. El sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la infección por VIH/SIDA en edad pediátrica emplea criterios clínicos o inmunológicos para pacientes con infección por VIH confirmada por laboratorio; estableciendo 4 etapas que van de desde asintomático a gravemente sintomático, esta también incluye criterios para el diagnóstico presuntivo de infección avanzada por VIH y de exposición al VIH con base a criterios clínicos, lo que permite el inicio de tratamiento antirretroviral (TAR) en áreas con recursos limitados, aun antes de que se complete el diagnóstico definitivo por el laboratorio. La posibilidad de categorizar a los pacientes se mantiene una vez iniciada la terapia, de manera que ante una mejoría o empeoramiento las opciones de tratamiento puedan ser evaluadas. Para realizar el seguimiento de la evolución del paciente, la estadificación continúa después de iniciado el tratamiento antirretroviral usando los mismos criterios clínicos y denotando la etapa como T1, T2, T3 o T4 para indicar que la valoración fue realizada con la administración de tratamiento. Se analizan los diferentes esquemas de antirretrovirales disponibles para su manejo.

Palabras clave: : Clasificación, criterios clínicos e inmunológicos, definición, estadificación, infección por VIH/SIDA, niños.

ABSTRACT

HIV belongs to the Lentivirus family and is classified into two types: HIV-1 and HIV-2, which have 40-50% genetic homology and a similar genomic organization. HIV-1 is the cause of the global AIDS pandemic while HIV-2 has a milder disease course with a longer time to AIDS development than HIV-1. The World Health Organization (WHO) classification system for pediatric HIV/AIDS infection uses clinical or immunological criteria for patients with laboratory-confirmed HIV infection; establishing 4 stages that go from asymptomatic to severely symptomatic, it also includes criteria for the presumptive diagnosis of advanced HIV infection and exposure to HIV based on clinical criteria, which allows the initiation of antiretroviral treatment (ART) in areas with limited resources even before definitive laboratory diagnosis is complete. The possibility of categorizing patients is maintained once therapy has started, so that in the face of improvement or worsening, treatment options can be evaluated. In monitoring patient outcomes, staging continues after initiation of antiretroviral treatment using the same clinical criteria and denoting the stage as T1, T2, T3 or T4 to indicate that assessment was performed with treatment administration. In this first part we intend to leave the scientific bases of its diagnosis and follow-up approach.

Keywords: Classification, clinical and immunological criteria, definition, staging, HIV/AIDS infection, children.



Nancy C. Alonso Pérez.

Servicio de Infectología del Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología. Avenida Industria Militar, s/n., México.

Correo electrónico: any21oct@hotmail.com

Citar como: Alonso PN, MarcosCL, Vázquez GJ, Reyes GU, Juárez CC, Reyes HK, Baeza CJ, González OA, Yalaupari MJ, Chuck SJ, Vargas MM. El niño con SIDA, más allá de los retrovirales. Invest Clin Mexiq 2023; 2 (5) : 9-20

Antecedentes

La primera definición de caso de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue desarrollada en 1982 por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) -por sus siglas en inglés- de Atlanta, Estados Unidos y aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1985. En 1986, la OMS desarrolló una definición clínica provisoria de casos de SIDA aplicable a adultos y niños (definición de Bangui)² para la notificación de los casos en entornos con recursos limitados^{3, 4}. La definición se formalizó en 1986 y se modificó en 1989 (para adultos y adolescentes solamente), a fin de incluir pruebas serológicas para la detección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH); se modificó nuevamente en 1994 para adaptar las revisiones de 1993 a las definiciones de los CDC y a las definiciones europeas. Las últimas modificaciones derivan de una serie de consultas regionales con Estados miembros de todas las regiones de la OMS que se celebraron entre 2004 y 2005, de observaciones resultantes de la consulta pública y de las deliberaciones de una sesión mundial de consenso que tuvo lugar en abril del 2006⁵.

Estos sistemas de clasificación son útiles para la caracterización de la infección por el VIH en los Estados Unidos por los CDC y en los países en vías de desarrollo por la OMS⁶. Actualmente la definición de caso de infección se ha establecido y correspondido con la estadificación clínica y la clasificación inmunológica para facilitar una mejor vigilancia relacionada con la infección por este virus, a fin de lograr un mejor seguimiento de la incidencia y la prevalencia, así como la carga de infección por el VIH y de planificar las respuestas apropiadas en materia de salud pública. La revisión de la estadificación clínica y la clasificación inmunológica de la infección por el VIH se ha desarrollado para ayudar al control clínico de la infección que este ocasiona, principalmente en aquellos lugares donde la capacidad en materia de laboratorio es limitada^{5,6}.

Definición

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana causa una amplia serie de manifestaciones clínicas¹; el SIDA es la manifestación clínica más grave del espectro de enfermedades causadas por la infección del VIH, se caracteriza por la aparición de infecciones y neoplasias oportunistas graves y otras manifestaciones clínicas que ponen en peligro la vida del paciente, secundarias a la inmunodepresión progresiva inducida por este virus⁷.

La definición de caso revisada en 2014 por el CDC, se aplica

a personas de todas las edades y se utiliza principalmente para monitorear la carga de infección por el VIH y planificar la prevención y atención en poblaciones y no como base para tomar decisiones clínicas en pacientes individuales; esta clasifica la infección por VIH en etapa 1 (infección aguda), etapa 2 (infección crónica) y etapa 3 (SIDA) de acuerdo al recuento absoluto de linfocitos CD4+. El porcentaje de linfocitos CD4+ es usado únicamente cuando se desconoce el recuento absoluto^{6,8}. Se proporcionan criterios específicos para los diferentes grupos de edad, ya que en los niños varía el recuento total de linfocitos CD4+, por esto las etapas inmunológicas según el recuento y porcentaje (<1 año, 1 a 5 años y mayor o igual a 6 años). Si no se conoce el recuento o el porcentaje de linfocitos CD4+ se clasifica como etapa desconocida. Si presenta una infección oportunista definitoria de estadio 3, la etapa es 3 independientemente del recuento o porcentaje absoluto de linfocitos CD4+. El sistema de estadificación del CDC indica la etapa más grave en la vida del individuo y no prevé la asignación de una etapa menor después de que la gravedad de los síntomas mejore con la terapia antirretroviral^{6,8,9}.

La etapa cero indica una infección temprana por el VIH y permite la monitorización adecuada de los casos de adultos o adolescentes diagnosticados recientemente; esta etapa incluye el periodo de mayor contagiosidad, ya que las cargas virales son extremadamente altas y una intervención temprana puede ser más efectiva para prevenir la transmisión secundaria a otros. Los criterios de la etapa cero reemplazan y son independientes de los criterios usados para otras etapas⁶.

El sistema de clasificación de la OMS para la infección por VIH/SIDA en edad pediátrica emplea criterios clínicos o inmunológicos para pacientes con infección por VIH confirmada por laboratorio; estableciendo 4 etapas que van de desde asintomático a gravemente sintomático, esta también incluye criterios para el diagnóstico presuntivo de infección avanzada por VIH y de exposición al VIH con base a criterios clínicos, lo que permite el inicio de tratamiento antirretroviral (TAR) en áreas con recursos limitados aun antes de que se complete el diagnóstico definitivo por el laboratorio. La posibilidad de categorizar a los pacientes se mantiene una vez iniciada la terapia, de manera que ante una mejoría o empeoramiento, las opciones de tratamiento puedan ser evaluadas^{6,8}.

Para realizar el seguimiento de la evolución del paciente, la estadificación continúa después de iniciado el tratamiento

antirretroviral usando los mismos criterios clínicos y denotando la etapa como T1, T2, T3 o T4 para indicar que la valoración fue realizada con la administración de tratamiento⁶.

Agente Etiológico

El VIH pertenece a la familia de los Lentivirus y se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2 que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar. El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de SIDA, mientras que el VIH-2 tiene un curso de la enfermedad más leve con un tiempo más largo para el desarrollo del SIDA que el VIH-1^{10,11}. El VIH-1 se encuentra ampliamente distribuido en todo el mundo mientras que el VIH-2 se presenta como endémico en la región de África subsahariana y se ha encontrado esporádicamente en Estados Unidos y Europa^{5,12}.

Las cepas del VIH-1 se han clasificado en tres grandes grupos según su homología genética y se piensa que representan diferentes episodios de salto inter-especies. Estos son el grupo M (principal), el grupo O (atípico), y el grupo N (nuevo). Los virus del grupo M son los más prevalentes en todo el mundo y con una distribución geográfica diferente entre ellos. Comprenden 9 subtipos genéticos conocidos como A - K (A, B, C, D, F, G, H, J, K), estos a su vez dan origen a cepas recombinantes entre ellos, denominados CRF (formas recombinantes circulantes). Los CRF se forman por recombinación de fragmentos genómicos de distintos subtipos. Actualmente se han descrito más de 30 CRF y su número se incrementa constantemente. Recientemente se ha descrito un cuarto grupo de VIH-1, denominado "P". Este virus está más cercano filogenéticamente al SIVgor que infecta al gorila occidental (gorilla gorilla) habitante de las mismas áreas donde se han identificado chimpancés infectados con los ancestros del grupo M y N10^{11,12}.

Epidemiología

En 2020, de acuerdo a las cifras del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), alrededor de 300,000 menores de 15 años adquirieron la infección, lo que incrementó el número de niños que viven con VIH o que presentan SIDA a 1.7 millones en el mundo¹³. La mayoría reside en áreas de bajos recursos y el 90% vive en África subsahariana. La transmisión madre a hijo sigue siendo la principal vía de contagio, ya sea durante el embarazo, trabajo de parto, lactancia o durante el alumbramiento, tan solo en Chile, de 1987 a diciembre de 2019, se diagnosticaron 460 casos de VIH pediátrico, siendo más del 90% de ellos por transmisión vertical, de ahí que los esfuerzos estén encaminados a la prevención de la transmisión materno

infantil¹⁴. Los Centros de Control de Enfermedades (CDC), estiman que la cantidad de niños diagnosticados con VIH adquirido por vía perinatal se redujo al pasar de mil 650 en 1991 a 65 en 2018, tan solo aplicando todas las medidas de prevención para evitar la transmisión materno infantil, llegando a ser esta tasa del 1%^{15,16} al igual que la reportada en España en el 2019¹⁷. Las tasas de transmisión en Reino Unido e Irlanda han disminuido de manera similar, logrando una tasa de transmisión <0.5%. Obteniendo con ello una importante disminución en el número de niños menores de 13 años diagnosticados con VIH. Mientras que, en los países en vías de desarrollo, en 2019, aproximadamente 150,000 niños de 0 a 9 años se infectaron por primera vez en todo el mundo, lo que incrementó el número de niños que viven con VIH en todo el mundo a 1.1 millones^{15,16}. Además, 170,000 adolescentes entre 10 y 19 años se infectaron por primera vez en todo el mundo y de estas 130,000 (76% de nuevas infecciones) ocurrieron en niñas adolescentes, aumentando el número total de adolescentes que viven con VIH en todo el mundo a 1.7 millones¹⁶; y de las 680,000 personas fallecidas a causa de enfermedades relacionadas al SIDA en todo el mundo, aproximadamente el 16% tenían menos de 20 años¹³.

Vías de transmisión

En adultos la forma más frecuente de adquisición del VIH es la vía sexual, y en niños, la transmisión vertical¹⁷. En general, las vías de transmisión del VIH incluyen:

- 1) Contacto sexual (vaginal, anal u urogenital). Las relaciones sexuales son la vía principal de transmisión del VIH en el todo el mundo, desconociéndose el riesgo preciso de transmisión a partir de un acto sexual con una persona infectada, ya que existen personas con múltiples contactos sexuales con una pareja infectada sin contraer la infección, mientras que otras se han infectado después de un encuentro sexual¹⁶.
- 2) Exposición percutánea a sangre (de agujas contaminadas u otros materiales cortantes). Los trabajadores de la salud pueden adquirir la infección a través de accidentes laborales o en la comunidad a través del uso de hojas de afeitar no esterilizadas. El riesgo de transmisión del VIH por una herida punzante atribuible a una aguja encontrada en la comunidad probablemente sea inferior al 0.3%, que es la probabilidad estimada de transmisión del VIH por una herida punzante con una aguja contaminada con VIH en un entorno de atención médica.
- 3) Exposición de membranas mucosas a sangre u otros fluidos corporales contaminados¹⁰.

4) Exposición a través del uso de drogas inyectables. La inyección de drogas ilícitas se asocia cada vez más con la transmisión de VIH en todo el mundo¹⁶.

5) Transmisión de madre a hijo durante el embarazo, parto y lactancia. La transmisión vertical del VIH puede ocurrir en cualquier momento durante la gestación y el parto¹² (Tabla 1). El 90% de los niños infectados en todo el mundo han adquirido el virus a través de la transmisión vertical. En pacientes sin tratamiento antiretroviral (TAR), la tasa de transmisión vertical es de aproximadamente el 25%, por lo que el uso de la TAR en mujeres embarazadas y sus recién nacidos ha reducido sustancialmente la transmisión vertical¹⁵.

El riesgo de primoinfección por VIH es mayor durante el embarazo debido a los cambios hormonales que ocurren durante la gestación, mismos que producen alteraciones en la mucosa vaginal y en el sistema inmunológico, favoreciendo la adquisición del virus. Debido a esto, en el último consenso del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, recomiendan una determinación serológica del VIH en el tercer trimestre, además de la habitual del primer trimestre, añadiendo otra determinación en el segundo trimestre¹⁷ en caso de alto riesgo.

La carga viral materna es el determinante crítico que afecta la probabilidad de transmisión vertical del VIH, aunque se ha observado transmisión en toda la gama de cargas virales maternas. Las recomendaciones actuales por el CDC es la realización de una cesárea a las 38 semanas completas de gestación antes de que inicie el trabajo de parto y antes de la ruptura de membranas en mujeres con carga viral ≥ 1000 copias/mL (independientemente del uso de TAR en el embarazo) o bien, en aquellas con carga viral desconocida cerca del momento del parto¹⁰.

Tabla 1. Factores que afectan la transmisión del VIH intraparto y en útero

Transmisión viral	Transmisión inmune	Transmisión materna	Transmisión fetal
Carga viral Fenotipo viral/ tropismo Genotipo viral	Disminución en el número de CD4 Anticuerpos maternos neutralizante Inmunidad celular Inmunidad en mucosas	Enfermedad avanzada Infección primaria durante el embarazo Coinfección Gemelos: > riesgo de infección en el primer producto Duración de la infección Eventos obstétricos	Prematurez Corioamnionitis Respuesta inmune del niño

Tomada de Feigin and Cherrys's. textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8/a Edition, Editorial Elsevier. 2019, pág. 1923

6) Transfusión con productos sanguíneos contaminados o

trasplante de órganos.

La exposición directa a sangre infectada con el VIH es una forma eficiente de transmitir la infección¹⁵. Como resultado de ensayos y protocolos de detección altamente efectivos, la transfusión de sangre, componentes sanguíneos y factores de coagulación prácticamente se ha eliminado como causa de transmisión del VIH desde 1985¹⁰. Sin embargo, en los países de África subsahariana aún se reportan casos de infección por VIH secundarios a transfusión de componentes sanguíneos debido a una mayor prevalencia de la infección en las poblaciones donantes, falta de detección de anticuerpos contra VIH en algunas áreas y un mayor riesgo de contaminación en los suministros de sangre, a pesar de la detección de anticuerpos¹⁵. En los Estados Unidos se han informado casos de transmisión del VIH de cuidadores infectados con VIH a niños a través de la alimentación con alimentos premasticados teñidos de sangre y por el contacto de la piel no intacta con fluidos corporales que contienen sangre¹⁰.

Periodo de incubación

La edad habitual de aparición de los síntomas es aproximadamente entre los 12 y los 18 meses de edad para lactantes y niños no tratados que contraen la infección por el VIH a través de la transmisión materno infantil. Sin embargo, algunos niños infectados presentan síntomas en los primeros meses de vida, mientras que otros permanecen relativamente asintomáticos durante más de 5 años y, rara vez, hasta la adolescencia temprana¹⁰.

Cuadro clínico

La infección primaria por este virus puede reconocerse en lactantes, niños, adolescentes y adultos; puede ser asintomática o asociarse a características de un síndrome retroviral agudo de gravedad variable, el cual se presenta en el 50% al 90% de los adolescentes y adultos dentro de las primeras semanas (2 a 4 semanas) posterior a la exposición y se caracteriza por síntomas inespecíficos parecidos a la mononucleosis que incluyen fiebre, faringitis, erupción cutánea maculopapular, linfadenopatía asociada frecuentemente a esplenomegalia; pudiendo presentarse una linfopenia transitoria intensa (incluida una disminución de los linfocitos CD4+) y es posible que se padezcan infecciones oportunistas; no obstante, estas infecciones no deberán confundirse con eventos de estadificación clínica que se desarrollan en la infección avanzada por el VIH^{5,10}.

Las manifestaciones clínicas de la infección pediátrica por

VIH no tratada incluyen fiebre, linfadenopatía generalizada, hepatomegalia, esplenomegalia, retraso del crecimiento, candidiasis oral y del pañal persistentes, diarrea recurrente, parotiditis, hepatitis, enfermedad del sistema nervioso central (encefalopatía, hiperreflexia, hipertensión, flacidez, retraso en el desarrollo), neumonía intersticial linfocítica, infecciones bacterianas recurrentes invasivas e infecciones oportunistas de tipo viral (neumonía, colitis, encefalitis o retinitis secundarias citomegalovirus), parasitario y fúngicas (candidiasis esofágica, neumonía secundaria a *Pneumocystis jirovecii*)^{6,10}.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) o enfermedad de restauración inmune es un deterioro clínico paradójico que se observa usualmente en los primeros 3 primeros meses posterior al inicio de la TAR, pero está descrito desde los 4 a los 186 días posteriores al inicio del tratamiento. Este se observa con una frecuencia que oscila entre el 7 y el 16% con una mortalidad del 4.5%^{10,18}.

Los síntomas locales y/o sistémicos se desarrollan como consecuencia de una respuesta inflamatoria a medida que se restablece la inmunidad mediada por células. El SIRI se observa en pacientes con infecciones previas por micobacterias (incluyendo *mycobacterium tuberculosis*), vacuna del bacilo Calmette-Guérin (BCG), *herpesvirus* y hongos (incluyendo especies de *cryptococcus*, histoplasma y *pneumocystis*)¹⁸.

Las neoplasias malignas en niños con infección por VIH son relativamente infrecuentes, pero los leiomiomas y los linfomas de células B no Hodgkin de tipo Burkitt (incluidos los del SNC) son más comunes en niños con infección por VIH que en niños inmunocompetentes. El sarcoma de Kaposi, causado por el virus del herpes humano 8, es raro en los niños de los Estados Unidos, pero se ha documentado en niños infectados por el VIH que han emigrado de países del África subsahariana. La incidencia de neoplasias malignas en niños infectados por el VIH ha disminuido durante la era del TAR¹⁰.

Pruebas diagnósticas

La determinación de anticuerpos se utiliza comúnmente para el escrutinio en la detección de la infección por VIH en niños y adultos mayores. Estas pruebas tienen una adecuada sensibilidad y especificidad, aunque pueden dar falsos negativos en las primeras semanas después de la infección aguda. Además de requerir una prueba confirmatoria en los casos positivos¹⁹. En los menores de 18 meses, las pruebas de anticuerpos tienen una utilidad

limitada, debido a la transferencia de anticuerpos maternos, por lo que las pruebas de biología molecular facilitan el diagnóstico oportuno en este grupo de edad²⁰. En niños de 18 a 24 meses y mayores, las pruebas de anticuerpos contra el VIH se pueden usar para el diagnóstico. A pesar de una mediana de edad de seroreversión de 13.9 meses, el 14% de los lactantes siguen siendo seropositivos después de 18 meses, el 4,3% siguen siendo seropositivos después de 21 meses y el 1,2% siguen siendo seropositivos después de 24 meses⁶.

