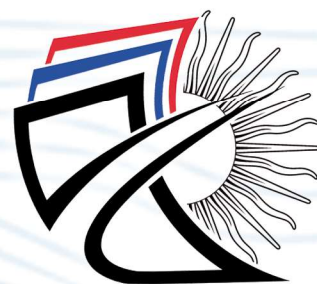


Infectología Clínica

Editores:

Jacinto Eugenio Pérez Ramírez
Marco Alfonso Díaz Piedrahita
Juan Carlos Santillán Lima



PUERTO MADERO
EDITORIAL



Universidad
Católica de Cuenca

AS  CEM
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

1ra Edición
2023



puertomaderoeditorial.com.ar



La Plata - Argentina

INFECTOLOGÍA CLÍNICA

Editores: Jacinto Eugenio Pérez Ramírez, Marco Alfonso Díaz Piedrahita
Juan Carlos Santillán Lima
ISBN: 978-987-82912-6-0



INFECTOLOGÍA CLÍNICA

Editores:

Jacinto Eugenio Pérez Ramírez
Marco Alfonso Díaz Piedrahita
Juan Carlos Santillán Lima



Infectología Clínica / Juan Manuel González Cárdenas ... [et al.] ; editado por Jacinto Eugenio Pérez Ramírez ; Marco Alfonso Díaz Piedrahita ; Juan Carlos Santillán Lima. - 1a ed revisada. - La Plata : Puerto Madero Editorial Académica, 2023.
Libro digital, PDF/A

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-82912-6-0

1. Medicina. I. González Cárdenas, Juan Manuel. II. Pérez Ramírez, Jacinto Eugenio, ed. III. Díaz Piedrahita, Marco Alfonso, ed. IV. Santillán Lima, Juan Carlos, ed.

CDD 616.904



Licencia Creative Commons:

Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.



Primera Edición, Abril 2023

INFECTOLOGÍA CLÍNICA
ISBN: 978-987-82912-6-0
DOI: 10.55204/pmea.35

Editado por:

Sello editorial: ©Puerto Madero Editorial Académica
Nº de Alta: 933832

Editorial: © Puerto Madero Editorial Académica

CUIL: 20630333971

Calle 45 N491 entre 4 y 5

Dirección de Publicaciones Científicas Puerto Madero Editorial
Académica

La Plata, Buenos Aires, Argentina

Teléfono: +54 9 221 314 5902

+54 9 221 531 5142

Código Postal: AR1900

Este libro se sometió a arbitraje bajo el sistema de doble ciego (peer review)

Corrección y diseño:

Puerto Madero Editorial Académica

Diseñador Gráfico: José Luis Santillán Lima

Diseño, Montaje y Producción Editorial:

Puerto Madero Editorial Académica

Diseñador Gráfico: Santillán Lima, José Luis

Director del equipo editorial: Santillán Lima, Juan Carlos

Editor:

Jacinto Eugenio Pérez Ramírez,

Marco Alfonso Díaz Piedrahita

Santillán Lima Juan Carlos

Hecho en Argentina
Made in Argentina

AUTORES:

CAPÍTULO I: FACTORES DE RIESGO Y MICROORGANISMOS AISLADOS EN LA SEPSIS NEONATAL

Juan Manuel González Cárdenas 0000-0003-0675-1473 

jgonzalezc@est.ucacue.edu.ec

Dayana Estefanía Sacta Rivera 0000-0002-3897-1094 

desactar27@est.ucacue.edu.ec

Jonnathan David Buri Sarmiento 0000-0002-2144-9881 

jonnathan.buri.38@est.ucacue.edu.ec

John Miguel Rodríguez Álvarez 0000-0002-2661-2035 

john.rodriguez.14@est.ucacue.edu.ec

CAPÍTULO II: FAGOTERAPIA Y NANOFARMACOLOGIA

Gabriela Abigail Campoverde Sigüenza 0000-0001-9889-4302 

gacampoverdes14@est.ucacue.edu.ec

Giuliana Gabriela Flores Izquierdo 0009-0007-5202-4441 

giuliana.flores@est.ucacue.edu.ec

Ana Martina Pizarro Ulloa 0000-0003-2771-1139 

ana.pizarro@est.ucacue.edu.ec

Mishell Estefanía Vintimilla Quevedo 0000-0001-6536-6802 

mishell.vintimilla@est.ucacue.edu.ec

CAPÍTULO III: INFECCION NOSOCOMIAL

Jacinto Eugenio Pérez Ramírez 0000-0002-3685-1590 

jacinto.perz@est.ucacue.edu.ec

Camila Estefanía Abad Espinoza 0000-0002-6104-5355 

camila.espinoza@est.ucacue.edu.ec

Marco Antonio Parra Cuenca 0000-0002-5017-5250 

marco.parra@est.ucacue.edu.ec

Doménica Monserrathe Matute Ortiz 0000-0003-0046-5978 

domenica.matute@est.ucacue.edu.ec

CAPÍTULO IV: MANEJO DE SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO EN PEDIATRÍA

María José Quevedo Crespo 0000-0001-8431-1946 

mquevedo@ucacue.edu.ec

María José Jiménez Puente 0000-0002-6247-3730 

mariajosejp2001@gmail.com

Sofía Micaela Vargas Flores 0000-0002-9554-446X 

sofimavargas@gmail.com

Emily Estefanía Torres Sanango 0009-0002-0154-9567 

emilyt305@hotmail.com

CAPÍTULO V: UN ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO DE PIE DIABÉTICO

Jorge Eduardo Ávila Narváez 0000-0002-2829-0607 

jorge.avila@ucacue.edu.ec

Esteban Andrés Morocho Pulla 0000-0002-5132-772 

esteban.morocho@ucacue.edu.ec

María Emilia García Ortega 0000-0001-9692-9479 

maria.garcia@ucacue.edu.ec

Cinthy del Rocío Idrovo Idrovo 0009-0002-7878-8021 

cinthya.idrovo@ucacue.edu.ec

CAPÍTULO VI: RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Kerly Monserrath Pinos Larrea 0000-0003-3085-937X 