Los estudios serológicos se usan ampliamente como prueba inicial para el anticuerpo del VIH o para el antígeno p24, los estudios serológicos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el diagnóstico de VIH incluyen:

- Inmunoensayos de combinación de antígeno/anticuerpo (pruebas de cuarta generación) que detectan anticuerpos VIH-1/VIH-2, así como antígeno p24 del VIH-1 recomendado para la prueba inicial.
- Inmunoensayos VIH-1/VIH-2 que detectan IgM (pruebas de anticuerpos de tercera generación): es una alternativa como prueba inicial.
- Inmunoensayo de diferenciación de anticuerpos contra el VIH-1/VIH-2 que diferencia los anticuerpos contra el VIH-1 de los anticuerpos VIH-2 (prueba de VIH-1/VIH-2): recomendado para pruebas de confirmación complementarias.
- Pruebas de Western blot de VIH-1 y de anticuerpos inmunofluorescentes indirectos de VIH-1 (pruebas de primera generación): alternativa para pruebas de confirmación complementarias.
- Anticuerpos VIH-1 y VIH-2 (resultados separados para cada uno) así como antígeno p24 (prueba de quinta generación): aprobada por la FDA para la detección inicial del VIH, pero no como prueba de confirmación¹⁰.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés)

Es un ensayo cualitativo en cadena de la polimerasa del ADN del VIH-1 que detecta el ADN proviral del VIH dentro de las células mononucleares de sangre periférica, es la prueba de elección para el diagnóstico de la infección por el VIH-1 en recién nacidos de madres seropositivas. La sensibilidad de la prueba cuando se realiza al nacer el producto es del 55%, aumenta >90% a las 2 a 4 semanas y al 100% a los 3 y 6 meses. La especificidad es del 99.8% al nacer y del 100% al mes, 3 y 6 meses¹⁹.

PCR en tiempo real (qPCR)

La PCR en tiempo real ofrece una gran ventaja con respecto a la versión tradicional, pues usa un sistema cuantitativo, a diferencia de la técnica usual en la que el análisis de los datos se hace de manera cualitativa. En la actualidad, el objetivo de la PCR en tiempo real es detectar y cuantificar secuencias específicas de ADN mediante el uso de reporteros fluorescentes. La principal diferencia con la técnica original radica en la forma en que se detectan y analizan los productos de la amplificación; con esto se ha logrado una mayor sensibilidad, especificidad y eficiencia.

Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)

Es una variante de PCR, es una técnica de laboratorio comúnmente usada en biología molecular para generar una gran cantidad de copias de ADN, proceso llamado "amplificación". En el RT-PCR, sin embargo, una hebra de ARN es retrotranscriptasa en ADN complementario (ADNc) usando una enzima llamada transcriptasa inversa, y el resultado, se amplifica en un PCR tradicional.

En la fase aguda de la infección por VIH, la carga viral es la única prueba que tiene utilidad para determinar si los resultados en las pruebas de detección (por ejemplo, Western Blot) son falsos reactivos o el paciente cursa por etapa aguda de la infección.

Análisis de amplificación de ácido nucleicos (NAT)

Los análisis basados en ácidos nucleicos (Nucleic acid-based tests, NAT), también llamados análisis de amplificación de ácidos nucleicos (nucleic acid amplification tests, NAAT) detectan el virus, ya que capturan porciones del ARN del VIH y las amplifican para facilitar su detección. Pueden dar resultados positivos o negativos (cualitativa), o indicar la cantidad exacta de virus presente en la sangre (cuantitativa). Por su elevado costo, no es una prueba rutinaria, sin embargo, debe considerarse su uso en escenarios para identificar infección reciente o aguda por VIH. El análisis NAT se usa más comúnmente para detectar el VIH en recién nacidos, en casos de violencia sexual y en bancos de sangre. Los resultados de las pruebas de ácido nucleico generalmente se consideran precisos en las etapas tempranas de la infección²⁰.

Estrategias de diagnóstico

El diagnóstico de infección por VIH en niños menores de 18 meses depende de si se conoce el estado serológico respecto al VIH de la madre, por lo que se deben considerar los siguientes escenarios:

Madre infectada por VIH. Al recién nacido, hijo de madre VIH positiva deberán realizarse pruebas en serie con una prueba de test de ácidos nucleicos (NAT), al momento de la prueba el menor se clasifica como de bajo o alto riesgo.

a. Bajo riesgo. hijos de madres infectadas por VIH que recibieron TAR durante el embarazo con supresión viral sostenida (<50copias/ml) y que tuvieron una adherencia adecuada al tratamiento. A estos niños se deberán realizarse estudios entre los 14 y los 21 días después del nacimiento, entre 1 y 2 meses de edad y entre 4 y 6 meses. Un resultado positivo en cualquier determinación debe confirmarse con prueba NAT por duplicado.

b. Alto riesgo. Hijos de madres infectadas que no recibieron tratamiento incluyendo aquellas que: 1) no recibieron atención prenatal, 2) no recibieron TAR antes del parto o solo la recibieron durante el parto, 3) comenzaron TAR en el segundo o tercer trimestre, 4) recibieron el diagnóstico de infección aguda durante el trabajo de parto, 5) recibieron TAR pero las cargas virales se mantuvieron detectables (≥ 50 copias/ml) sin lograr una supresión virológica previo al parto. A estos niños las pruebas deben realizarse al nacer, de 14 a 21 días de vida extrauterina, entre 1 y 2 meses, entre 2 y 3 meses y entre 4 y 6 meses de vida. Un resultado positivo en cualquiera de estos debe confirmarse lo antes posible con una prueba NAT repetida.

Se desconoce el estado serológico de la madre: Idealmente a todas las mujeres se les debe tomar una serología para VIH durante su control prenatal, pero si se presenta una mujer en trabajo de parto o en el momento del parto sin serología para VIH, se debe realizar una determinación de anticuerpos a la madre o al recién nacido. Los resultados de las pruebas serológicas (madre o hijo) reflejan el estado de VIH de la madre, pero no del recién nacido, ya que son los anticuerpos contra el virus lo que se reporta. Si la prueba serológica para la madre o el hijo son positivas, el seguimiento del recién nacido será como hijo de madre VIH positiva^{15,19}.

Evolución

Luego de adquirir la infección por VIH, tanto en adultos como en niños se observa un aumento rápido de la viremia plasmática. Durante estas primeras semanas suele haber una carga viral de 105 a 107 log/ml en plasma.

En adultos con primoinfección, las concentraciones plasmáticas del ARN VIH-1 disminuyen con rapidez aproximadamente 100 a 1000 veces en el transcurso de uno a dos meses luego del inicio de los síntomas. Este descenso se observa incluso en ausencia de tratamiento antirretroviral y se cree que se origina por contención de las respuestas inmunitarias del huésped o por el agotamiento de células huésped permisivas. Hacia los 6 a 12 meses después de la infección primaria, se alcanza una concentración plasmática estable de RNA VIH-1, que es predictiva de la tasa de progresión de la enfermedad.

En lactantes infectados por transmisión vertical, este patrón difiere del de los adultos. La carga viral al nacimiento generalmente es baja (por ej. < 10.000 copias/ml) y se eleva hacia el segundo mes de vida a más de 100.000 copias, y luego desciende lentamente.

Las concentraciones plasmáticas de ARN VIH-1 permanecen elevadas durante períodos prolongados, generalmente en los primeros dos años de vida. Las concentraciones plasmáticas medias no disminuyen a menos de 105 copias/ml hasta al menos el tercer año. En niños infectados por transmisión vertical sin tratamiento antirretroviral, se ha observado una reducción continua de la carga viral, con un descenso del logaritmo de ARN VIH-1 de 0.2 a 0.3 log por año, hasta los 5 o 6 años de edad¹⁹⁻²¹.

De no mediar una TAR oportuna y eficiente, y una adecuada adherencia a la misma, al cabo de tiempos variables la infección por VIH se traducirá en un deterioro inmunológico progresivo que afecta tanto a la inmunidad celular como a la humoral, objetivándose en la disminución de los linfocitos CD4+, lo que se relaciona inversamente con la carga viral de VIH en sangre y con un mayor riesgo de infecciones oportunistas y neoplasias⁹.

Por lo que diagnóstico oportuno y el inicio temprano de la TAR mejorara la sobrevida de estos pacientes, ya que en los países en los que no se tiene acceso a la TAR aproximadamente la mitad de los niños infectados por transmisión vertical mueren a la edad de 2 años y aproximadamente 100,000 niños < 15 años morirán por VIH y SIDA cada año¹⁵.

Tratamiento

Las guías de tratamiento tanto para adultos como niños con VIH, recomiendan el inicio de TAR tan pronto como sea posible después de tener el diagnóstico, ya que con esto mejorará la respuesta al mismo, se disminuirá el tiempo para alcanzar la supresión virológica y se reducirá el riesgo de

transmisión del VIH y si bien no se ha estandarizado el tiempo para iniciar la TAR, las guías de la OMS recomiendan iniciarla dentro de los siguientes 7 días posteriores al diagnóstico²². El objetivo del TAR es asegurar la supervivencia y disminuir la morbilidad, evitando la progresión de la enfermedad. Disminuyendo la transmisión del virus y limitando el efecto de la infección sobre posibles comorbilidades coexistentes. Debe conseguirse siempre una supresión viral completa, no solo para recuperar y preservar el sistema inmune, sino también para disminuir la morbilidad asociada a la infección por lo que la adherencia al tratamiento es vital y conduce a la supresión viral a largo plazo.

Actualmente se recomienda el uso de TAR en todos los lactantes, niños infectados, así como en los adolescentes sexualmente activos que tienen VIH, independientemente del estadio clínico y/o recuento de linfocitos CD4+.

El inicio urgente del tratamiento será en los niños que encuentren en los siguientes casos: a) niños < 1 año, b) niños >1 a 6 años con categoría clínica CDC 3 y/o categoría inmunológica 3 (linfocitos CD4+ con < 500 cel/ mm³ c) niños <6 años con categoría clínica CDC 3 y/o categoría inmunológica 3 (linfocitos CD4+ <200 cel./mm³)^{23,24}.

El tratamiento de inicio de elección en la infección por el VIH en niños, en el momento actual, consiste en una combinación de tres fármacos que incluyen dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN) asociados a un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) un inhibidor de proteasa (IP) potenciado, o un inhibidor de la integrasa (INI). (Tabla 2).

Antes de iniciar el tratamiento es necesario valorar las características de cada paciente, riesgo de mala adherencia, coinfecciones, así como realizar previamente un test de resistencias para elegir la combinación óptima. El inicio del tratamiento deberá ser supervisado, sobre todo en lactantes. Las dosis deben irse ajustando al peso o superficie corporal, en cada visita por el continuo crecimiento de los niños²⁵.

Tabla 2. FARMACOS ANTIRRETROVIRALES

Mecanismo de acción	Nombre genérico
Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN)	Zidovudina Abacavir Lamivudina Emtricitabina Tenofovir Didanosina Estavudina
Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITINN)	Efavirenz Nevirapina Etravirina Ralpivirina

Inhibidores de proteasa (IP)	Atazanavir Darunavir Ritonavir Lopinavir/ritonavir Tipranavir Saquinavir Fosaprenavir
Inhibidores de fusión Inhibidores de integrasa (INI)	Atazanavir Darunavir Ritonavir Lopinavir/ritonavir Tipranavir Saquinavir Fosaprenavir
Antagonistas de los correceptores CCR5	Maraviroc

Modificada de Ribera E, Tuset M, Martín M, et al. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(5):362-391 DOI: 10.1016/j.eimc.2011.02.004

Prevención

Como estrategias preventivas, es necesario implementar el acceso universal a TARV, cambios conductuales (disminución del tabaquismo, sexo seguro, entre otros), uso de profilaxis específicas según recuento de LT CD4, y la administración de vacunas para control de enfermedades inmunoprevenibles⁹.

La mayoría de los niños infectados por el VIH por transmisión vertical tienen una capacidad de respuesta inmune humoral y celular relativamente conservada durante los 2 primeros años de vida, y muestran unas tasas de seroconversión aceptables, aunque los niveles de anticuerpos inducidos por casi todas las vacunas sean menores y caigan más rápidamente que en la población general, sobre todo si la enfermedad progresa y la inmunodeficiencia se agrava²³.

Los pacientes con VIH que son vacunados estando en TAR generalmente montan una adecuada respuesta de anticuerpos, aunque de menor intensidad que los no infectados, por lo que se recomiendan dosis de refuerzo después de iniciada la TAR. Si el paciente comenzó a vacunarse durante fases de inmunodepresión severa, se recomienda iniciar la revacunación a los 6 meses de la normalización de las cifras de linfocitos CD4+, para dar tiempo a que se recupere la función inmunológica, y cuando se haya conseguido la supresión virológica. Dado que los hijos de madre con VIH que se infectan inician TAR precozmente, es probable que mantengan una inmunidad funcional que les permita responder de mejor forma a las vacunas, en comparación con aquellos de diagnóstico más tardío.

Por ello, la vacunación debe llevarse a cabo lo más

precozmente posible (Tabla 3), antes de que el deterioro del sistema inmune producido por la infección comprometa seriamente la inmunogenicidad de las vacunas, finalmente en la (Tabla 4) se resumen los diferentes antirretrovirales disponibles en el manejo de los casos^{19, 26}.

Tabla 3. VACUNAS RECOMENDADAS EN NIÑOS CON VIH/SIDA

Vacuna	Número de dosis	Esquema	Comentarios
BCG	NR	NR	Contraindicada
Hepatitis B	4	RN, 2, 4, 6 y 18 meses	Independiente del peso al nacimiento. Si madre HBsAg (+) administrar antes de 12 horas de vida junto con IgVHB. Dosis 2, 4, 6 y 18 meses en vacuna hexavalente.
Polio inactivada, difteria, pertussis, tétanos, H. influenzae tipo b	4	2,4,6 y 18 meses	Vacuna hexavalente puede utilizarse hasta los 6 años 11 meses; dTpa, está aprobada desde los 4 años. Vacuna de polio oral está contraindicada. Considerar 2 dosis de refuerzo de formulación dTpa en escolares.
Neumocócica conjugada 13 valente	4	2,4,6 y 12 meses	Dosis 6 meses para lograr mayor inmunogenicidad. Adicionar 1 dosis de vacuna polisacárida al cumplir 2 años. En sujetos > 2 años, sin vacunas, se recomienda esquema secuencial con vacuna conjugada, 1 dosis, seguida de vacuna polisacárida 23 valente, 2 meses después.
Meningocócica conjugada 4 valente (ACWY)	4	2,4,6 y 18 meses	Formulaciones conjugadas con CRM197 y toxoide tetánico se pueden aplicar desde los 2 meses de vida. Los vacunados durante el primer año de vida se les aplica un refuerzo a los 3 años después de la última dosis. Posteriormente se aplican refuerzos cada 5 años. Vacuna recombinante contra el serogrupo B, 4CMenB puede ser aplicada desde los 2 meses de vida de forma similar a la vacuna conjugada. Considerar según contexto epidemiológico. No está establecida su utilidad en refuerzos cada 5 años.
Sarampión, rubéola, paperas	3	9 y 12 meses y 13 a 24 meses de vida	Dos dosis el primer año de vida con intervalo de 3 meses. Sólo en etapa inmunológica 1 ó 2 y clínicamente estable, carga viral indetectable. En caso de viaje se puede adelantar dosis a los 9 meses de vida.
Hepatitis A	2	0 y 6 meses, a partir de los 12 meses	Con intervalo de 6 meses.
Varicela	2	0 y 3 meses a partir de 12 meses de vida	Solo etapa inmunológica 1 ó 2 mantenida > 6 meses y carga viral VIH indetectable.

Rotavirus	2 ó 3	2,4 (y 6) meses de vida	2 ó 3 dosis según vacuna utilizada, en niños sin inmunosupresión severa. Las 2 formulaciones orales se pueden utilizar desde las 6 semanas de vida, completando el esquema a los 6 meses (monovalente) u 8 meses (pentavalente).
Fiebre Amarilla	1	A partir de los 9 meses de vida	Vacuna viva atenuada, debe ser considerada si recuento de LT C D4 > 200/mm ³ , y exposición inminente e impostergable. Existen limitados datos de seguridad e inmunogenicidad en niños infectados con VIH. Considerar dosis de refuerzo 10 años después.
Vacuna Papiloma Humano	3	A partir de los 9 años de edad en esquema 0, 1-2 y 6 meses	3 dosis para lograr una mayor inmunogenicidad.

Tomado de Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Vacunación en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2022. [consultado el 14/mayo/2022]. Disponible en: <http://vacunas.aep.org/documentos/manual-cap-15>

Tabla 4. DOSIS DE LOS DIFERENTES ANTIRRETROVIRALES

Fármaco	Dosis
Abacavir	Niños ≥3 meses: 8 mg/kg cada 12 h (dosis máxima 300 mg cada 12 h). Dosis en adultos y niños mayores (>12 años y Tanner >3-4): 300 mg cada 12 horas o 600 mg cada 24 h.
Atazanavir	Niños ≥6 años: peso 15 a <35kg: 200mg +100mg de ritonavir cada 24h; <35kg: 300mg + 100mg de ritonavir cada 24h; adolescentes naïve ≥13 años y ≥40kg que no toleran ritonavir: 400mg/día.
Bictegravir	Se comercializa en un comprimido único compuesto por tres fármacos: bictegravir (50 mg), emtricitabina (200 mg) y tenofovir alafenamida (25 mg). Niños >6 años/≥25 kg: 1 comprimido cada 24h en pacientes naïve.
Darunavir	Pacientes de 3 a 17 años con y sin tratamiento antirretroviral previo: ≥ 15kg a <30kg: 600mg darunavir/100mg ritonavir cada 24h; ≥ 30kg a <40kg: 675mg darunavir/100mg de ritonavir cada 24h; ≥ 40kg: 800mg darunavir/100mg ritonavir cada 24h. Pacientes de 3 a 17 años previamente tratados con darunavir/ritonavir : ≥ 15kg a <30kg: 375mg darunavir/50mg ritonavir cada 12h; ≥ 30kg a <40kg: 450mg darunavir/60mg de ritonavir cada 12h; ≥ 40kg: 600mg darunavir/100mg ritonavir cada 12h.
Dolutegravir	Adolescentes >12 años (con peso ≥40 kg) sin resistencias a los inhibidores de la integrasa: 50 mg una vez al día. Niños de 6 a 12 años de edad: 15 a <20kg 20mg cada 24h (2 comprimidos 10mg); 20 a <30kg, 25 mg cada 24h; 30 a <40kg 35mg cada 24hrs y ≥ 40kg 50mg cada 24h. Niños > 4 sem. de vida y peso ≥ 3 kg pero <15kg : 3 a <6kg 5mg cada 24h; 6 a <10kg 15mg cada 24h y 10 a <15kg 25mg cada 24h.

Enfuvirtida	Niños de 6 a ≥ 16 años: 2 mg/kg/dosis cada 12 horas (dosis máxima 90 mg/12 horas). Adolescentes ≥16 años: 90 mg/ 12 horas.
Emtricitabina	Neonatos/lactantes (0 a < 3 meses): solución oral 3mg/kg cada 24h. Niños de 3 meses - 17 años: Solución oral: 6 mg/kg, una vez al día (dosis máxima: 240 mg/día). Para niños ≥33 kg, capaces de tragar las cápsulas: 200 mg/24 h. La solución oral y las cápsulas no son bioequivalentes ya que una dosis de 240 mg en forma de solución oral equivale a una dosis de 200 mg administrada en forma de cápsulas. En combinaciones: Emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxililo 245 mg: adolescentes ≥12 años y ≥35 kg: un comprimido/día. Emtricitabina 200 mg/efavirenz 600 mg/tenofovir disoproxililo 245 mg: Adolescentes ≥12 años y ≥40 Kg: un comprimido/día.
Etravirina	Paciente de 6 a 18 años: 16 a <20kg: 100mg/ 12h; 20 a <25kg:125mg/12h; 25 a <30kg 150mg/12h y ≥ 30kg: 200mg/12h.
Fosamprenavir	Niños >6 años y un peso >25kg: 25 a 32kg: fosamprenavir 18mg/kg + ritonavir 3mg/kg cada 12h 33-38kg: fosamprenavir 18mg/kg + 100mg ritonavir cada 12h ≥ 39kg, 700mg fosamprenavir+ 100mg ritonavir cada 12h (dosis de adultos). Niños ≥ 6 meses: < 11kg, 45mg/kg + ritonavir 7mg/kg cada 12h 11 a <15kg: 30mg/kg + ritonavir 3mg/kg cada 12h 15 a <20kg: 23mg/kg + ritonavir 3mg/kg ≥ 20kg: 18mg/kg + ritonavir 3mg/kg (sin superar la dosis máxima en adultos, 700 mg fosamprenavir + 100mg ritonavir cada 12h.
Lamivudina	Neonatos <4 semanas (prevención transmisión perinatal o tratamiento): 2 mg/kg/12 h. Dosis pediátrica (≥4 semanas): 4 mg/kg (máximo 150 mg) cada 12 h. Niños ≥3 meses:5 mg/kg cada 12 h. Dosis pediátrica de los comprimidos de 150mg (peso ≥ 14kg) 14-21kg: 75mg cada 12h (dosis total 150mg al día). >21 a <30kg: 75mg por la mañana y 150mg por la noche (dosis total 225mg). ≥ 30kg, 150mg cada 12h (dosis total diaria 300mg). Adolescentes ≥16 años/adultos: ≥50 kg: 150 mg cada 12 h o 300 mg 1 vez al día. <50 kg: 4 mg/kg (máximo: 150 mg) cada 12 h. Lamivudina 150 mg / zidovudina 300 mg comprimidos: Adultos y adolescentes ≥30 kg: la dosis recomendada es de 1 comprimido, 2 veces al día. Niños 21-30 kg: 1/2 comprimido por la mañana y 1 comprimido por la noche. Niños 14-21 kg: 1/2 comprimido, 2 veces al día. Abacavir 300 mg / lamivudina 150 mg / zidovudina 300 mg comprimidos: Adolescentes ≥40 kg/adultos: 1 comprimido/12 horas. Abacavir 600 mg/lamivudina 300 mg comprimidos: Adolescentes (≥12 años y ≥40 kg): 1 comprimido, 1 vez al día.

Lopinavir/ ritonavir	<p>Niños 14 días-6 meses: lopinavir/ritonavir 300 mg/75 mg/m²/dosis cada 12 horas o 16 mg/kg/dosis cada 12 h Niños >6 meses-18 años: lopinavir/ritonavir 230 mg/57,5 mg/m²/dosis cada 12 h; . 7-15 kg: 12 mg/4 mg/kg/dosis cada 12h. >15 kg y <40 kg: 10 mg/2,5 mg/kg/dosis cada 12h. En pacientes en tratamiento concomitante con efavirenz o nevirapina la dosis recomendada es 300 mg/75 mg/m²/dosis cada 12 h, sin exceder la dosis diaria máxima recomendada de 533 mg/133 mg.</p>	Tenofovir	<p>Dosis pediátrica (≥2 años <12 años): 8 mg/kg/dosis, 1 vez al día. Dosis en adolescentes: ≥12 años y peso ≥35 kg: 300 mg, 1 vez al día. En combinaciones: solo aprobados en ≥18 años: Truvada® (emtricitabina 200 mg / tenofovir 300 mg). Aprobado por la FDA en adolescentes ≥12 años y ≥35 kg: 1 comprimido/día. Atripla® (efavirenz 600 mg / emtricitabina 200 mg / tenofovir 300 mg). Aprobado por la FDA en adolescentes ≥12 años y ≥40 kg: 1 comprimido/día.</p>
Maraviroc	<p>Adolescentes ≥ 16 años y adultos: En combinación con potentes inhibidores del citocromo CYP3A, como inhibidores de proteasa (excepto tipranavir/ritonavir): 150mg cada 12h. En combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, tipranavir/ritonavir, nevirapina, raltegravir y todos los demás fármacos que no sean potentes inhibidores/inductores del citocromo CYP3A: 300mg cada 12h. En combinación con potentes inductores del citocromo CYP3A, como efavirenz 600mg cada 12h. Niños a partir de 2 años con peso mínimo de 10kg y uso concomitante de Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin inductor CYP3A): 10 a <20kg: 50mg cada 12h. 20 a <30kg: 75mg cada 12h. 30 a <40kg: 100mg cada 12hrs. ≥ 40kg: 150mg cada 12h. Niños a partir de 2 años con peso mínimo de 10kg y uso concomitante de fármacos que no son Inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del CYP3A: ≥ 30kg: 300mg cada 12h.</p>	Tipranavir	<p>Niños de 2 a <12 años: 375 mg/m² de tipranavir junto con 150 mg/m² de ritonavir, cada 12h (Dosis calculada: tipranavir 14 mg/kg + ritonavir 6 mg/kg, cada 12 h). En caso de presentar toxicidad y el virus no es resistente a múltiples inhibidores de proteasa, disminuir la dosis a tipranavir 12 mg/kg (290 mg/m²) + ritonavir 5 mg/kg (115 mg/m²), 2 veces al día, sin sobrepasar la dosis de adultos. Adolescentes ≥12 años y adultos: 500 mg tipranavir/200 mg ritonavir cada 12h (dosis de adultos). Durante todo el proceso del parto y fase expulsiva, IV: 2 mg/kg de peso corporal administrados durante 1h, seguidos de una perfusión intravenosa continua a 1 mg/kg/hora hasta pinzamiento del cordón. Recién nacido Empezar a las 6-12 horas después del parto, y continuar la administración durante las 6 primeras semanas. ≥35 sem. ORAL: 2mg/kg/dosis cada 6 h ó 4mg/kg/dosis cada 12 h. IV: 3mg/kg/dosis cada 12 h. ≥30 pero <35 sem. ORAL primeros 14 días de vida: 2mg/kg/dosis cada 12h; niños>15 días: 3mg/kg/dosis cada 12 h IV: primeros 14 días de vida: 1.5mg/kg/dosis cada 12h; niños≥15 días: 2-3mg/kg/dosis cada 12 h. <30 sem. ORAL: Primeras 4 semanas tras el nacimiento: 2mg/kg/dosis cada 12 h y niños≥4 sem: 3mg/kg/dosis cada 12 h IV. Primeras 4 semanas tras el nacimiento: 1.5mg/kg/dosis cada 12 h y niños≥4 sem: 2-3mg/kg/dosis cada 12 h. niños≥6 sem a 18 años ORAL 4 a <9kg: 12mg/kg/dosis cada 12 h. 9 a <30kg: 9mg/kg/dosis cada 12 h. ≥30kg. 300mg/dosis cada 12h.</p>
Nelfinavir	<p>Niños de 2-13 años: 45-55 mg/kg cada 12 h (máximo 1250 mg/12 h) o 25-35 mg/kg cada 8 horas (máximo 750 mg cada 8 h) Adolescentes ≥13 años: 1250 mg cada 12 horas o 750 mg cada 8 h.</p>	Zidovudina	
Nevirapina	<p>Con base al área de superficie corporal: Niños <8 años: 200 mg/m² una vez al día durante dos semanas; a partir de entonces 200 mg/m² dos veces al día. Niños ≥8 años: 120-150 mg/m² una vez al día durante dos semanas; a partir de entonces 120-150 mg/m² una vez al día Dosis máxima: 200 mg/12 h (dosis de adultos). No se recomienda el cálculo de la dosis con base al peso corporal.</p>		
Raltegravir	<p>La dosis es de 6mg/kg/dosis cada 12h. 3 a <4kg: 25mg cada 12hrs; 4 a <6kg: 30mg cada 12h; 6 a <8kg: 40mg cada 12h; 8 a <11kg 60mg cada 12h; 11 a <14kg. 80mg cada 12h; 14 a <20kg 100mg cada 12h y de 20 a <28kg: 150mg cada 12h. 28 a <40kg: 200mg cada 12h. ≥ 40kg: 300mg cada 12hrs.</p>		
Saquinavir	<p>Debe utilizarse siempre potenciado con ritonavir: 5 a 15 kg: saquinavir 50 mg/kg + ritonavir 3 mg/kg cada 12 h 15 a 40 kg: saquinavir 50 mg/kg + ritonavir 2,5 mg/kg cada 12 h Peso ≥40 kg: saquinavir 50 mg/kg (máximo 1000 mg/dosis) + ritonavir 100 mg cada 12 h. Niños >7 años-16 años: 750 mg /m² (máx. 1600 mg) o 50 mg/kg en combinación con lopinavir/ritonavir dos veces al día. Adolescentes ≥16 años: Saquinavir 1000 mg + ritonavir 100 mg/12 h. Saquinavir 1000 mg + lopinavir/ritonavir/12 horas. En neonatos y niños menores de 2 años, no existen datos sobre la dosis recomendada.</p>		

Tomado de Antirretrovirales. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. PEDIAMÉCUM. Edición 2015. ISSN 2531-2464. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pepiamecum/zidovudina>. Consultado el 17/05/2022

Referencias bibliográficas

- Díaz TH, Lubián CA. Definición de caso y clasificación de la infección por VIH. y SIDA. Rev Cubana Med 1998; 37(3): 157-65.
- World Health Organization G. Workshop on AIDS in Africa 1986(WHO/CDS/AIDS.85.1).
- World Health Organization G. Acquired Immunodeficiency syndrome (AIDS) WHO/CDC case definition for surveillance Weekly Epidemiological Record. 1986 7 March (10).
- World Health Organization G. Acquired Immunodeficiency

Syndrome. 1987 Revision of WHO/CDC case definition for AIDS. *Weekly Epidemiological Record*. 1988 1-8 January;63:1-8.

5. Organización Panamericana de la Salud. "Definición de la OMS de caso de infección por el VIH a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación inmunológica de la enfermedad relacionada con el VIH en adultos y niños". Washington, D.C.: OPS, © 2009.

6. Gillespie LS. Pediatric HIV infection: Classification, clinical manifestations, and outcome. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Última actualización 5 de mayo 2021 (accedido el 5 de mayo de 2022). <https://www.uptodate.com/contents/pediatric-hiv-infection-classification-clinical-manifestations-and-outcome>

7. Adaszko A, Arazi CS, Asís L. Atención integral de niños, niñas y adolescentes con VIH. Primera edición, Editorial Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Diciembre 2012.

8. Couceiro J, Escosa L, Esteva C; et al. Documento de consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización mayo 2019). Panel de expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y del Plan Nacional sobre el SIDA (PNS). España.

9. Piñera, C, Blamey, R, Villena R. Vacunas en pacientes con VIH/SIDA. *Rev. Med. Clin. Conde* 2020; 31(3). 317-329. DOI: 10.1016/j.rmcl.2020.04.001

10. Kimberlin WD, Barnett DE, Lynfield R, et al. Red book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32 Edición, Editorial American Academy of Pediatrics.

11. Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(1):58-65.

12. Feigin and Cherrys's. textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8/a Edición, Editorial Elsevier. 2019.

13. UNAIDS. Fact Sheet 2021: Global HIV Statistics. Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf (Accessed on September 20, 2021).

14. Lazo PG. Vacunación en el paciente expuesto al Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Acta pediátr costarric* 2008; 20(2): 92-6.

15. Gillespie LS, M. Epidemiology pediatric HIV infection. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Última actualización 5 de mayo 2021 (accedido el 5 de mayo de 2022). <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-pediatric-hiv-infection/>

16. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Reports. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html> (Accessed on September 20, 2021).

17. García AJ, Padilla S, Serrano M, et al. Infección congénita por el VIH con cribado serológico gestacional negativo. Importancia de la implementación de la segunda prueba en el tercer trimestre de gestación. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; 37(9): 618-9. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.09.010

18. Hidrón A, González Ángel. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y afecciones fúngicas. *Infectio*. 2012;16(53):51-8. DOI: 10.1016/S0123-9392(12)70027-9

19. Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, et al. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants, *J Infect Dis*. 1998; 178 (1): 101-8.

20. Palumbo EP, Kwok S, Waters S, et al. Viral measurement by polymerase chain reaction-based assays in human immunodeficiency virus-infected infants. *J Pediatr*. 1995;126(4):592-5. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70357-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70357-8)

21. Shearer WT, Quinn TC, Larussa P, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1997; 336 (19): 1337-42.

22. Patel DN, MD, Dallas HD, Knapp MK. Rapid Start of Antiretroviral Therapy in Youth Diagnosed with HIV Infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2021; 40(2): 147-50

23. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Vacunación en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; ene/2022. [consultado el 14/mayo/2022]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-15>

24. Ribera E, Tuset M, Martín M, et al. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(5): 362-91 DOI: 10.1016/j.eimc.2011.02.004

25. Vanegas OD, Acevedo SL, Díaz CF. Resistencia

a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. Revista CES Medicina 2014; 28(1): 91-106

26. Antirretrovirales. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. ISSN 2531-64. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/zidovudina>. Consultado el 17/05/2022.

Índice glucosa- triacilgliceroles, como marcador de resistencia a la insulina en estudiantes universitarios.

Lizbeth Morales-González^{1*}, Yizel Becerril-Alarcón¹, Lucia García-Iniesta¹, Marisol Neri-Sánchez¹, Ana Ivonne Pérez-Castañeda¹.

1) Universidad de la Salud del Estado de México.

RESUMEN

Introducción: El índice glucosa-triacilgliceroles (IGyT) es un biomarcador utilizado como un indicador de resistencia a la insulina (RI) a bajo costo. La resistencia a la insulina es una de las primeras alteraciones metabólicas para el desarrollo de diabetes mellitus (DM), y se ha señalado que a valores más elevados del IGyT existe una mayor incidencia de diabetes y enfermedad cardiovascular; sin embargo, este biomarcador ha sido poco utilizado en población joven y aparentemente sana.

Objetivo: Determinar el índice glucosa-triacilgliceroles en estudiantes universitarios.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal en estudiantes de la Universidad de la Salud del Estado de México (UNSA), con previa revisión y autorización del Comité de Ética en Investigación y con el consentimiento informado de los participantes. Las mediciones antropométricas y los análisis bioquímicos de glucosa y triacilgliceroles fueron realizados por personal capacitado y con procedimientos estandarizados.

Resultados: La muestra se conformó por 98 estudiantes, de los cuales 81 fueron mujeres y 17 hombres. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 24.97 (± 4.13) Kg/m². La media de las concentraciones de glucosa y triacilgliceroles fueron de 95.01 (± 12.08) mg/dL y 135.17 (± 56.36) mg/dL respectivamente. De acuerdo con la media de IGyT de 8.52 (± 0.43), se presenta una mayor probabilidad para desarrollar resistencia a la insulina en el 29.9% de los estudiantes.

Conclusiones: El IGyT parece ser un indicador sencillo de aplicar, accesible, de bajo costo y efectivo para la detección precoz de RI aún en adultos jóvenes aparentemente sanos.

Palabras clave: Índice glucosa-triacilgliceroles, resistencia a la insulina, universitarios

ABSTRACT

Introduction: The glucose-triglyceride index (GyTI) is a biomarker used as an indicator of insulin resistance at low cost. Insulin resistance (IR) is one of the first metabolic alterations for the development of diabetes mellitus (DM) and it has been pointed out that at higher values of GyTI there is a higher incidence of diabetes and cardiovascular disease. However, this biomarker has been little used in a young and apparently healthy population.

Objective: To determine the glucose-triglyceride index in university students.

Material and methods: A cross-sectional study was conducted in students of the Universidad de la Salud del Estado de México (UNSA), with prior review and authorization of the Research Ethics Committee and with the informed consent of the participants. Anthropometric measurements and biochemical analyzes of glucose and triglycerides were performed by trained personnel and with standardized procedures.

Results: The sample consisted of 98 students, 81 were women and 17 men. The mean body mass index (BMI) was 24.97 (± 4.13) Kg/m². Mean of glucose and triglyceride concentrations were 95.01 (± 12.08) mg/dL and 135.17 (± 56.36) mg/dL, respectively. According to the mean GyTI of 8.52 (± 0.43), there is a greater probability of developing insulin resistance in 29.9% of the students.

Conclusions: The GyTI could provide a feasible alternative to apply, accessible, low cost and effective for the early detection of IR even in apparently healthy young adults.

Keywords: Glucose-triglyceride index, insulin resistance, university students



Lizbeth Morales González.

Universidad de la Salud del Estado de México, carretera Toluca-Atzacomulco, no. 1946, colonia La Aviación. C. P. 50295, Toluca de Lerdo, Méx. Teléfono: 722 93 41 162 o 722 80 76 084 ext. 125.

Correo electrónico: lizbethmorales@unsa.mx

Citar como: Morales GL, Becerril AY, García-IL, Neri SM, Pérez CA. Índice glucosa- triacilgliceroles, como marcador de resistencia a la insulina. Invest Clin Mexiq; 2023; 2 (5) : 21-25

Introducción

La resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución de la sensibilidad de la célula a la insulina¹ y es una característica central en la patogénesis de alteraciones metabólicas como la diabetes mellitus (DM). El diagnóstico de la RI requiere de una metodología compleja y de difícil aplicación en la práctica clínica².

Existen numerosos índices o indicadores que pueden reflejar la presencia de alteraciones metabólicas, como el índice de masa corporal (IMC), la glucosa y los triacilgliceroles en concentraciones elevadas. Un $IMC \geq 30$ se ha relacionado con la aparición de hipertensión, dislipidemias, RI y DM³.

Respecto a la concentración plasmática de glucosa, es necesario su monitoreo continuo, ya que si bien, el hecho de que ésta se encuentre por encima de las cifras normales, no necesariamente indica que el paciente deba ser diagnosticado con DM; sin embargo, se debe tomar en cuenta que la observación de una concentración sérica de glucosa en ayuno ≥ 100 -125 mg/dL indica que el paciente ya tiene una alteración, y que parámetros más elevados (≥ 140 -199 mg/dL), clasificarían al paciente como intolerante a la glucosa⁵.

En relación con los triacilgliceroles, las concentraciones en ayuno ≥ 150 mg/dL indicarían que el paciente tiene hipertriacilgliceridemia⁶, alteración que se asocia con la aparición de enfermedad cardiovascular y que con frecuencia se presenta de forma simultánea con otras patologías metabólicas⁷.

La RI tiene como consecuencia la alteración en el metabolismo de proteínas, lípidos e hidratos de carbono; así como la subsecuente hipersecreción compensatoria de insulina por parte del páncreas⁸.

El IGYT se ha propuesto como un nuevo marcador de bajo costo que evalúa de forma temprana la probabilidad para desarrollar RI. Este marcador ha sido asociado con la aparición de enfermedades metabólicas e incidentes cardiovasculares, y se calcula a partir de la concentración de glucosa y triacilgliceroles en sangre⁹⁻¹¹.

El diagnóstico oportuno de la RI tiene un papel importante no solo en el tratamiento de la DM, sino también en la prevención. Actualmente, la DM representa un desafío de salud pública a nivel mundial por el aumento de casos en todas las edades, pero especialmente existe una tendencia creciente en la aparición temprana de esta patología en

adultos jóvenes¹², por lo que el objetivo de este estudio fue determinar el índice glucosa-triacilgliceroles como marcador de resistencia a la insulina en estudiantes universitarios.

Material y métodos

Este estudio transversal se realizó en los meses de abril y mayo de 2021 en la Universidad de la Salud del Estado de México (UNSA), en Toluca, México. Fue evaluado y autorizado por el Comité de Ética en Investigación de la institución, otorgando el número de registro 2021-01-001/DI.

Participantes: Se incluyeron un total de 98 estudiantes de las licenciaturas en enfermería, gerontología, fisioterapia y médico cirujano, de ambos sexos, que dieron su consentimiento voluntario.

Recopilación de datos: Las mediciones antropométricas y bioquímicas fueron realizadas por personal capacitado y con procedimientos estandarizados.

Fuentes de datos y mediciones: El peso y la estatura se obtuvieron con una báscula con estadiómetro mecánico de pared (SECA®, Hamburgo, Alemania). Las muestras de sangre fueron obtenidas por personal capacitado de la licenciatura en enfermería y analizadas por el personal del Laboratorio de Bioquímica de la UNSA, con el analizador de química clínica Spinlab® (Spinreact, Girona, España) y los kits Glucose-LQ® y Triglycerides-LQ® (Spinreact, Girona, Spain).

Índice de masa corporal: Se calculó con la fórmula $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m)}^2$ y posteriormente se clasificó como IMC normal de 18.5 a 24.9 kg/m² y ≥ 25 kg/m² como elevado (sobrepeso y obesidad)¹³.

Índice glucosa-triacilgliceroles: Fue calculado como logaritmo natural con la siguiente fórmula: $\ln(\text{triacilgliceroles [mg/dL]} \times \text{glucosa [mg/dL]} / 214)$. Se consideró un punto de corte de 8.1 como riesgo de resistencia a la insulina¹⁵.

Análisis estadístico: Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 25 (BM Corporation, Armonk, NY, USA).

Resultados

En este estudio participaron 98 sujetos, 81 mujeres (82.7%) y 17 hombres (17.3%). La edad media fue de 20.86 (± 1.98) años, IMC de 24.97 (± 4.13) Kg/m², la glucosa de 95.01

(± 12.08) mg/dL, los triacilgliceroles 135.17 (± 56.39) mg/dL y el IGYT de 8.52 ± 0.43 (Tabla 1).

El 70.4% (n=69) de los participantes no presentaron riesgo de resistencia a la insulina y el 29.6% (n=29) se encontraron por arriba del punto de corte, de los cuales 15.3% (n=15) están dentro de la clasificación de IMC normal y 14.3% (n=14) con sobrepeso y obesidad. Al realizar la prueba de Chi cuadrado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Discusión

Por medio del IGYT, en el presente estudio se encontró que el 29% de los alumnos aparentemente sanos tienen una mayor probabilidad de desarrollar RI aún cuando el 14% de éstos tienen un IMC y otros indicadores bioquímicos dentro de los parámetros normales.

Estudios como los de Barbosa y colaboradores han presentado resultados similares, donde se reportó que jóvenes estudiantes de universidades privadas, presentaron altas prevalencias de síndrome metabólico, RI y otros factores de riesgo cardiovascular¹⁶. No obstante, estudios como los de Albaker y colaboradores mostraron que los universitarios que presentaron riesgo de desarrollar alguna enfermedad cardiovascular mayoritariamente tuvieron sobrepeso y obesidad¹⁷, situación que difiere con los hallazgos de esta investigación.

Investigaciones previas en adolescentes como las de Escobar y colaboradores han mostrado que la obesidad central, el elevado porcentaje de grasa y las dislipidemias, son factores de riesgo para la RI y otras enfermedades cardiometabólicas¹⁸. Sin embargo, estos y otros autores también sugieren revisar otros factores de riesgo asociados que pudieran tener importancia e impacto en el desarrollo de la RI desde edades tempranas, tales como la genética y de tipo ambiental, como el sedentarismo, estrés, la alimentación, tabaquismo o el alcoholismo.

Debido a lo anterior, estos factores etiológicos podrían estar relacionados con los resultados encontrados en esta investigación¹⁹.

Por otro lado, las enfermedades cardiometabólicas se han convertido en un problema de salud local y mundial debido a su alta prevalencia, y que cada vez afectan más a los adultos jóvenes. La RI, se ha considerado como un indicador de alto

riesgo para el desarrollo de estas patologías, por lo que se sugiere una prevención y detección oportuna.

Algunas investigaciones refieren el uso de diversos métodos diagnósticos para la detección de RI, como el clamp hiperinsulinémico, el clamp hiperglucémico, el índice de sensibilidad a la insulina o el índice HOMA; sin embargo, no se pueden implementar de manera rutinaria²⁰. Resultados como los de Hong y colaboradores proponen la implementación de un biomarcador de bajo costo que sirva como una alternativa útil en la evaluación de la RI, por lo que sugieren al IGYT como una herramienta que presenta una buena relación coste-efectividad⁹.

En la investigación de Unger y colaboradores proponen al IGYT como una prueba de gran utilidad al mostrar alta sensibilidad y buena especificidad, además de que la simplicidad de su cálculo puede servir como una prueba para diagnosticar a sujetos que se consideren sanos a fin de detectar patologías de manera precoz². En el estudio Moran y colaboradores, realizado en niños mexicanos, se evaluó el IGYT, mostrando que, si no puede realizarse la prueba estándar de oro (clamp hiperinsulinémico- euglucémico, HOMA) para el diagnóstico de IR, por cuestiones económicas, éticas o de disponibilidad, el IGYT puede ser una alternativa menos costosa e invasiva²¹.

Respecto al punto de corte del IGYT, autores como Yanes sugieren que se considere el valor de 8.1 en adultos, ya que esta cifra muestra buena concordancia con la prueba HOMA para el diagnóstico de RI¹⁵.

Con resultados similares, Toro-Huamanchuno y colaboradores refieren que el IGYT resulta ser una buena primera alternativa cuando no se cuenta con la prueba estándar de oro, sin embargo, estos investigadores proponen un indicador de riesgo de RI cuando el IGYT se encuentra por arriba de 8.6522. En otro estudio realizado en adultos por Unger y colaboradores se propone que el punto de corte del IGYT sea de 8.8 y 8.7 para hombres y mujeres respectivamente²; sin embargo, a pesar de que se reconoce que el IGYT resulta una buena herramienta como indicador de RI, se necesitan más estudios para identificar puntos de corte en población joven.

Conclusiones

El presente estudio encontró que el IGYT parece ser un indicador sencillo de aplicar, accesible, de bajo costo y efectivo para la detección precoz de RI aún en adultos jóvenes aparentemente sanos.

Referencias bibliográficas

1. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms, American Heart Journal. 2005. p. 33–45.
2. Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchiotti GL. Triglycerides and glucose index: A useful indicator of insulin resistance. *Endocrinología y Nutrición*, 2014;61(10):533–40.
3. Yang C, Liu X, Dang Y, Li J, Jing J, Tian D, et al. Obesity Metabolic Phenotype, Changes in Time and Risk of Diabetes Mellitus in an Observational Prospective Study on General Population. *Int J Public Health*. 2022 sep 29;67.
4. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Vol. 34, *Diabetes Care*. 2011.
5. Bao C, Zhang D, Sun B, Lan L, Cui W, Xu G, et al. Optimal cut-off points of fasting plasma glucose for two-step strategy in estimating prevalence and screening undiagnosed diabetes and pre-diabetes in harbin, *PLoS One*. 2015;18;10(3).
6. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: An endocrine society clinical practice guideline. Vol. 97, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2012. p. 2969–89.
7. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: Implications for definition, diagnosis, and management. Vol. 2, *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, *Lancet*, 2014. p. 655–66.
8. Pollak C. F. Resistencia a la insulina: verdades y controversias. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016 mar;27(2):171–8.
9. Hong S, Han K, Park CY. The triglyceride glucose index is a simple and low-cost marker associated with atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study. *BMC Med*. 2020;18(1).
10. Yan Z, Yu D, Cai Y, Shang J, Qin R, Xiao J, et al. Triglyceride Glucose Index Predicting Cardiovascular Mortality in Chinese Initiating Peritoneal Dialysis: A Cohort Study. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(4):669–78.
11. Jin JL, Sun D, Cao YX, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, et al. Triglyceride glucose and haemoglobin glycation index for predicting outcomes in diabetes patients with new-onset, stable coronary artery disease: a nested case-control study. *Ann Med*. 2018 ;50(7):576–86.
12. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of insulin secretion and insulin resistance in human. Vol. 45, *Diabetes and Metabolism Journal*. Korean Diabetes Association; 2021. p. 641–54.
13. Obesidad y sobrepeso, Organización Mundial de la Salud (Citado 4 noviembre de 2022). Disponible en www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
14. Guerrero Romero F, Simental Mendía LE, González Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(7):3347–51.
15. Yanes Quesada, Cruz Hernández, Cabrera Rode, González Hernández, Calderín Bouza et al. Índice glucosa-triglicéridos como marcador de resistencia a la insulina en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial esencial. *Rev. Cub. Med*; 2020; 59 (1):e1327
16. Barbosa JB, dos Santos AM, Barbosa MM, Barbosa MM, de Carvalho CA, Fonseca PC de A, et al. Síndrome metabólica, resistência insulínica e outros fatores de risco cardiovascular em universitários. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2016 ;21(4):1123–36.
17. Albaker W, El-Ashker S, Baraka MA, El-Tanahi N, Ahsan M, Al-Hariri M. Adiposity and Cardiometabolic Risk assessment Among University Students in Saudi Arabia. *Sci Prog*. 2021;104(1).
18. Escobar Henríquez, Chimal Muñoz, Moreno Cortés, Lagunes Merino, Ortega Planell, Escobar Castillo. Detección de factores de riesgo para resistencia a la insulina en estudiantes universitarios. *Acta médica del centro*. 2018; Vol 2 (3)
19. Onyango AN. Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of Insulin Resistance. Vol. 2018, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited; 2018;1-27

20. Park SE, Park CY, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. Vol. 52, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. Taylor and Francis Ltd; 2015. p. 180–90.

21. Rodríguez Morán M, Simental Mendía LE, Guerrero Romero F. The triglyceride and glucose index is useful for recognising insulin resistance in children. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2017 ;106(6):979–83.

22. Toro-Huamanchumo CJ, Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S, Pantoja-Torres B, et al. Triglycerides and glucose index as an insulin resistance marker in a sample of healthy adults. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2019 ;13(1):272–7.

Dengue congénito con evolución fatal, reporte de caso y revisión de la literatura.

Congenital dengue with fatal evolution, case report

César Eduardo Juárez-Campos^{1,2}, Daniel Duran-Guerra¹, Javier Abel Baeza-Casillas², Ulises Reyes-Gómez^{2,4}, Katy Lizeth Reyes-Hernández⁴, Oscar Eduardo Ceja-Mejía¹, Daniel Cortez-Comparan¹, David Enrique Santana-Bustamante³, Yuridia Berenice Benavides-García³, Sofía Jacqueline Baeza Magaña⁵, Nancy Carmencita Alonso-Pérez⁴, Juan Yalaupari Mejía⁴.

1) Servicio de Neonatología. Hospital General de Occidente. Secretaría de Salud Jalisco.

2) Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica (GILP), A.C.

3) Servicio de Epidemiología. Hospital General de Occidente. Secretaría de Salud Jalisco.

4) Unidad de Investigación en Pediatría (UIP). Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

5) Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guadalajara.

RESUMEN

Introducción: El dengue se considera uno de los problemas epidemiológicos de más relevancia en el mundo por su impacto socioeconómico y mortalidad. En México, según datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, se reporta una incidencia de 24,224 casos para en el año 2020. Durante el brote de 2019 se reportaron 11,727 casos nuevos confirmados tan solo en el estado de Jalisco.

Caso clínico: Recién nacido producto de tercera gesta de madre que cursaba con cuadro clínico y laboratorio de dengue grave, es obtenido a las 34 semanas de gestación, tenía un peso de 1,770 g, hipotrófico, cursa con dificultad respiratoria secundaria a síndrome de distrés respiratorio y sepsis neonatal, en su primer día de vida se detectó leucopenia, linfopenia y trombocitopenia, por PCR mostró DENV-2 positivo, el NS1/IgM positivo, hemocultivo y urocultivo negativos. Su evolución fue hacia la gravedad que lo llevo a falla orgánica múltiple con coagulación intravascular diseminada y hemorragia cerebral con evolución fatal al octavo día de vida.

Discusión: La transmisión vertical del dengue es excepcional, se estiman una prevalencia de 1.6% a 10.5%, cuya historia natural de la enfermedad no ha sido descrita ampliamente. La gravedad de los casos es dependiente de la edad gestacional del recién nacido y de factores condicionantes como prematurez y comorbilidades, entre otros, su mortalidad es alta.

Palabras clave: Complicaciones, coagulación intravascular diseminada, dengue congénito, DEV-2, NS1/IgM, hemorragia cerebral prematura, morbimortalidad.

ABSTRACT

Introduction: Dengue is considered one of the most relevant epidemiological problems in the world due to its socioeconomic impact and mortality. In Mexico, according to data from the National Epidemiological Surveillance System, an incidence of 24,224 cases is reported for the year 2020. During the 2019 outbreak, 11,727 new confirmed cases were reported in the state of Jalisco alone.

Clinical case: Newborn product of the third gestation of a mother who had clinical and laboratory symptoms of severe dengue, was obtained at 34 weeks of gestation by capurro, weighing 1770 grams, hypotrophic, with respiratory distress secondary to respiratory distress syndrome. and neonatal sepsis, on her first day of life leukopenia, lymphopenia and thrombocytopenia were detected, PCR showed DENV-2 POSITIVE, NS1/IgM positive, blood culture and urine culture negative. His evolution was towards severity that led to multiple organ failure with disseminated intravascular coagulation and cerebral hemorrhage with fatal evolution on the eighth day of life.

Discussion: The vertical transmission of dengue is exceptional, a prevalence of 1.6% to 10.5% is estimated, whose natural history of the disease has not been widely described. The severity of the cases is dependent on the age of the newborn and conditioning factors such as prematurity, among others, its mortality is high.

Keywords: Complications, disseminated intravascular coagulation, congenital dengue, DEV-2, NS1/IgM, prematurity cerebral hemorrhage, morbidity and mortality.



César Eduardo Juárez-Campos.

Servicio de Infectología. Hospital General de Occidente, Av. Zoquipan 1050, Colonia Seattle. C. P. 45170, Zapopan, Jalisco, Mex.

Correo electrónico: drcesarjc@gmail.com

Citar como: Juárez CC, Durán GD, Baeza CJ, Reyes GU, Reyes HK, Ceja MO, Cortez CD, Santana BD, Benavides GY, Baeza MS, Alonso-PN, Yalaupari MJ. Dengue congénito con evolución fatal, reporte de caso y revisión de la literatura.

Invest Clin Mexiq. 2023; 2 (5) : 26-31

Introducción

Los arbovirus son un grupo de virus que se transmiten únicamente por vectores artrópodos. El tipo de arbovirus clínicamente más importante son el *Flavivirus* (miembro de la familia *flaviviridae*) y el *Alphavirus* (miembro de la familia *togaviridae*). Son cinco las arbovirus epidémicos de importancia clínica en el ser humano: dengue virus, Zika, virus de Nilo y fiebre amarilla¹.

El dengue se considera uno de los problemas epidemiológicos de más relevancia en el mundo por su impacto socioeconómico y mortalidad^{2,3}. Afecta al 40% de la población de todo el mundo con una distribución global⁴⁻⁶ y se reportan hasta en 100 millones de nuevos casos por año⁷. El origen de su nombre se asocia a una frase en Swahili "Ka dinga pepo" que es algo así como "ataque repentino parecido a un calambre de un espíritu maligno"⁸. Existen diferentes factores de riesgo que contribuyen al incremento de casos en las últimas décadas, como: mayor edad de la población, cambio climático, el pobre control de la reproducción del vector y mayor número de viajeros internacionales⁹. Una temperatura de 23°C en el ambiente se asocia a una presentación más común y la asociación de lluvia lo incrementa, ya que la reproducción del mosquito en estos casos se da con una temperatura de hasta 17°C y la relación de la temperatura ambiental con la presentación de los casos tiene que ver con que estas condiciones climatológicas se hayan presentado desde 3 o 4 meses previos^{9,10}. Típicamente es transmitida por la hembra del mosquito *Aedes aegypti*¹¹ y se describen formas raras pero posibles de transmisión como la sexual y la vertical o perinatal¹².

Existe evidencia de la asociación del grupo sanguíneo ORh+ con formas más severas de la enfermedad y la relación de severidad, así como el antecedente de exposición al virus de Zika^{13, 14}. La transmisión vertical del dengue es excepcional, se estiman una prevalencia de 1.6% a 10.5%. El periodo de latencia del dengue es de 3 a 25 días y más comúnmente de 5 a 8 días¹⁵, es más común en áreas endémicas y puede ocurrir cuando la madre es infectada en el tercer trimestre de embarazo¹⁶. Las consecuencias deletéreas del binomio materno-fetal se han descrito desde principios del año 2000¹⁷. Se ha asociado a pérdidas fetales cuando la exposición se presenta en las primeras semanas del embarazo¹⁸. Las asociaciones con anomalías neurológicas, aunque raras, se han descrito entre las más comunes: microcefalia, hidrocefalia congénita y anomalías de cierre de

tubo neural¹⁹. Se propone que una edad materna menor a 20 años tiene una cuenta de anticuerpos anti dengue mayor en la circulación que aquellas mayores a esta edad. Las manifestaciones clínicas están bien descritas, pero muchas aún no tienen mecanismos fisiopatológicos claros²⁰. Se ha descrito la aparición de signos y síntomas en el recién nacido, los cuales pueden presentarse desde las nueve horas posparto hasta los 11 días de vida extrauterina, siendo la media de 3.4 días según diferentes reportes²¹⁻²⁴, se caracteriza por fiebre, exantema cutáneo morbiliforme y hepatomegalia. En los laboratorios podemos encontrar plaquetopenia, leucopenia y un aumento de las transaminasas de hasta 5-10 veces por encima de su rango normal. Aunque la repercusión real en la salud del binomio materno fetal aún no está bien esclarecida, sabemos que la morbimortalidad incrementa hasta en un 25% en estos casos y la gravedad de la presentación clínica se asocia directamente con el nivel de afectación del binomio a corto y mediano plazo^{19, 25-29}.

Se revisó el expediente clínico de un paciente con dengue en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General de Occidente Zoquipan. La severidad de la infección de dengue se clasificó con base en los actuales criterios de la Organización Mundial de la Salud. El diagnóstico de dengue en el recién nacido se realizó con pruebas de anticuerpos específicos y confirmación molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa.

Objetivo: Presentar un caso de dengue congénito en el estado de Jalisco con evolución fatal.

Caso clínico

Se trata de recién nacido pretérmino de 34 semanas de gestación, con antecedentes de madre de 25 años, grupo B+, sana sin toxicomanías. Padre sano de 22 años, 2 hermanos aparentemente sanos. Gesta 3 Para 2. 32 semanas de gestación por FUM. 4 consultas, ácido fólico y fumarato ferroso desde el primer trimestre, ganó 10 kg de peso, se aplica toxoide tetánico, VIH y VDRL negativo. Infección de vías urinarias en tercer trimestre en manejo con amoxicilina.

Ingresa madre a Tococirugía con los siguientes síntomas: cefalea, artralgias, mialgias y dolor retroocular de 3 días, fiebre de 39°C, se le toma en día 2 Ag NS1, anti-dengue IgG, anti-dengue IgM siendo su resultado positivo a las 48

horas, se envía muestra para PCR-dengue reportándose positiva para DENV-2. La Biometría hemática mostró HB 8.10 gr/L Hto 24.4 %, plaquetas 85,000 xmm3, leucocitos 4,310 mm3 neutrófilos 88.5 % linfocitos 7.40 %, PCR 11 mg/dl, procalcitonina 0.83 ng/ml Na 132 mEq/L K 3.37 mEq/L Cl 97.7 mEq/L Ca 7.8, mEq/L, Mg 1.7 mEq/L, P 3.09 mEq/L. Examen general de orina con nitritos y esterasa leucocitaria negativas, y leucocitos 3 por campo. Se obtiene vía abdominal producto único femenino 34 semanas de gestación por test de Capurro. Prueba Apgar de 8/9 requiriendo 1 ciclo de ventilación con presión positiva. Silverman Anderson de 2, por lo que se coloca CPAP, se administra factor surfactante. Su peso era de 1,770 Kg, talla de 41.5 cm, PC 30 cm, PT 26 cm, y PA 24cm. A su ingreso es manejado con líquidos a requerimiento con incremento progresivo, con doble esquema de antibiótico: ampicilina y amikacina, En su día 3 de vida el ultrasonido transfontanelar reportó hemorragia intraventricular (HIV) grado 1 bilateral. En su día 4 de vida presenta 2 apneas que remiten a la estimulación, se inicia cafeína a 20 mg/kg, para entonces mostraba hipoactividad e hipotonía generalizada, se realiza intubación orotraqueal por apnea y se inicia ventilación mecánica. En su día 5 de vida por presencia de mal estado general, se escala a Cefepime, el hemocultivo y urocultivo sin crecimiento, examen general de orina no patológico. En el día 6 de vida presenta datos de bajo gasto por hipotensión y llenado capilar prolongado, se inicia apoyo aminérgico con norepinefrina, dobutamina y adrenalina mostrando choque refractario a aminos por lo que se inicia hidrocortisona e inmunoglobulina, muestra sangrado por sitios de punción, boca, narinas y sonda orogástrica, por lo que se transfunde un concentrado plaquetario, plasma fresco congelado y dos concentrados eritrocitarios, biometría hemática con Hb 5.10 hto 17.20 plaq 22 mil xmm3 con TP 80 y TPT prolongado. Presenta crisis convulsivas tipo mioclónicas focalizadas en hemicuerpo izquierdo de 20 segundos de duración, se inicia manejo con levetiracetam. Al octavo día de vida presenta paro cardiorrespiratorio sin respuesta a maniobras avanzadas de reanimación.

Leucocitos (xmm3)	8.31	2.39	11.84	4.87	10.8
Neutrófilos (en %)	4.3	1.8	8.0	2.9	8.3
Linfocitos (en %)	2.2	.107	.769	1.1	7.9
PCR/PCT (mg/dl/ng/l)	0.07/-	2.34/-	-/-	-/2.41	
Hemocultivo	Negativo				
PCR para dengue	DENV-2(+)				
NS1/IgM	Positivo (+)				
Tratamiento	Líquidos intravenosos a requerimiento. Hemoderivados, aminos, levetiracetam, antibióticos.				

Discusión

En la literatura se pueden encontrar diversos casos, series de casos y meta análisis acerca de la transmisión vertical del virus dengue y de su importancia clínica. Aún existe el debate entre si se debería de tomar prueba confirmatoria en los pacientes expuestos en los países endémicos como el nuestro, ya que aunque estas pruebas se realizan en madres asintomática, no hay estudios con evidencia sólida que presenten pacientes positivas asintomáticas y su consecuencia en los neonatos. Arteaga (Chile 2017) reporta un recién nacido de 40 semanas y 4.2 kg de peso que inicia a los 12 días de vida con fiebre, dificultad respiratoria a su ingreso y trombocitopenia de hasta 10 mil durante el día 5 de la enfermedad, presentó líquido libre en cavidad y fue manejado con líquidos intravenosos y antipiréticos con mejoría clínica al sexto día de evolución²². En 2007, Fernández reporta 7 casos en Brasil, el diagnóstico fue por anticuerpos, PCR en suero materno o del recién nacido y el análisis de restos ovulares y placentarios. Encontraron que el tiempo de aparición de los síntomas en el recién nacido fue de uno a ocho días en promedio. De los casos, dos fueron completamente asintomáticos. El motivo de ingreso fue dificultad respiratoria, la leucopenia fue el hallazgo más común y uno fue aborto. Una madre murió. Xueru Yin (China 2016) reportaba un caso de transmisión vertical en una paciente de 25 años y 39 semanas de gestación. Un recién nacido de término con buen peso al nacimiento, con plaquetopenia de hasta 29 mil y leucopenia de hasta 1.3. Xiong et al, (China, 2017) un meta análisis encontró que 11 estudios reportan el impacto del dengue en el embarazo y el bajo peso al nacimiento. Ocho estudios en Latinoamérica y tres en Asia no encontraron evidencia sólida de que la infección incrementa el riesgo de prematuridad, peso bajo, aborto u obito. Jain et al (2019) publica en el Tropical doctor journal el caso de un recién nacido pre término de 33 semanas, cuya evolución cursó

Sexo/Edad Gestacional/Dx de Ingreso	Femenino 34.2 SDG Peso bajo al nacimiento Prematuridad tardía + Dificultad respiratoria secundaria a Síndrome de distrés respiratorio neonatal + probable sepsis neonatal, sospecha de dengue congénito.				
Clínica materna	Tres días previos con fiebre de hasta 39°C, mialgias, artralgias, dolor retroocular y cefalea.				
Estudios de laboratorio (en cronología)	12 horas	1 día	4 día	6 día	7 día
Plaquetas (Xmm3)	180	65	27	22	125
Hematocrito (%)	54.2	46	51.2	17.2	27.2
Hemoglobina(g/L)	18.6	16.2	18.4	5.2	9.1

con dificultad respiratoria manejada con factor surfactante de rescate temprano, además de presentar trombocitopenia y múltiples episodios de hemorragia pulmonar¹⁶. J. Alallah et al. (2019) reporta a un paciente con diagnóstico de dengue durante la semana 13 de embarazo, cuyo control a las 29 semanas presentaba microcefalia severa y nos recuerda que, aunque la asociación de microcefalia no es tan frecuente como en Zika, existe evidencia de las manifestaciones sobre todo neurológicas en los hijos de madres con infecciones sintomáticas de dengue en etapas tempranas del embarazo. Shailab et al. (2021) presenta un paciente de bajo peso de 26 semanas de gestación que desarrolló rash maculopapular y trombocitopenia de hasta 30 mil a los tres días de vida. La madre tuvo síntomas 10 días previos al nacimiento con un NS1 negativo en todo momento en el recién nacido y una IgM + a los tres días de vida, así como IgM + a los 25 días de vida. Haryanto (2019) en el *International journal of infectious diseases* reporta una madre que ingresa con síntomas de dengue y presenta datos de severidad a los tres días de haberse realizado la cesárea. El diagnóstico en el neonato por prueba rápida de antígenos negativa, presentando plaquetopenia de hasta 23 mil y fiebre hasta el sexto día con un ELISA positivo. Recalcando que aunque sensibles y específicas, las pruebas de antígenos deberán de ser corroboradas cuando se tiene la sospecha clínica²⁶. De los casos reportados la mayoría de los pacientes sintomáticos fueron tratados con antibióticos de amplio y muy amplio espectro.

Kariyawasam (Sri Lanka 2010) presenta una serie de casos de 15 madres con diagnóstico de dengue durante el tercer trimestre del embarazo con 10 neonatos sin síntomas, una muerte fetal y un aborto, el resto continuaba el embarazo. Oliverira D. et al. (Brasil 2019) reporta que de 12 pacientes con serologías positivas para dengue en el último trimestre, ninguno de los neonatos manifestó la enfermedad³². Machain (México 2018) realizó un estudio de pacientes provenientes de Veracruz, Tabasco y Tamaulipas con IgM o NS1 para dengue positiva durante el embarazo en 82 pacientes, 31 fueron durante el último trimestre y todas las que fueron severas se presentaron entre la semana gestacional 34 y 36, de estas últimas pacientes, cinco murieron. De los recién nacidos reportados, solo uno fue de bajo peso al nacimiento y ninguno desarrolló síntomas durante su estancia hospitalaria²⁷. Basurko et al. (Guayana Francesa 2018) de 53 madres con pruebas para dengue positivas, tres neonatos tuvieron pruebas positivas, ya sea de muestra de cordón o placenta y de estos todos tuvieron plaquetopenia severa con necesidad de transfusión plaquetaria.

En Latinoamérica no existen protocolos de investigación extensos sobre el tema, por lo que no es factible hacer un comparativo adecuado, sin embargo, se observa una evolución desfavorable.

La transmisión vertical continúa siendo rara; sin embargo, debemos recordar que México es un país endémico y sobre todo en los brotes como el de 2019 la sospecha clínica en recién nacidos con antecedente de madres sintomáticas en las últimas dos semanas de embarazo debe prevalecer. De los pacientes cuya infección se clasifica como congénita la mayor parte presenta síntomas y de estos un gran porcentaje es severo. La importancia del diagnóstico oportuno radica en implementar el manejo inicial dirigido.

Existe evidencia de que el cambio climático puede cambiar el comportamiento endémico de esta enfermedad²⁸. Hay una asociación entre los pacientes sintomáticos de zonas frías con los viajes previos a zonas endémicas³⁴. En un estudio suizo del *Journal of travel medicine* en 2019, recomienda a las embarazadas no viajar a lugares endémicos y la realización de pruebas diagnósticas solo a pacientes sintomáticas.

La prevención en la propagación del mosquito sigue siendo uno de los pilares para la disminución de los casos, la información en medios masivos e incluso dentro de las escuelas²⁹. La evidencia hasta el momento nos muestra que las acciones de mayor importancia siguen siendo el cubrir los contenedores de agua limpia con tapas (usando o no insecticidas) y la recolección controlada de la basura en los domicilios³⁰. La vacuna es una realidad, actualmente Dengvaxia es la más efectiva contra el dengue y virus de fiebre amarilla, es recomendada por la Organización Mundial de la Salud desde 2016 para individuos que han presentado la infección o en poblaciones con más del 80% de seropositividad para dengue³¹.

Conclusión

Reportamos un caso de madre con síntomas sugestivos de dengue y posterior enfermedad sintomática en el neonato confirmado a través de la secuenciación del genoma con evidencia de transferencia de anticuerpos anti-DENV-2, lo que sugiere transmisión vertical. Este paciente cuenta con factores de riesgo como prematuridad, dificultad respiratoria, linfopenia y plaquetopenia en su primer día de vida, con desarrollo clínico sugestivo de sepsis neonatal, el contar con antecedente epidemiológico materno para dengue es importante, así como tomarlo en cuenta para el diagnóstico

probable de dengue neonatal por transmisión vertical, lo cual lo corroboramos posteriormente, lo que desarrolló su evolución fatal.

Referencias bibliográficas

1. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A minireview. *Viruses*. 2020; 12(8): 1-35. doi:10.3390/v12080829
2. Guarner J, Hale GL. Four human diseases with significant public health impact caused by mosquito-borne flaviviruses: West Nile, Zika, dengue and yellow fever. *Semin Diagn Pathol*. 2019; 36(3): 170-6. doi:10.1053/j.semmp.2019.04.009
3. Watts MJ, Kotsila P, Mortyn PG, Sarto I, Monteys V, Urzi BC. Influence of socio-economic, demographic and climate factors on the regional distribution of dengue in the United States and Mexico. *Int J Health Geogr*. 2020; 19(1): 1-15. doi:10.1186/s12942-020-00241-1
4. Kramer IM, Krieb A, Klingelhöfer D, et al. Does winter cold really limit the dengue vector *Aedes aegypti* in Europe? *Parasites and Vectors*. 2020; 13(1): 1-13. doi:10.1186/s13071-020-04054-w
5. Vouga M, Chiu YC, Pomar L, et al. Dengue, Zika and chikungunya during pregnancy: Pre- and post-travel advice and clinical management. *J Travel Med*. 2019; 26(8): 1-13. doi:10.1093/jtm/taz077
6. Blitvich BJ, Magalhaes T, Viridiana Laredo-Tiscareño S, Foy BD. Sexual Transmission of Arboviruses: A Systematic Review. *Viruses*. 2020; 12(9):1-19. doi:10.3390/v12090933
7. Alallah J, Mohtisham F, Saidi N, Almehdar A, Anees A, Sallout A. Congenital dengue in a Saudi neonate: A case report. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020; 13(2): 279-82. doi:10.3233/NPM-190286
8. Martinez JD, Garza JAC de la, Cuellar BA. Going Viral 2019: Zika, Chikungunya, and Dengue. *Dermatol Clin*. 2019; 37(1): 95-105. doi:10.1016/j.det.2018.07.008
9. Mwanjika GO, Mboera LEG, Rugarabamu S, et al. Dengue Virus Infection and Associated Risk Factors in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses* 2021;13(4): 536. <https://www.mdpi.com/1045950>
10. Li Y, Dou Q, Lu Y, Xiang H, Yu X, Liu S. Effects of ambient temperature and precipitation on the risk of dengue fever: A systematic review and updated meta-analysis. *Environ Res*. 2020; 191(May): 110043. doi:10.1016/j.envres.2020.110043
11. Gupta S, Chowdhury V, Gupta NP, Gupta V, Pandita A. Congenital dengue in neonate. *Clin Case Reports*. 2021; 9(2): 704-6. doi:10.1002/ccr3.3627
12. Lannetta M, Lalle E, Musso M. Persistent detection of dengue virus RNA in vaginal secretion of a woman returning from Sri Lanka to Italy, April 2017. *Eurosurveillance*. 2017; 22(34): 1-4. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.34.30600
13. Martín-Acebes MA, Saiz JC, Jiménez de Oya N. Dengue Virus Strikes Back: Increased Future Risk of Severe Dengue Disease in Humans as a Result of Previous Exposure to Zika Virus. *J Clin Med*. 2020; 9(12): 4060. doi:10.3390/jcm9124060
14. Hashan MR, Ghazy S, El-Qushayri AE, Pial RH, Hossain MA, Al Kibria GM. Association of dengue disease severity and blood group: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021; 31(1): 1-9. doi:10.1002/rmv.2147
15. Basurko C, Matheus S, Hildéral H. Estimating the risk of vertical transmission of dengue: A prospective study. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 98(6):1826-32. doi:10.4269/ajtmh.16-0794
16. Jain J, Lakshmi V, Shanmugh Sundaram R. Perinatal transmission of dengue infection in a preterm neonate: a case report. *Trop Doct*. 2019; 49(3):239-40. doi:10.1177/0049475519832677
17. Kariyawasam S, Senanayake H. Dengue infections during pregnancy: Case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. *J Infect Dev Ctries*. 2010; 4(11): 767-75. doi:10.3855/jidc.908
18. Zavattoni M, Rovida F, Campanini G, et al. Miscarriage following dengue virus 3 infection in the first six weeks of pregnancy of a dengue virus-naïve traveller returning from Bali to Italy, April 2016. *Eurosurveillance*. 2016; 21(31): 2-4. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.31.30308
19. Nascimento LB, Siqueira CM, Coelho GE, Siqueira JB. Symptomatic dengue infection during pregnancy and livebirth outcomes in Brazil, 2007–13: a retrospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(9):

949-56. doi:10.1016/S1473-3099(17)30169-X

20. Halstead SB, Dans LF. Dengue infection and advances in dengue vaccines for children. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2019; 3(10): 734-41. doi:10.1016/S2352-4642(19)30205-6

21. Ribeiro CF, Lopes VGS, Brasil P, Coelho J, Muniz AG, Nogueira RMR. Perinatal transmission of dengue: A report of 7 cases. *J Pediatr.* 2013; 163(5):1514-1516. doi:10.1016/j.jpeds.2013.06.040

22. Arteaga-Livias K, Bonilla-Crispin A, Panduro-Correa V, Martínez-Enríquez C, Dámaso-Mata B. Dengue en un neonato. *Rev Chil Infectol.* 2017; 34(5):494-8. doi:10.4067/S0716-10182017000500494

23. Bopeththa BVKM, Hemapriya S, Gayan Niranga KK, Kotigala DSK. A case report of dengue haemorrhagic fever during the peripartum period: Challenges in management and a case of vertical dengue transmission. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1): 4-7. doi:10.1186/s12879-018-3352-x

24. Pérez Molina JJ, Jacobo OB, Valdivia JMR. Enfermedad de membrana hialina: Mortalidad y factores de riesgo maternos y neonatales. *Ginecol Obstet Mex.* 2006; 74(7): 354-9.

25. Feitoza HAC, Koifman S, Koifman RJ, Saraceni V. Dengue infection during pregnancy and adverse maternal, fetal, and infant health outcomes in Rio Branco, Acre State, Brazil, 2007-2012. *Cad Saude Publica.* 2017; 33(5): e00178915. doi:10.1590/0102-311X00178915

26. Haryanto S, Yohan B, Sinditia M, et al. Clinical features and virological confirmation of perinatal dengue infection in Jambi, Indonesia: A case report. *Int J Infect Dis.* 2019; 86: 197-200. doi:10.1016/j.ijid.2019.07.019

27. MacHain-Williams C, Raga E, Baak-Baak CM, Kiem S, Blitvich BJ, Ramos C. Maternal, Fetal, and Neonatal Outcomes in Pregnant Dengue Patients in Mexico. *Biomed Res Int.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/9643083

28. Xu Z, Bambrick H, Frentiu FD, et al. Projecting the future of dengue under climate change scenarios: Progress, uncertainties and research needs. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(3):1-11. doi:10.1371/journal.pntd.0008118

29. Ahmed AM, Mohammed AT, Vu TT, et al. Prevalence

and burden of dengue infection in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020; 30(2):1-11. doi:10.1002/rmv.2093

30. Buhler C, Winkler V, Runge-Ranzinger S, Boyce R, Horstick O. Environmental methods for dengue vector control – A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(7):1-15. doi:10.1371/journal.pntd.0007420

31. Borroni B, Benussi A. Recent advances in understanding frontotemporal degeneration [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research.* 2019; 8: 1-12. doi:10.12688/f1000research.2

Uso de laminaria previo a transferencia embrionaria en pacientes con estenosis cervical.

Use of laminaria prior to embryo transfer in patients with cervical stenosis.

Ángel Zistecatli-Meza¹, Esther Iyune-Cojab², Juan Pablo Manzo-Magaña², Victor Manuel Arroyo-Quiroz², Jorge Quiroz-Rodríguez², Erika Gabriela Álvarez-Salazar¹, Diana Villeda-Barrera¹, Martin Alan Cuevas-Cervantes¹.

1) Médico residente de Biología de la Reproducción Humana. Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz". Instituto de Salud del Estado de México.

2) Médico adscrito de Biología de la Reproducción Humana. Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz". Instituto de Salud del Estado de México.

RESUMEN

Introducción: La transferencia embrionaria (TE) es la última etapa de un tratamiento de fertilización in vitro, es esencial realizarla de manera atraumática con la intención de disminuir cualquier evento que pueda desencadenar un proceso inflamatorio y disminuir la tasa de éxito.

Presentación del caso: Se trata de una paciente de 36 años de edad con infertilidad primaria de 12 años de evolución, factor endocrino - ovario, uterino y masculino afectados; se decidió realizar tratamiento de fecundación in vitro, se hace transferencia embrionaria en fresco, la cual se cancela por estenosis cervical y sangrado, se reprograma con previa colocación de laminaria intracervical, realizándose con éxito y sin laceración cervical, obteniendo recién nacido vivo.

Discusión: La transferencia de embriones sin dificultad ha sido reconocida como uno de los factores más críticos en el éxito de los ciclos de fecundación in vitro. Una transferencia difícil suele resultar en sangrado con múltiples intentos y en caso más difíciles incluso se pueden usar dilatadores cervicales. La presencia de sangre en el exterior del catéter en el momento de la transferencia embrionaria y los múltiples intentos de inserción del catéter se han asociado con una disminución de las tasas de embarazo. Se ha demostrado que la transferencia embrionaria con estrategias adicionales, como el uso de pinza de Pozzi, reduce significativamente la tasa de embarazo. La técnica de transferencia embrionaria atraumática en un paciente con estenosis cervical, puede ser un gran desafío para la fecundación in vitro.

Conclusiones: En pacientes con estenosis cervical es importante mantener la dilatación del cuello uterino hasta inmediatamente antes de la TE. Además, el riesgo de complicaciones obstétricas como incompetencia cervical puede ser muy bajo con el uso de laminaria. Se necesitan más estudios para probar su eficacia.

Palabras Clave: Transferencia embrionaria, estenosis cervical, laminaria.

ABSTRACT

Introduction: Embryo transfer (ET) is the last stage of an in vitro fertilization (IVF) treatment. It is essential to perform it in an atraumatic way, with the intention of reducing any event that may trigger an inflammatory process and decrease the success rate.

Case presentation: This is a 36-year-old female patient with primary infertility of 12 years of evolution, endocrine factor - ovarian, uterine and male affected; it was decided to perform in vitro fertilization treatment, fresh embryo transfer is performed, which is canceled due to cervical stenosis and bleeding, it is reprogrammed with prior placement of intracervical laminaria, being performed successfully and without cervical laceration, obtaining live newborn.

Discussion: Smooth embryo transfer is a factor in the success of in vitro fertilization cycles. The presence of blood on the outside of the catheter at the time of embryo transfer, multiple attempts at catheter insertion, and the use of Pozzi clamp have been associated with decreased pregnancy rates. The atraumatic embryo transfer technique in a patient with cervical stenosis can be a major challenge for of in vitro fertilization.

Conclusions: In patients with cervical stenosis it is important to maintain dilatation of the cervix until immediately before ET. In addition, the risk of obstetric complications such as cervical incompetence can be very low with the use of laminaria. Further studies are needed to prove its efficacy.

Key words: Embryo transfer, cervical stenosis, laminaria.



Dr. Ángel Zistecatli-Meza.

Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz", avenida Paseo Toluca, Poniente 201, Universidad, Toluca de Lerdo, Estado de México.

Correo electrónico: zistec_07@hotmail.com

Citar como: Zistecatli MA, Iyune CE, Manzo MJ, Arroyo QV, Quiroz RJ, Álvarez SE, Villeda BD, Cuevas CM. Uso de laminaria previo a transferencia embrionaria en pacientes con estenosis cervical. Invest Clin Mexiq; 2023; 2 (5) : 32-33

Introducción

El presente trabajo describe dos embarazos exitosos con recién nacido vivo luego de una transferencia de embriones congelados, posterior a la aplicación de laminaria en una paciente con estenosis cervical refractaria.

Reporte de caso

Paciente de 36 años con infertilidad primaria de 12 años, obesidad, miomatosis uterina, resistencia a la insulina, síndrome de ovario poliquístico, factor masculino con teratozoospermia, se sometió a fecundación in vitro (FIV), se programa para realización de transferencia embrionaria con dificultad para el paso de catéter, por lo que se congelan blastos y se procede a realizar histeroscopia diagnóstica encontrando estenosis cervical, se programa para segundo intento con colocación previa de laminaria intracervical durante una hora, se realiza TE sin dificultad, 14 días después reportó hCG positiva. Control prenatal sin complicaciones, con recién nacido vivo. En este año acude paciente a segundo embarazo, siguiendo protocolo de manejo previo, se realiza TE sin complicaciones, actualmente con embarazo en curso.

Discusión

La transferencia embrionaria atraumática es un reto para el biólogo de la reproducción, que no solo depende de la técnica, si no de las variantes anatómicas que se pueden llegar a encontrar en las diferentes pacientes. El tener estrategias que ayuden a facilitar este tipo de procedimientos tiene un impacto positivo en el tratamiento de reproducción asistida, mejorando el pronóstico y las probabilidades de poder llevar un recién nacido vivo a casa.

Conclusiones

En pacientes con estenosis cervical es importante mantener la dilatación del cuello uterino hasta inmediatamente antes de la TE. Además, el riesgo de complicaciones obstétricas como incompetencia cervical puede ser muy bajo con el uso de laminaria. Se necesitan más estudios para probar su eficacia.

Referencias bibliográficas

1. Puneet A. Vandana M. Difficult embryo transfer: A systematic review. *Journal of Human Reproductive Sciences*.

2018; Volumen (11): página 1 - 4.

2. Jonasson A. Larsson B. Bygdeman S. Forsum U. The influence of cervical dilatation by laminaria tent and with hegar dilators on the intrauterine microflora and the rate of postabortal pelvic inflammatory disease. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1989; Volumen (68): página 405 - 410.

3. Mohamed E. Hoda A. Nehal K. Office Hysteroscopy in Difficult Embryo Transfer; Case Report of Three Cases. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016; Volumen (6): página 167 - 170.

4. Serhal P. Massimo D. Khadum I. Antoine R. Cervical dilatation with hygroscopic rods prior to ovarian stimulation facilitates embryo transfer. *Human Reproduction*. 2003; Volumen (18): página 2618 - 2620.

5. Glatstein I. Pang S. McShane P. Successful pregnancies with the use of laminaria tents before embryo transfer for refractory cervical stenosis. *Fertility and Sterility*. 1997; Volumen (67): página 1172 - 1174.

A 140 años del descubrimiento de mycobacterium tuberculosis

Olga Nohemí Hernández de la Cruz¹, Mauricio Castañón Arreola¹.

1) Universidad Autónoma de la Ciudad de México Campus del Valle.

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que ha afectado significativamente a la humanidad por miles de años. A pesar de los esfuerzos hechos por diversas culturas para descubrir el origen del padecimiento, no fue hasta finales del siglo XIX que se empezó a entender su etiología. El 24 de marzo de 1882, el médico alemán Robert Koch presentó ante la Sociedad de Fisiología de Berlín sus avances en el desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio que permitían estudiar al mundo microscópico como nunca antes se había hecho. Dichas técnicas le ayudaron a hacer uno de los descubrimientos científicos más importantes de su época, que la tuberculosis es causada por bacterias. En ese entonces, fueron nombradas por Koch como bacterium tuberculosis, y en 1896 fueron renombradas por Lehmann y Neumann como mycobacterium tuberculosis.

Han pasado 140 años desde que R. Koch dio a conocer al agente etiológico de la tuberculosis humana, a pesar de que se intensificaron los esfuerzos por disminuir y erradicar la enfermedad, actualmente sigue siendo una de las principales causas de muerte por un solo agente infeccioso, solo por detrás de la infección por SARS-CoV-2 en el periodo 2020-2022. Se estima que una cuarta parte de la población mundial podría estar infectada con M. tuberculosis. Cada año ocurren alrededor de 10 millones de nuevas infecciones y aproximadamente 1.5 millones de muertes por complicaciones asociadas a dicha enfermedad. Debido a esto, en 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la tuberculosis como emergencia mundial y, en 2014, junto con las Naciones Unidas, se comprometió a implementar estrategias que condujeran a poner fin a la epidemia de tuberculosis en el año 2030.

A pesar de los esfuerzos realizados en las últimas décadas para el desarrollo de nuevas vacunas, la mayoría de los candidatos vacunales se han descartado en fases preclínicas de evaluación, y las que han avanzado han mostrado eficacias protectoras menores (o en algunos casos similares) a las obtenidas con la vacuna BCG, desarrollada hace 101 años. Actualmente, la BCG es la única alternativa para la prevención de formas severas de tuberculosis.

A pesar de la alta prevalencia y mortalidad causada por la tuberculosis, y las consecuencias negativas en las estrategias de control que ha provocado la pandemia por SARS-CoV-2, la búsqueda de nuevas vacunas, métodos de diagnóstico y tratamientos sigue siendo un área no prioritaria para los países en donde la enfermedad es endémica.

Palabras clave: Mycobacterium tuberculosis, tuberculosis, Robert Koch, inmunología, diagnóstico.

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease that has significantly affected humanity for thousands of years. Despite the efforts made by various cultures to discover the origin of the condition, it was not until the end of the 19th century that its etiology began to be understood. On March 24, 1882, the German physician Robert Koch presented to the Physiology Society of Berlin his advances in the development of new laboratory techniques that allowed the microscopic world to be studied as never before. These techniques helped him make one of the most important scientific discoveries of his time, that tuberculosis is caused by bacteria. At that time, they were named by Koch as Bacterium tuberculosis, and in 1896 they were renamed by Lehmann and Neumann as Mycobacterium tuberculosis.

140 years have passed since R. Koch unveiled the etiologic agent of human tuberculosis, despite intensified efforts to reduce and eradicate the disease, it currently remains one of the leading causes of death from a single infectious agent, only behind SARS-CoV-2 infection in the period 2020-2022. It is estimated that a quarter of the world's population could be infected with M. tuberculosis. Each year there are around 10 million new infections and approximately 1.5 million deaths from complications associated with this disease. Because of this, in 1993 the World Health Organization (WHO) declared tuberculosis a global emergency and, in 2014, together with the United Nations, committed to implement strategies that would lead to ending the tuberculosis epidemic in the world. year 2030.



Mauricio Castañón Arreola.
Universidad Autónoma de la Ciudad de México Campus del Valle. Calle San Lorenzo 290, col. del Valle Sur, Alcaldía Benito Juárez, C. P. 03100, Ciudad de México, Méx.
Correo electrónico: castanon.mauricio@gmail.com
Citar como: Hernández CO, Castañón AM. A 140 años del descubrimiento de mycobacterium tuberculosis. Invest Clin Mexiq; 2023; 2 (5) : 34-35

Despite the efforts made in recent decades to develop new vaccines, most of the vaccine candidates have been discarded in preclinical evaluation phases, and those that have advanced have shown lower (or in some cases similar) protective efficacies than those obtained with the BCG vaccine, developed 101 years ago. Currently, BCG is the only alternative for the prevention of severe forms of tuberculosis.

Despite the high prevalence and mortality caused by tuberculosis, and the negative consequences on control strategies caused by the SARS-CoV2 pandemic, the search for new vaccines, diagnostic methods, and treatments continues to be a non-priority area for countries where the disease is endemic.

Key words: Mycobacterium tuberculosis, Tuberculosis, Robert Koch, immunology, diagnosis.

Introducción

En la actualidad, se sabe que la tuberculosis (TB) puede producirse por un grupo de bacterias ácido resistentes altamente relacionadas, conocidas en su conjunto como el complejo *mycobacterium tuberculosis* (CMtb). CMtb comprende diversas especies micobacterianas que infectan al humano y a varios mamíferos domésticos y silvestres. Por ejemplo, *M. tuberculosis* (Mtb), *M. bovis* y *M. caprae* fueron aislados inicialmente en humanos, bovinos y cabras, respectivamente, sin embargo, todas tienen la capacidad de infectar al humano y otros mamíferos¹. Los miembros de CMtb son bacilos aerobios, capaces de infectar y multiplicarse dentro de los macrófagos de mamíferos, y suelen presentar un crecimiento lento. Tienen una pared celular altamente resistente, hidrofóbica, serosa, rica en lípidos y ácidos micólicos que las hace resistentes al efecto de muchos detergentes y colorantes.

Se han planteado diversos orígenes de la TB humana. Se ha propuesto que Mtb es una especie relativamente joven, la cual pudo haber surgido a partir de una micobacteria ambiental que gradualmente pasó de ser un microorganismo oportunista a un patógeno intracelular. También se ha propuesto que posiblemente surgió hace aproximadamente 15,300-20,400 años por zoonosis a partir del patógeno bovino *M. bovis*. Tras la domesticación de los bovinos por el humano, *M. bovis* tuvo una interacción más estrecha con la especie humana y, posteriormente, evolucionó a una nueva especie debido a su necesidad de adaptarse al nuevo hospedero². La primera evidencia indiscutible de la presencia de Mtb en restos antiguos se obtuvo mediante secuenciación del ADN, a partir de lesiones óseas de un bisonte de 17.000 años de antigüedad encontrado en Wyoming, USA, mientras que la evidencia más antigua de TB humana se consiguió de un asentamiento de 9.000 años de antigüedad en el Mediterráneo oriental a partir de restos de un niño y una mujer del Neolítico³. Debido a esto se pensó que los humanos habían adquirido la enfermedad durante

el Neolítico, un periodo que se caracterizó por la aparición y generalización de la agricultura y ganadería, así como la aparición de los primeros poblados que con el tiempo se hicieron más grandes y densos, lo que promovió un contacto estrecho entre animales y humanos, contribuyendo así con la transmisión. Sin embargo, a partir de evidencia molecular más reciente, se ha propuesto que la TB humana podría tener un origen humano, y posteriormente se extendió, diversificó y adaptó a diferentes poblaciones durante el Neolítico como consecuencia de las migraciones humanas⁴.

Los enfermos de TB pueden presentar diferentes manifestaciones clínicas y anatomopatológicas, durante muchos siglos se ha hecho referencia a la enfermedad con diferentes nombres: tisis, tabes, plaga blanca, consunción, escrófula, entre otras. Fue el médico francés Rene Theophile Hyacinthe Laennec quien determinó en 1819 que en realidad se trataba de la misma enfermedad, y en 1839 Johann Lukas Schönlein propuso el nombre de tuberculosis para todas aquellas afecciones que se caracterizaban por la presencia de lesiones similares a tubérculos^{3,5}.

Desde los antiguos griegos y hasta mediados del siglo XIX, la mayoría de los europeos consideraban a la TB como una enfermedad hereditaria, solo algunos llegaron a sospechar de su naturaleza infecciosa⁵. Sin embargo, después de siglos de especulación, el médico militar francés Jean-Antoine Villemin realizó una serie de experimentos con animales que demostraron por primera vez, en 1869, que la TB era una enfermedad transmisible. Además, sus estudios epidemiológicos mostraron que la TB era más frecuente en sitios aglomerados, por lo que estas observaciones le permitieron plantear la hipótesis de que la TB era una enfermedad que se podía transmitir de persona en persona, con una mayor frecuencia cuando vivían en condiciones de hacinamiento⁶. En concordancia, los brotes de TB humana se han asociado históricamente con el desarrollo urbano,

que confina a un gran número de personas en espacios reducidos, y donde los contactos entre las personas son más frecuentes⁵.

Con la idea de que la TB era una enfermedad transmisible, entre 1881-1882, Robert Koch se abocó a la tarea de cazar al agente causal. Koch innovó los métodos de tinción tradicionales que se empleaban en esa época para el estudio de bacterias, lo que le permitió observar al microscopio los bacilos que causaban la TB como nadie antes lo había hecho. Describió que eran organismos en forma de bastón que vivían intracelularmente o extracelularmente en las lesiones de tejidos tuberculosos⁷. Dichos métodos de tinción fueron mejorados con el tiempo por él y otros investigadores como Paul Ehrlich, Franz Ziehl y Friedrich Neelsen. Para demostrar que los bacilos eran los agentes causales de la enfermedad Koch decidió aislarlos, y para ello desarrolló también un método de cultivo sólido rico en suero bovino que favorecía el crecimiento del microorganismo en su laboratorio. Dichas innovaciones le permitieron aislar a Mtb a partir de pacientes y animales infectados, y posteriormente reproducir la enfermedad en animales de experimentación. Por sus investigaciones y descubrimientos relacionados con la TB, Robert Koch fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina en 1905³.

Ciclo de vida de M. tuberculosis

La principal forma de transmisión de la TB humana es a través de aerosoles. Cuando una persona con TB activa tose o estornuda, los bacilos pueden viajar en las gotas de saliva expulsadas y llegar al tracto respiratorio y alvéolos pulmonares de una persona sana, iniciándose el proceso de infección. Mtb invade y se desarrolla principalmente en los pulmones (TB pulmonar). Sin embargo, aproximadamente en un 15-20% de las personas infectadas las bacterias pueden viajar a través del sistema linfático o circulatorio hacia diferentes regiones del cuerpo (sistema nervioso, urogenital, músculo-esquelético, entre otros) y ahí desarrollar una tuberculosis extrapulmonar (Figura 1)^{8,9}.

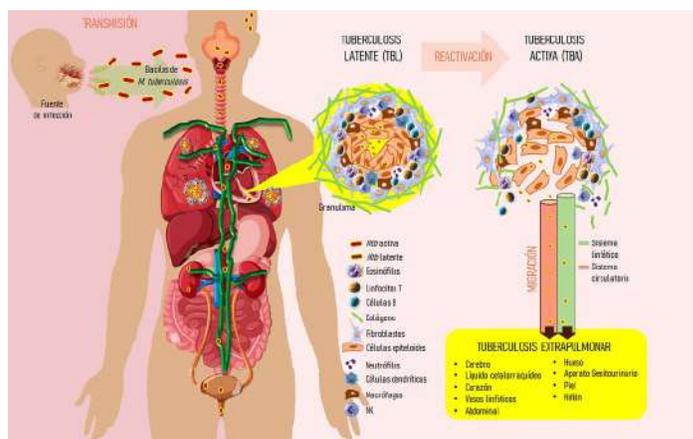


Figura 1. Infección por Mtb. Un individuo se infecta con Mtb al respirar microgotas de saliva con bacilos que son expulsadas al toser o estornudar por una persona con TB pulmonar activa. Las bacterias pueden alcanzar los alvéolos pulmonares donde son fagocitados por los macrófagos alveolares, mientras que otras pueden infectar los neumocitos y alcanzar el parénquima pulmonar. Ahí, Mtb pueden replicarse e infectar diferentes tipos celulares y ser fagocitado por macrófagos tisulares y células dendríticas, lo que a su vez promueve una respuesta inflamatoria y el reclutamiento de diferentes células del sistema inmune, tales como neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, linfocitos T, células B, NK, etc. En los sitios de infección, se comienzan a formar los granulomas que ayudan a contener la infección y evitan la diseminación del bacilo. En los granulomas, los macrófagos infectados que contienen a los bacilos se distribuyen en la parte central de la estructura, y en la periferia se encuentran otras células del sistema inmune cuya frecuencia varía de granuloma a granuloma. En algunos granulomas los macrófagos comienzan a fusionarse y se convierten en células con características epitelioides, pierden movilidad y presentan una mayor capacidad de agregación, lo que permite dar mayor soporte estructural al granuloma. Asimismo, las vasculaturas formadas en la vecindad de los granulomas pueden funcionar como rutas de escape y redistribución de los bacilos, contribuyendo al desarrollo de TB extrapulmonar. Si bien el granuloma se forma como una respuesta inmunológica del hospedero para contener la infección, también sirve de nicho para los bacilos, los cuáles pueden permanecer en el organismo por largos periodos de tiempo, manteniendo una infección latente o una infección subclínica. Por factores y mecanismos que aún desconocemos a detalle, en algunos individuos los bacilos pueden reactivarse y desarrollar una infección activa

(Modificado de [10-12]).

En un intento por eliminarlas, las bacterias son engullidas por células fagocíticas del sistema inmune del hospedero (macrófagos alveolares, macrófagos tisulares, células dendríticas y neutrófilos) y englobadas en estructuras llamadas fagosomas. Posteriormente, los fagosomas comienzan a madurar, acidificarse y se fusionan con los lisosomas. La acción de las enzimas lisosomales, los péptidos antimicrobianos y de las especies reactivas de oxígeno sobre los bacilos promueven su muerte, contribuyendo así con el aclaramiento de la infección. Sin embargo, Mtb ha adquirido evolutivamente una serie de mecanismos de evasión de la respuesta inmune que le permiten evitar su degradación. Los bacilos de Mtb pueden adaptarse al medio intracelular del hospedero y quedar internalizados en los fagosomas indefinidamente, donde pasan gran parte de su vida alimentándose de ácidos grasos y colesterol¹³. Bajo ciertas condiciones, Mtb puede inducir la ruptura de la membrana fagosómica, escapar de los fagosomas, y establecerse en sitios con condiciones más propicias para su replicación. Este mecanismo de escape también se ha relacionado con una mayor inhibición de la autofagia, otro mecanismo empleado por los macrófagos para la eliminación de bacterias intracelulares. De esta manera, Mtb puede incrementar su persistencia en el hospedero y virulencia¹⁴.

Por otro lado, las células infectadas del hospedero inician una respuesta inflamatoria local que atrae células inmunitarias al sitio de infección. Estos agregados celulares forman eventualmente lo que se conoce como granulomas. Los granulomas son estructuras muy complejas, típicas de una infección por Mtb, que sirven de refugio para los bacilos y facilitan la persistencia de la infección. Debido a que Mtb es capaz de viajar a través de los vasos linfáticos y sanguíneos, puede alcanzar regiones extrapulmonares donde persiste por largos periodos de tiempo, las células endoteliales que recubren dichos vasos son sitios preferenciales de infección, además del tejido adiposo y la médula ósea. También se ha detectado la presencia de ADN de Mtb en tejidos histológicamente normales¹⁵. Debido a que Mtb se enfrenta a diferentes nichos y microambientes celulares durante la infección, estos pueden tener un impacto profundo en la evolución de la enfermedad. La erradicación y tratamiento de la enfermedad son complicadas debido al estilo de vida intracelular del parásito. Si bien Mtb no es un parásito intracelular obligado, si necesita forzosamente de células para poder replicarse y diseminarse a otros hospederos.

Diagnóstico y prevención de la TB

En la época en la que se describió el bacilo de Koch la TB era muy común, 1 de cada 7 personas infectadas moría como consecuencia de esta enfermedad, y si se tomaban en cuenta sólo a personas en edad productiva de mediana edad, 1 de cada 3 personas fallecía, por lo que era prioritaria la búsqueda de tratamientos⁷. En la actualidad, se estima que un gran porcentaje de las personas infectadas presentan una infección latente. La tuberculosis latente (TBL) se caracteriza por la presencia de Mtb en los tejidos del hospedero, pero con ausencia de signos y síntomas clínicos. En estado de latencia, las micobacterias presentan adaptaciones metabólicas que le permiten sobrevivir y persistir dentro del hospedero con baja o nula replicación, por lo que se hace difícil su detección y eliminación por el sistema inmunológico. El principal problema con las infecciones latentes es que algunas evolucionan a tuberculosis activa, por lo que en algún momento de la vida las personas pueden comenzar a presentar signos y síntomas clínicos e infectar eventualmente a otras personas^{15,16}. A pesar de que Mtb puede infectar a cualquier persona, existen grupos de personas con mayor riesgo de infectarse y desarrollar TB, entre los que se encuentran individuos inmunosuprimidos, malnutridos, con bajo estado socioeconómico, prisioneros, alcohólicos, niños, indigentes y trabajadores de la salud en áreas endémicas con TB. La identificación específica y el tratamiento preciso de TBL son puntos cruciales para disminuir la incidencia de TB en el mundo.

En su intento por obtener una cura para la TB, Koch comenzó a trabajar en un extracto de bacilos tuberculosos en glicerina, que con el tiempo se le llamó tuberculina. La tuberculina despertó un enorme interés mundial y las personas viajaban desde diferentes regiones a Berlín para obtenerla. Desafortunadamente, pasó poco tiempo para que se dieran cuenta que la tuberculina no tenía un valor terapéutico, a pesar de ello fue el principio para que diversos investigadores como Pirquet, Calmette, Wolff-Eisner y Mantoux desarrollaran nuevos métodos diagnósticos cada vez más efectivos y seguros para diagnosticar la TB¹⁷.

En la década de los 30 del siglo XX, la bioquímica estadounidense Florence Seibert trabajó arduamente en la purificación del agente activo de la tuberculina a partir de extractos de micobacterias muertas. La tuberculina resultó ser una proteína que más tarde bautizó con el nombre de derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés). Actualmente, el PPD estandarizado se utiliza para la prueba

cutánea de la tuberculina, la cual consiste en inyectar en el antebrazo de las personas el PPD y esperar a ver el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad retardada que es indicativa de exposición previa al agente etiológico. Los resultados positivos pueden ser observados dentro de las primeras 48 y 72 horas¹⁸. Actualmente, dicha prueba constituye una herramienta muy valiosa para determinar si una persona ha estado en contacto con micobacterias que pueden provocar TB, aunque existen múltiples factores que pueden influir en los resultados y su interpretación. Por ejemplo, una persona vacunada con BCG puede resultar en un falso positivo, lo cual es relevante en un país como México donde la mayoría de las personas son vacunadas con BCG durante la infancia¹⁹.

Debido a las limitaciones del PPD, en la década de 1990 se desarrolló una prueba de sangre más específica para el diagnóstico de TB llamada ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA, por sus siglas en inglés). Esta prueba mide la reacción de las células del sistema inmune de una persona en presencia de antígenos (ESAT-6 y CFP-10) más específicos de bacterias que producen TB en humanos. La prueba consiste en obtener células de la sangre de las personas e incubarlas con los antígenos micobacterianos. La respuesta inmune adaptativa de los individuos infectados con Mtb se evidencia por la producción de IFN- γ en respuesta al estímulo antigénico, por lo que un resultado positivo consiste en altas concentraciones de IFN- γ o un elevado número de células productoras de IFN- γ en la muestra. Esta prueba no genera falsos positivos en personas previamente vacunadas con BCG (que no presentan ESAT-6 ni CFP-10), sin embargo, no puede discernir entre la TBL y la TB, ni puede predecir el riesgo de reactivación en individuos con TBL. Además, se pueden presentar resultados falsos positivos debido a la respuesta de memoria que perdura en individuos que han clarificado la infección.

A pesar de los enormes esfuerzos que se han hecho para el diagnóstico de TB, lo cierto es que aún no contamos con ninguna prueba que sea altamente sensible y específica. El diagnóstico aún se evalúa en la clínica mediante el análisis de signos y síntomas, radiografías, análisis por microscopía y otras pruebas de laboratorio. El cultivo de Mtb es el estándar de oro para diagnosticar la TB, aunque se requiere de mucho tiempo (una semana o más) para obtener los resultados¹⁷.

Hoy en día se están desarrollando pruebas de diagnóstico molecular las cuáles pretenden ser menos invasivas, más rápidas, más sensibles y específicas para el diagnóstico de

Mtb. Mediante análisis bioinformáticos se han identificado genes exclusivos de Mtb (como el gen TB18.5, Rv0164), el cuál ha sido utilizado exitosamente para detectar, mediante PCR, la presencia de DNA genómico específico del CMtb en muestras de esputo de pacientes con TB²⁰. Otras técnicas como la MCDA-LFB se están desarrollando para el diagnóstico molecular de Mtb, en esta técnica se combinan métodos de amplificación génica alternativos a la PCR como la amplificación de desplazamiento cruzado múltiple (MCDA, por sus siglas en inglés) y métodos de análisis simples de MCDA que emplean biosensores de flujo lateral (LFB, por sus siglas en inglés) basados en nanopartículas. Con esta técnica se detectan genes específicos de Mtb (IS6110 y mpb64) a partir de muestras de esputo de pacientes. Esta técnica es más sensible, específica y rápida que otras técnicas, y los resultados se obtienen en tan solo 70 minutos²¹. Las nuevas técnicas de secuenciación masiva también se están explorando como una herramienta alternativa para la identificación de DNA genómico de Mtb a partir de diferentes fuentes biológicas como sangre, esputo y orina²². Estas últimas, tienen la ventaja de poder identificar infecciones múltiples por diferentes especies del CMtb o la presencia de mutaciones asociadas a resistencia o virulencia, las cuáles pueden ser determinantes para la evolución y tratamiento de la enfermedad²³. En los siguientes años, se seguirán mejorando las técnicas de obtención y enriquecimiento de muestras, haciendo más específicas y sensibles las técnicas de análisis y detección molecular, así como optimizando los tratamientos farmacológicos. Es crucial tener diagnósticos más rápidos y precisos que incrementen la pertinencia y efecto de los tratamientos antituberculosos, aumentando así las condiciones de vida y la recuperación de los pacientes con TB.

La forma más segura, económica y eficiente para prevenir la TB es la vacunación. La vacuna Mycobacterium bovis BCG (Bacilo de Calmette y Guérin-BCG) ha sido usada por más de 100 años y ha salvado a millones de vidas desde su implementación. Se administra en muchos países del mundo para reducir el riesgo de muerte por TB y proteger a las personas, sobre todo niños, de las formas más severas de la enfermedad (miliar y meníngea). La vacuna consiste en la administración de una cepa viva atenuada de M. bovis, la cual inmuniza a las personas al estimular en ellas una respuesta inmune similar a la que se induce por la infección con Mtb. De tal manera que, si existiera una exposición posterior con Mtb, el cuerpo responde de manera más rápida y efectiva ante la infección. Desafortunadamente, a pesar de que la BCG es la vacuna más segura y eficaz contra

la TB, y la única autorizada hasta la fecha para su uso en humanos, es insuficiente, debido a que aún es controversial su efecto protector contra el desarrollo de TB en adultos y a que la respuesta inmune que induce no clarifica la infección. Por lo tanto, en la actualidad millones de personas siguen muriendo cada año víctimas de la enfermedad y un número aún mayor mantiene una infección subclínica o una infección latente a pesar de estar vacunado.

Para alcanzar la meta planteada por la WHO (WHO End TB strategy), de reducir para la próxima década la mortalidad por TB en un 95% y su transmisión en un 90%, es fundamental el desarrollo y la autorización de una nueva vacuna contra la TB²⁴. En las últimas décadas se han evaluado diversos candidatos a vacuna, tanto profilácticas como terapéuticas, las cuales incluyen diferentes formulaciones, como bacterias vivas atenuadas, bacterias inactivadas, subunidades antigénicas en combinación con nuevos adyuvantes, vacunas basadas en vectores virales que expresan antígenos inmunodominantes y vacunas de ácidos nucleicos (DNA o RNA)²⁵. Decenas de formulaciones se encuentran en fases preclínicas de investigación y menos de 20 se encuentran en fase clínica (Figura 2). En estos candidatos también se está evaluando el refuerzo de la vacunación neonatal con BCG. Ante el fracaso de muchas formulaciones cuya eficacia protectora es menor a la conferida por la BCG, se han realizado estudios clínicos para determinar la eficacia de la aplicación de un refuerzo de BCG en la adolescencia^{26,27}.

Únicamente la vacuna Vaccae™ ha concluido la Fase III de evaluación. Entre los candidatos se está evaluando el uso de micobacterias no tuberculosas y la revacunación con la vacuna M. bovis BCG.

Hace casi dos décadas Xue et al. (2004) demostraron el efecto protector de una vacuna de mRNA contra la TB en un modelo murino²⁸. Sin embargo, como en el caso de otros candidatos a vacuna en los que solo se incluye uno o algunos antígenos inmunogénicos de la micobacteria, la protección conferida fue menor a la inducida por la BCG. Uno de los candidatos vacunales que ha mostrado resultados más alentadores es la vacuna de subunidad M72/AS01E, desarrollada por la farmacéutica GlaxoSmithKline, ya que en un estudio clínico de fase IIb mostró un 50% de eficacia protectora (90% CI, 12 a 71) en adultos con TBL [29-31], un resultado que la OMS considera sin precedentes en el desarrollo de nuevas vacunas contra la TB. Actualmente, la autorización en decenas de países de vacunas de mRNA para su uso de emergencia contra la COVID-19 seguramente impulsará la evaluación y desarrollo de nuevos candidatos a vacuna de mRNA contra TB. Además, se obtendrá información invaluable sobre su seguridad a largo plazo. Las vacunas de mRNA presentan varias ventajas sobre otro tipo de vacunas, ya que en estas se pueden incluir un número variable de antígenos, son estables y, a diferencia de los candidatos a vacunas basados en sistemas de células completas, no incluyen antígenos que pueden interferir con el desarrollo de la respuesta inmune protectora.

Vacunas en Evaluación Clínica

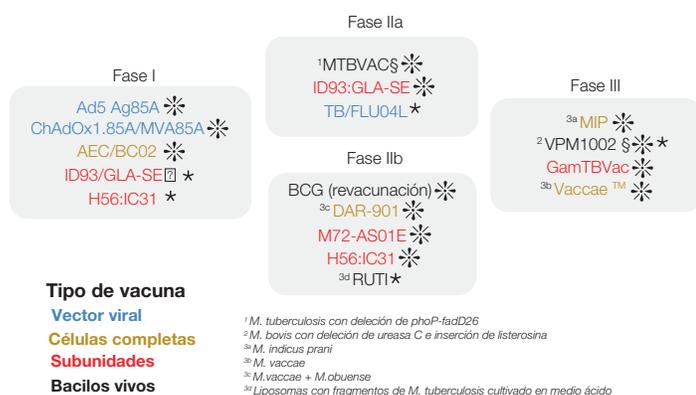


Figura 2. Candidatos a vacuna contra la TB. Diversas formulaciones de candidatos a vacuna contra la TB se encuentran en fases clínicas de evaluación, predominando las vacunas de subunidades. Dos formulaciones se están evaluando en infantes y neonatos (§), 13 en adolescentes y adultos (*), y cinco como vacunas terapéuticas (*).

TB y la COVID-19

El impacto de la pandemia por la COVID-19 sobre la incidencia y mortalidad por TB, y viceversa, aún no está claramente apreciado. La interacción entre ambas infecciones es común, dada la alta prevalencia de casos de TBL y la rápida diseminación de la infección por SARS-CoV-232. Ambos agentes biológicos atacan frecuentemente los pulmones y provocan cierta similitud en muchos de los síntomas. Dadas estas semejanzas, se esperaría que junto con la demanda de los servicios de salud por sospecha de COVID-19 moderado y grave se presente una mayor detección de casos de TB, particularmente en las regiones donde la enfermedad es endémica y se tiene un subregistro importante de casos. Sin embargo, muchos países con alta incidencia de TB han registrado una disminución en la detección de los casos, lo cual, de acuerdo a la OMS, repercutirá negativamente en el control y prevención de la enfermedad, y probablemente signifique un retroceso al punto en el que se encontraba en

el 2015. A partir de los casos reportados de coinfección por SARS-CoV-2 y Mtb (cerca del 1% de los casos graves), no es claro si la COVID-19 representa un riesgo adicional para la morbilidad y mortalidad global de la TB, aunque si hay un mayor riesgo de muerte y desarrollo de COVID-19 grave en sujetos con TB activa³³.

El uso de corticoesteroides, en pacientes con TB que requieren hospitalización, debilita el sistema inmune por su efecto antiinflamatorio que, sumado al debilitamiento causado por la COVID-19, puede generar un ambiente propicio para el desarrollo de infecciones secundarias (hasta un 19% de casos de coinfecciones y 24% de superinfecciones), o bien, podría favorecer la reactivación de infecciones quiescentes como la TBL, aunque se requieren de más estudios a largo plazo para poder determinar el impacto real^{34,35}. Aunque la administración de dexametasona mejora la supervivencia en pacientes con TB meningéa, no muestra ningún efecto en casos de TB pulmonar. La administración de dosis altas de corticosteroides para el tratamiento de enfermedades respiratorias ha sido relacionada con una mayor reactivación de TB, así mismo, su uso sistémico (oral o inhalado) en pacientes asmáticos está asociado a una mayor incidencia de casos con TB^{36,37}. Algunos estudios han encontrado una relación entre la administración de corticosteroides y el desarrollo de la TB, aunque su efecto parece ser limitado y considerado a nivel individual, particularmente en aquellos pacientes cuyas comorbilidades impliquen un mayor riesgo de reactivación. Recientemente un estudio *in vitro* demostró que la TB pulmonar repercute negativamente en la producción de IFN- γ contra SARS-CoV-2, pero no se ve afectada la respuesta inmune contra antígenos de la micobacteria. Se ha propuesto que, en países con alta carga de TB, la TBL y el uso de la vacuna BCG pueden estar relacionadas con las diferencias observadas en la tasa de mortalidad en diferentes países, particularmente en la región asiática en la que la tasa de mortalidad por COVID-19 es marcadamente menor a la observada en países occidentales³⁸. Para explicar este fenómeno se hipotetizó que la memoria inmunológica innata (inmunidad entrenada) conferida por la vacunación y su estimulación constante por la infección latente podrían estar implicadas en una menor incidencia y mortalidad por la COVID-19. Aunque los análisis muestran que la relación entre la historia de vacunación con BCG y una menor incidencia de la COVID-19 parece ser solo una asociación espuria, sugiriéndose que esta puede ser el resultado de la memoria inmunológica innata presente en los casos de TBL en los que el sistema inmune puede estar siendo estimulado por décadas³⁹.

La pandemia por SARS-CoV-2 ha incrementado indirectamente la vulnerabilidad global a la TB, por el aumento en la pobreza, desnutrición y disminución al acceso a los servicios de salud. A esto se suma el efecto por daño pulmonar y las secuelas post COVID-19 en el sistema inmune, lo que puede favorecer de forma importante la progresión de la enfermedad en países con alta carga de TB. El daño vascular y las alteraciones en la respuesta inmune por infección por SARS-CoV-2 pueden ser un factor determinante en la progresión y reactivación de la TB. En casos graves se ha demostrado que la secreción de las citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8 y TNF- α) e interferones es significativamente mayor y está asociada al desenlace negativo de la infección^{40,41}. Aunque la respuesta a la infección es muy heterogénea, la hiperactivación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ también se ha relacionado con poblaciones de memoria exhaustas^{42,43}. La desregulación de citocinas en pacientes con enfermedad grave por infección con SARS-CoV-2 promueve una respuesta inflamatoria crónica, donde el TGF- β y la IL-21 estimulan el cambio de clase en las células plasmáticas, inhiben la expresión de moléculas MHC-II en las células presentadoras de antígeno, e inducen senescencia de las células epiteliales pulmonares, probablemente mediante una vía dependiente de IL-6⁴⁴.

La comparación de la respuesta inmune en casos leves, moderados y severos por la COVID-19 ha mostrado algunos factores determinantes en la inmunopatología de la enfermedad, como la desregulación de poblaciones celulares y el surgimiento de linfocitos T memoria CD4+ y CD8+ de fenotipo exhausto que expresan PD1, TIM3 y CD57, neutrófilos y monocitos inmaduros con un fenotipo anti inflamatorio, y un ambiente que favorece la presencia de células mieloides que participan en la destrucción del tejido y la secuelas de la enfermedad al promover una respuesta pro-inflamatoria que conduce al reclutamiento de más células inmunes a los pulmones y la acumulación de citocinas en circulación^{43,45}. En pacientes con comorbilidades que implican un estado inflamatorio crónico, así como en personas de edad avanzada, se presenta una activación descontrolada del inflamósoma en las células y la consecuente muerte de las mismas por piroptosis, que a su vez contribuye a una mayor respuesta inflamatoria^{46,47}.

Otras de las alteraciones observadas en pacientes con enfermedad moderada y grave por la COVID-19 es la presencia de una mayor cantidad de células supresoras, como los neutrófilos con actividad supresora, monocitos que expresan correceptores inhibitorios como PD-L1, células dendríticas

con menor expresión de moléculas coestimuladoras, células NK disminuidas que expresan marcadores de agotamiento (expresión del receptor heterodimérico D94-NKG2A y menor expresión de CD107a, IFN- γ , IL-2 y granzima B) [48], así como una mayor presencia de células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs) [49]. También se ha observado una mayor presencia de linfocitos T reguladores activados en casos de COVID severo⁵⁰. Células cuya actividad supresora sin lugar a dudas pueden afectar la respuesta inmune protectora que mantiene asintomáticos los casos de TBL.

La interrupción en la atención y diagnóstico de la TB en los dos años pasados debido a la pandemia por COVID-19, aunado a las secuelas inmunológicas en los pacientes post-COVID, así como a un crecimiento global de la malnutrición (por el incremento en el desempleo y/o la pérdida de ingresos) derivados de la pandemia, posiblemente repercutirán de forma en un incremento de los casos de TB en el mundo en los próximos años²⁴. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas estrategias de prevención, diagnóstico, atención y tratamiento de la TB deben ser temas prioritarios de salud pública mundial.

Referencias bibliográficas

- Gagneux, S., Ecology and evolution of Mycobacterium tuberculosis. *Nat Rev Microbiol*, 2018. 16(4): p. 202-213. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29456241>
- Kapur, V., T.S. Whittam, and J.M. Musser, Is Mycobacterium tuberculosis 15,000 years old? *J Infect Dis*, 1994. 170(5): p. 1348-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7963745>
- Cambau, E. and M. Drancourt, Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. *Clin Microbiol Infect*, 2014. 20(3): p. 196-201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450600>
- Buzic, I. and V. Giuffra, The paleopathological evidence on the origins of human tuberculosis: a review. *J Prev Med Hyg*, 2020. 61(1 Suppl 1): p. E3-E8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32529097>
- Herzog, H., History of tuberculosis. *Respiration*, 1998. 65(1): p. 5-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9523361>
- Daniel, T.M., Jean-Antoine Villemin and the infectious nature of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015. 19(3): p. 267-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686130>
- [Die Aetiologie der Tuberculose. Facsimile of the original contribution by Robert Koch in "Berliner Klinische Wochenschrift" 10 April 1882]. *Fortschr Med*, 1982. 100(12): p. 539. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6804345>
- Rodriguez-Takeuchi, S.Y., M.E. Renjifo, and F.J. Medina, Extrapulmonary Tuberculosis: Pathophysiology and Imaging Findings. *Radiographics*, 2019. 39(7): p. 2023-2037. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31697616>
- Sharma, S.K., A. Mohan, and M. Kohli, Extrapulmonary tuberculosis. *Expert Rev Respir Med*, 2021. 15(7): p. 931-948. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33966561>
- Cronan, M.R., In the Thick of It: Formation of the Tuberculous Granuloma and Its Effects on Host and Therapeutic Responses. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 820134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35320930>
- Ruggiero, S.M., M.R. Pilvankar, and A.N. Ford Versypt, Mathematical Modeling of Tuberculosis Granuloma Activation. *Processes (Basel)*, 2017. 5(4). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34993126>
- Moule, M.G. and J.D. Cirillo, Mycobacterium tuberculosis Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020. 10: p. 65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32161724>
- Queval, C.J., et al., Mycobacterium tuberculosis Controls Phagosomal Acidification by Targeting CISH-Mediated Signaling. *Cell Rep*, 2017. 20(13): p. 3188-3198. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28954234>
- Jamwal, S.V., et al., Mycobacterial escape from macrophage phagosomes to the cytoplasm represents an alternate adaptation mechanism. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 23089. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980157>
- Barrios-Payan, J.A., et al., [Biological, clinical and epidemiological aspects of latent tuberculosis]. *Salud Publica Mex*, 2010. 52(1): p. 70-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464256>
- Hernandez-Pando, R., et al., Persistence of DNA from Mycobacterium tuberculosis in superficially normal lung tissue during latent infection. *Lancet*, 2000. 356(9248): p. 2133-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11191539>

17. Kestler, B. and S.K. Tyler, Latent tuberculosis testing through the ages: the search for a sleeping killer. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022. 322(3): p. L412-L419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35170334>
18. Harding, E., Florence Seibert. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017. 5(4): p. 255-256
19. Ezeonu, C.T., et al., Tuberculin skin tests following Bacille Calmette Guerin vaccination in Africa: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Pan Afr Med J*, 2022. 41: p. 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35291362>
20. Luo, J., et al., Detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical sputum by a unique gene in MTB strains called Conserved protein TB18.5 (TB18.5). *J Clin Lab Anal*, 2021. 35(11): p. e24033. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34590353>
21. Huang, J., et al., Two target genes based multiple cross displacement amplification combined with a lateral flow biosensor for the detection of Mycobacterium tuberculosis complex. *BMC Microbiol*, 2021. 21(1): p. 267. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34607556>
22. Oreskovic, A., et al., Characterizing the molecular composition and diagnostic potential of Mycobacterium tuberculosis urinary cell-free DNA using next-generation sequencing. *Int J Infect Dis*, 2021. 112: p. 330-337. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34562627>
23. Lozano, N., et al., Detection of Minority Variants and Mixed Infections in Mycobacterium tuberculosis by Direct Whole-Genome Sequencing on Noncultured Specimens Using a Specific-DNA Capture Strategy. *mSphere*, 2021. 6(6): p. e0074421. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34908457>
24. Global Tuberculosis Report W.H. Organization, Editor. 2020: Geneva, Switzerland. p. 232.
25. Scriba, T.J., M.G. Netea, and A.M. Ginsberg, Key recent advances in TB vaccine development and understanding of protective immune responses against Mycobacterium tuberculosis. *Semin Immunol*, 2020. 50: p. 101431. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33279383>
26. Bannister, S., et al., The safety of BCG revaccination: A systematic review. *Vaccine*, 2021. 39(20): p. 2736-2745. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33810902>
27. Nemes, E., et al., Prevention of M. tuberculosis Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination. *N Engl J Med*, 2018. 379(2): p. 138-149. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29996082>
28. Xue, T., et al., RNA encoding the MPT83 antigen induces protective immune responses against Mycobacterium tuberculosis infection. *Infect Immun*, 2004. 72(11): p. 6324-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15501761>
29. Ji, Z., et al., Immunogenicity and Safety of the M72/AS01E Candidate Vaccine Against Tuberculosis: A Meta-Analysis. *Front Immunol*, 2019. 10: p. 2089. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31552037>
30. Ottenhoff, T.H.M., A Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2020. 382(16): p. 1576-1577. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32294368>
31. Tait, D.R., et al., Final Analysis of a Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2019. 381(25): p. 2429-2439. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31661198>
32. Hogan, A.B., et al., Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*, 2020. 8(9): p. e1132-e1141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32673577>
33. Aggarwal, A.N., et al., Active pulmonary tuberculosis and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2021. 16(10): p. e0259006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34673822>
34. Musuuza, J.S., et al., Prevalence and outcomes of coinfection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2021. 16(5): p. e0251170. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33956882>
35. Visca, D., et al., Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*, 2021. 27(2): p. 151-165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33547029>
36. Brassard, P., et al., Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J*

- Respir Crit Care Med, 2011. 183(5): p. 675-8.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20889902>
37. Critchley, J.A., et al., Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2013. 13(3): p. 223-37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369413>
38. Madan, M., et al., TB infection and BCG vaccination: are we protected from COVID-19? *Public Health*, 2020. 185: p. 91-92.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32590235>
39. Arts, R.J.W., et al., BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe*, 2018. 23(1): p. 89-100 e5.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29324233>
40. Giamarellos-Bourboulis, E.J., et al., Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*, 2020. 27(6): p. 992-1000 e3.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320677>
41. Mehta, P., et al., COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020. 395(10229): p. 1033-1034.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32192578>
42. Zheng, M., et al., Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*, 2020. 17(5): p. 533-535.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203188>
43. Diao, B., et al., Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*, 2020. 11: p. 827.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32425950>
44. Ferreira-Gomes, M., et al., SARS-CoV-2 in severe COVID-19 induces a TGF-beta-dominated chronic immune response that does not target itself. *Nat Commun*, 2021. 12(1): p. 1961.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33785765>
45. De Biasi, S., et al., Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat Commun*, 2020. 11(1): p. 3434. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32632085>
46. Lara, P.C., D. Macias-Verde, and J. Burgos-Burgos, Age-induced NLRP3 Inflammasome Over-activation Increases Lethality of SARS-CoV-2 Pneumonia in Elderly Patients. *Aging Dis*, 2020. 11(4): p. 756-762.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32765942>
47. Akbar, A.N. and D.W. Gilroy, Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science*, 2020. 369(6501): p. 256-257. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32675364>
48. van Eeden, C., et al., Natural Killer Cell Dysfunction and Its Role in COVID-19. *Int J Mol Sci*, 2020. 21(17).<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32883007>
49. Schulte-Schrepping, J., et al., Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell*, 2020. 182(6): p. 1419-1440 e23.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32810438>
50. Galvan-Pena, S., et al., Profound Treg perturbations correlate with COVID-19 severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021. 118(37).<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34433692>

Las arbovirosis como detonadoras de Lupus Eritematoso Sistémico

Jesús Reyna-Figueroa¹, Valeria Mejía-Martínez¹, Francisco Javier Fernández-Clamont^{1,2}

1) Instituto de Salud de Estado de México.

2) Secretaría de Salud del Estado de México.

RESUMEN

Actualmente, resulta relevante a nivel clínico y epidemiológico el vínculo entre algunas infecciones virales y la autoinmunidad, induciendo la exacerbación patologías como el lupus eritematoso sistémico en personas con predisposición genética; sin embargo, aún no queda clara la relación y los mecanismos a través de los que se dan las interacciones virus-huésped y el impacto de ciertos virus en el desarrollo de la enfermedad autoinmune, aún no se han dilucidado del todo. Aunado a la clásica respuesta inmune desencadenada por virus y el mimetismo molecular, ha existido una asociación del papel de la activación directa de la respuesta innata por los ácidos nucleicos virales y la modulación epigenética de la respuesta inmune; los resultados más recientes muestran que la autoinmunidad inducida por virus puede activarse mediante varios mecanismos, por lo que, es necesaria una mayor comprensión de dichos mecanismos moleculares relacionados con la autoinmunidad inducida por virus.

ABSTRACT

Currently, the link between some viral infections and autoimmunity is relevant at the clinical and epidemiological level, inducing the exacerbation of pathologies such as systemic lupus erythematosus in people with a genetic predisposition; however, the relationship and mechanisms through which virus-host interactions occur and the impact of certain viruses on the development of autoimmune disease are not yet fully elucidated. In addition to the classical immune response triggered by viruses and molecular mimicry, there has been an association of the role of direct activation of the innate response by viral nucleic acids and epigenetic modulation of the immune response; The most recent results show that virus-induced autoimmunity can be activated by several mechanisms, therefore, a better understanding of these molecular mechanisms related in virus-induced autoimmunity is necessary.



Jesús Reyna Figueroa.

Instituto de Salud de Estado de México, Avenida Independencia oriente 1009, col. Reforma y Ferrocarriles Nacionales. C. P. 50070, Toluca, Méx.

Correo electrónico: jesusreynaf@gmail.com

Citar como: Fernández Clamont FJ, Mejía MV, Reyna FJ. Las arbovirosis como detonadoras de Lupus Eritematoso Sistémico. Invest Clin Mexiq; 2023; 2 (5) : 44-46

Introducción

Tres infecciones transmitidas por el artrópodo *Aedes aegypti*: dengue, zika y chikungunya (CHICKV), han sido consideradas como problemas de salud pública mundial, y su interacción con enfermedades de origen inmunológico han sido motivo de estudio en los últimos años, su relación con otras patologías es compleja y multidireccional, ya que estos patógenos capaces de gatillar la patogénesis de enfermedades autoinmunes por varios mecanismos, como el mimetismo molecular, la difusión del epítipo o por la estimulación policlonal por superantígenos entre otros, como sucede con el lupus eritematoso sistémico (LES); enfermedad autoinmune multisistémica de etiología multifactorial¹; algunas publicaciones han sugerido la posibilidad de que enfermedades producidas por Alpha virus; particularmente dengue, pueden gatillar o agravar la aparición de LES^{2,3}, con la limitante de que faltan estudios estructurados que establezcan si existe una asociación real entre ambas enfermedades.

Relación entre las infecciones virales y el desarrollo de enfermedades autoinmunes

Por otro lado, como parte del cuadro clínico de chikungunya se describen dolor articular y muscular, que pueden ser incapacitantes y como complicaciones se han reportado alteraciones reumáticas, músculo esqueléticas y poliartritis destructiva^{4,5}, algunos de los cuales se consideran parte del cuadro clínico de LES, lo que hace pensar que ambos comparten mecanismos de la inflamación; lo que favorece que la infección produzca LES o la agrave⁴⁻⁶.

Para algunos Arbovirus como Dengue, existen reportes como el de Fontes y colaboradores, donde se notifica un caso de una paciente femenina de 25 años, que desarrolló características clínicas compatibles con una enfermedad autoinmune, las cuales revirtieron una vez que mejoró la infección⁷; situación que también es reportada por Morel y colaboradores en tres casos de niños con dengue que desarrollaron un cuadro clínico similar: los tres con mejoría clínica una vez que pasó la etapa aguda de la infección⁸.

El primer reporte propone que la severidad de la infección se correlaciona con la cantidad de células infectadas, representada por títulos virales elevados en la fase aguda, o por altas concentraciones de ARN viral y proteína no-estructural de dengue (NS1); lo que teóricamente apoya el conocimiento de la existencia de mediadores inmunes

circulantes durante el inicio de la enfermedad^{3,7}; para que pueda sustentarse la asociación entre la viremia prolongada y la presentación de sintomatología compatible con lupus, como eritema facial y las artralgias. La viremia por dengue puede gatillar LES por formación de complejos inmunes en pacientes con predisposición para desarrollar enfermedades autoinmunes^{1,2}.

Para el CHIKV, existen reportes previos, donde se establece que el virus fue el disparador del síndrome de hiperferritinemia, en una mujer y un hombre de 21 y 32 años respectivamente, que desarrollaron enfermedad de Still posterior a la coinfección de dengue y CHIKV. La explicación inmunológica propuesta, para establecer la relación entre CHIKV y LES, se basa en la elevación de interleucina 18 (IL18), interleucina 2 (IL-2), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e interferón gamma (MIG) en niños con infección aguda por CHIKV y en la disminución de estos al presentarse viremia prolongada y en la similitud observada en pacientes con LES, donde IL-18 estimula la producción de interferón gama e incrementa el efecto de IL-12; niveles altos de estas citocinas han sido detectados en fluidos biológicos y tejidos de modelos animales e individuos con enfermedades inmunológicas graves. IL-18 actualmente es reconocida por jugar un papel importante en LES, en el inicio de los eventos patogénicos y como efector de daño orgánico en las fases tardías. IL-18, citocina que en LES se asocia a una deficiencia adquirida, jugando un papel importante en el control de autoinmunidad, actúa como factor de crecimiento de linfocitos T y activa la proliferación de linfocitos B. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) por su parte, promueve la maduración de células precursoras localizadas en la médula ósea a neutrófilos; en LES, este factor se encuentra disminuido e incluso se ha propuesto como tratamiento de la neutropenia que se presenta en el paciente con LES que está infectado, debido a su efecto inmunomodulador. Finalmente, MIG, es producida con mayor medida por los monocitos en pacientes con LES, lo cual supone juega un papel importante en las alteraciones inmunológicas de la enfermedad⁵.

La probabilidad de viremia prolongada y el comportamiento inmunológico arriba descrito es factible, si se toman en cuenta estudios como el de Petitdemange y colaboradores, donde se establece que la respuesta de células NK en pacientes infectados con dengue (DENV-2+) y con CHIKV es diferente, considerándose que para el primero la activación y expansión de las células NK es transitoria y sus niveles

después de un mes del inicio de la enfermedad regresaron a la normalidad; mientras que los pacientes infectados con CHIKV se presentan cargas virales más elevadas durante la fase aguda y además persiste la cantidad de células NK de manera prolongada. La etapa aguda de la infección con CHIKV puede favorecer la presentación de LES, debido a que perpetua el ambiente inflamatorio, como se puede observar cuando estos desarrollan artralgia crónica⁵.

Estudios de la infección en ratones y en biopsias de humanos infectados con CHICKV, han demostrado la presencia del virus en el músculo esquelético, en inserciones de las vainas tendinosas de los músculos, en el tejido conjuntivo localizado debajo de la pared sinovial de las articulaciones y en la dermis profunda, siendo la célula diana principal el fibroblasto, lo cual puede inducir alteraciones inflamatorias similares a las de LES⁸.

La posibilidad de que el CHIKV, al igual que dengue, pueda gatillar o alterar el curso clínico de LES durante la persistencia de la viremia, puede ser difícil de explicar en los casos nuevos de LES, por la similitud en algunas de sus características clínicas^{2,4}. Aun así, la presentación concomitante o simultánea de ambas enfermedades, es algo poco referido en los casos reportados.

Referencias bibliográficas

1. Berkun Y, G. Zandman-Goddard, O. Barzilai, M. Boaz, Y. Sherer, B. Larida, et al. Infectious antibodies in systemic lupus erythematosus patients. *Sage Journals*. Octubre 2009; Vol.18, 1129-1135) Disponible en: <https://journals.sagepub.com/home/lup>
DOI: 10.1177/0961203309345729

2. Talib SH, Bhattu S, Bhattu R, Deshpande S, Dhiphale D. Dengue fever triggering systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: A case report. *International Medical Case Reports Journal*. 2013;6:71-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3818025/>
DOI: 10.2147/IMCRJ.S50708

3. Wiwanitkit V. Weak binding affinity of immunoglobulin G, an explanation for the immune mimicking theory in pathophysiologic findings in the recovery phase of Dengue. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2005;1(3):239-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17292087/>
DOI: 10.1016/j.nano.2005.06.002

4. Foissac M, Javelle E, Ray S, Guérin B, Simon F. Post-Chikungunya rheumatoid arthritis, Saint Martin. *Emerg Infect Dis*. 2015 Mar;21(3):530-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344282/>
DOI: 10.3201/eid2103.141397. PMID: 25695499; PMCID: PMC4344282.

5. Betancur J-F, Navarro E-P, Echeverry A, Moncada PA, Cañas CA, Tobón GJ. Hyperferritinemic syndrome: Still's disease and catastrophic antiphospholipid syndrome triggered by fulminant chikungunya infection: A case report of two patients. *Clinical Rheumatology*. 2015;34(11):1989-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233722/>
DOI: 10.1007/s10067-015-3040-9

6. Morel Z, Ramírez A. Autoimmune response in children with dengue. case reports. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2014;10(4):257-9. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/en-pdf-S2173574314000586> DOI: 10.1016/j.reumae.2014.03.008

7. Jardim DL, Tsukumo DM, Angerami RN, Carvalho Filho MA, Saad MJ. Autoimmune features caused by Dengue fever: A case report. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2012;16(1):92-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22358365/>
DOI: 10.1590/s1413-86702012000100018

8. Bishop CR, Caten FT, Nakaya HI and Suhrbier A (2022) Chikungunya patient transcriptional signatures faithfully recapitulated in a C57BL/6J mouse model. *Front. Immunol*. 13:1092370.
DOI: 10.3389/fimmu.2022.1092370

Instrucciones para autores

Investigación Clínica Mexiquense

La revista *Investigación Clínica Mexiquense* es una revista digital con periodo de publicación trimestral dirigida a profesionales de la salud interesados en contribuir o mejorar su ejercicio profesional. Publica artículos en los siguientes formatos: original, caso clínico cerrado y abierto, editorial, revisión narrativa, revisión sistemática, metaanálisis y artículos especiales. Todos ellos evaluados mediante revisión por pares.

Contacto para envío de propuestas

Todas las propuestas para publicación deberán enviarse al correo: <http://revistaisem.edomex.gob.mx>

Política editorial

La revista *Investigación Clínica Mexiquense* suscribe la política editorial recomendada por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) en su texto "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals", disponible en: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>

Además, manifiesta que, dentro de sus políticas, se implementa la detección de plagio mediante el uso del software Plagium disponible en <https://www.plagium.com/>

Los autores además deberán garantizar mediante su firma la originalidad y manejo ético del contenido.

El reuso de la información que contiene la revista, de manera parcial o total; solo es permitida con la autorización del Comité Editorial; siempre y cuando se demuestre su uso meramente científico y sin lucro alguno. Los derechos a pesar de la autorización continuarán siendo de la revista *Investigación Clínica Mexiquense*.

Preparación del manuscrito

Todas las páginas del manuscrito, incluyendo las que contienen las referencias, las tablas y los pies de figura, deberán presentarse a doble espacio interlineado (2), utilizando la tipografía Arial de 12 puntos y con márgenes laterales de 2,5 centímetros en Word. Todas las páginas deberán estar numeradas de forma consecutiva.

La página inicial debe incluir:

1. El título en extenso no mayor a 150 caracteres.

2. Un título corto no mayor a cinco palabras.

3. Nombre de los autores bajo el siguiente ejemplo: Juan Solares-Martínez, Rocío Estrada-López.

4. Categoría y lugar de adscripción.

5. Nombre del autor correspondiente, institución, dirección, teléfono y correo electrónico de contacto.

6. Conflictos de intereses: los autores deben indicar cualquier relación financiera que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado. Incluso si los autores consideran que no los hay, deberán indicarlo.

7. Agradecimientos: cuando se considere necesario, se citará a las personas, instituciones y/o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo.

8. Tipo de manuscrito: original, caso clínico cerrado y abierto, editorial, revisión narrativa, revisión sistemática, metaanálisis y artículos especiales.

Artículos originales

La extensión máxima recomendada del texto es de 3.000 palabras (incluyendo resumen, abstract y bibliografía). Se admitirán hasta 3 figuras y 3 tablas.

El manuscrito deberá estar organizado de la siguiente forma:

1. Resumen en español e inglés con extensión máxima de 300 palabras y con los siguientes apartados: introducción, objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones. Al final de este, deberá agregar de 3 a 6 palabras clave que se sugiere estén incluidas en el catálogo MESH disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>

2. Introducción.

3. Material y métodos: que debe mencionar el apego al cumplimiento ético, y de ser posible el número de registro y autorización por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación de su institución u otro organismo reconocido a nivel nacional o internacional.

4. Resultados.

5. Discusión.

Instrucciones para autores

6. Conclusiones.

7. Citas y referencias: agregados por orden de aparición durante el texto y en formato Vancouver con superíndice y sin paréntesis.

Caso clínico cerrado

Sección destinada a la descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación, que supongan una aportación importante al conocimiento de la fisiopatología o de otros aspectos del proceso.

La extensión máxima recomendada del texto es de 1.000 palabras (incluyendo resumen, abstract y bibliografía). Se admitirán hasta 2 figuras y/o tablas por caso y hasta 10 referencias.

El manuscrito deberá estar organizado de la siguiente forma:

1. Resumen en español e inglés, no estructurados; con extensión máxima de 100 palabras.
2. Introducción.
3. Descripción del o los casos clínicos, lo más completo posible, con orden cronológico y de forma individual; si es que es más de un caso.
4. Discusión.
5. Conclusiones.

Cartas al editor

En esta sección se incluirán aquellas cartas que hagan referencia a trabajos publicados el último mes y que aporten opiniones, observaciones o experiencias que, por sus características, puedan ser resumidas en un texto breve. La extensión máxima será de 500 palabras, no se admitirán figuras ni tablas y como máximo cinco referencias bibliográficas.

El número de autores no debe exceder de dos.

La carta se encabezará con la siguiente entrada: "Señor editor" y el formato de presentación es en prosa libre.

Otras secciones

La revista incluye otras secciones como revisiones, metaanálisis y artículos especiales. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas secciones deberán seguir las siguientes condiciones: Extensión no mayor a 5000 palabras (sin considerar resumen y referencias), un resumen/abstract no estructurados con un máximo de 300 palabras. Se recomiendan subapartados para facilitar la lectura.

Referencias bibliográficas

Se presentarán según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración consecutiva. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en superíndice y sin paréntesis; en formato Vancouver. En caso de que las referencias cuenten con DOI (Digital Object Identifier), favor de agregarlo.

Figuras y tablas

Deberán presentarse en un documento independiente al manuscrito. Se sugiere que el envío de tablas sea en formato Word y PowerPoint. No se recibirán en formatos de imagen, (jpg, tiff, etcétera).

Se sugiere que el envío de figuras sea en formato: PDF de buena resolución o TIFF.

La numeración de tablas y figuras será independiente y con números arábigos.

Cada figura y tabla deberá tener un título. En caso necesario, las tablas deberán incluir como pie de figura la explicación de las abreviaturas empleadas.

Fotografías: No serán válidas imágenes de internet.

•Enviar sus fotografías referentes cuidando la composición e identidad de las personas y evitando logotipos institucionales. Especificar lugar, fecha y título de la fotografía. Se deben mandar en archivo ZIP, adjuntas en los trabajos enviadas en formato (jpg a 300ppp, o PDF en buena resolución).

Derechos de autor

Todos los originales aceptados quedan como propiedad permanente de la revista, y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin su permiso. En el supuesto de publicación de su trabajo, el autor correspondiente deberá firmar la carta de cesión de derechos (una vez que este sea aceptado), todas las opiniones manifestadas en los artículos son de los autores y no de la revista Investigación Clínica Mexiquense, ni del Instituto de Salud del Estado de México.



GOBIERNO DEL
ESTADO DE MÉXICO

ISEM

EDOMÉX
DECISIONES FIRMES, RESULTADOS FUERTES.