kerly.pinos@est.ucacue.edu.ec

Doménica Dayanara Zhagnay Segarra 0009-0004-7256-6852 

segarra.zhagnay@est.ucacue.edu.ec

Jefferson Alejandro Calderón Sisalima 0000-0003-3338-3215 

jefferon.calderon@est.ucacue.edu.ec

Mateo Isaac Parra Calderón 0000-0002-8752-3722 

mateo.parra@est.ucacue.edu.ec

CAPÍTULO VII: RESISTENCIA ANTIVIRAL

Jhuleidy Nathaly Abad Ordoñez 0000-0002-3608-4811 

jhulynathaly20@gmail.com

Marcela Lissette Alcívar Zambrano 0000-0002-1679-5341 

marcealcivarz@gmail.com

Jennifer Angelina Espinoza Bustos 0009-0000-7129-4737 

angibustos0417@gmail.com

Viviana Elizabeth González Merchán 0000-0001-8086-1430 

elivi357@gmail.com

CAPÍTULO VIII: SÍNDROME FEBRIL AGUDO

John Anthony Velecela Cruz 0000-0003-1893-4322 

john.veleccla@est.ucacue.edu.ec

Jorge Israel Bustos Avendaño 0000-0002-3104-7464 

jorge.bustos@est.ucacue.edu.ec

María Cristina Latacela Bravo 0000-0002-4441-1931 

maria.latacela@est.ucacue.edu.ec

Adriana Lizeth Rivas Ordoñez 0000-0003-0603-532X 

adriana.rivas@est.ucacue.edu.ec

CAPÍTULO IX: SOPORTE NUTRICIONAL EN SEPSIS

Juan Sebastián Urgilés Beltrán 0000-0003-1094-3398 

juan.urgiles@ucacue.edu.ec

Daniel Enrique Bustos Avendaño 0000-0001-9072-1909 

daniel.bustos@est.ucacue.edu.ec

Juan Josué Chacha Verdugo 0000-0002-3104-7464 

juan.chahca@est.ucacue.edu.ec

Luis Fernando Romero Ávila 0000-0001-5493-5045 

luis.romero@est.ucacue.edu.ec

CONTENIDO

RESUMEN	xv
INTRODUCCIÓN	xvii
CAPÍTULO I	1
FACTORES DE RIESGO Y MICROORGANISMOS AISLADOS EN LA SEPSIS NEONATAL	1
González J., Sacta D., Buri J., Rodríguez J.	1
Microrganismos frecuentes en la sepsis tardía	7
CAPÍTULO II	15
FAGOTERAPIA Y NANOFARMACOLOGIA	15
Campoverde G., Izquierdo G., Pizarro A., Vintimilla M.	15
CAPÍTULO III	37
INFECCION NOSOCOMIAL	37
Pérez J., Abad C., Parra M., Matute D.	37
CAPÍTULO IV	49
MANEJO DE SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO EN PEDIATRÍA	49
Quevedo M., Jiménez M., Vargas S., Torres E.	49
CAPÍTULO V	63
UN ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO DE PIE DIABÉTICO	63
Ávila J., Morocho E., García M., Idrovo C.	63
CAPÍTULO VI	81
RESISTENCIA ANTIMICROBIANA	81
Pinos, K., Zhagñay D., Calderón J., Parra, M.	81
CAPÍTULO VII	105
RESISTENCIA ANTIVIRAL	105
Abad J., Alcívar M., Espinoza J., González V.	105
CAPÍTULO VIII	119
SÍNDROME FEBRIL AGUDO	119
Velecela J., Bustos J., Latacela M., Rivas A.	119
CAPÍTULO IX	149
SOPORTE NUTRICIONAL EN SEPSIS	149
Úrgilés J., Bustos D., Chacha J., Romero L.	149

RESUMEN

Las infecciones constituyen uno de los principales motivos de consulta en la práctica diaria, además de ser la causa de múltiples ingresos a nivel hospitalario. El mundo enfrenta una grave crisis con la resistencia antimicrobiana; durante la última década la creación de nuevos antibióticos ha sido esquivo frente a patógenos multirresistentes, por lo que la tasa de mortalidad aumento por esta situación.

La salud no solo enfrenta este problema con los antimicrobianos también lo sufre con los antivirales en especial con los pacientes con VIH, las diversas mutaciones a nivel viral condicionan la respuesta terapéutica.

Los hechos mencionados en la terapéutica han sugerido la creación de nuevos abordajes para resolverlos y estos son la fagoterapia y la nanotecnología, alternativas no solo utilizadas para enfermedades autoinmunes o cancerígenas, su uso clínico frente a infecciones persistentes y contra cepas multirresistentes.

El reconocimiento temprano de la sepsis se convierte en uno de los principales objetivos en el momento de la atención de un paciente, la instauración del tratamiento temprano representa la oportunidad para obtener una mayor tasa de supervivencia.

INTRODUCCIÓN

El reto del profesional de salud en su labor diaria se enfoca en el diagnóstico temprano, y en la toma de decisiones de manera oportuna, con la única finalidad de que el individuo se recupere o no sufra complicaciones que a futuro podrán en riesgo su integridad. Sin embargo, el campo de la infectología es muy amplio al ser una subespecialidad de la gran clínica o medicina interna, donde se pone a punto la capacidad para enfrentar el accionar de los patógenos entre los cuales mencionamos virus, bacterias, hongos, parásitos entre otros, que producen varios síntomas y/o signos que muchas de las veces terminan siendo resueltas en la unidad de cuidados intensivos.

En el caso del síndrome febril agudo podemos encontrar múltiples causas que van desde COVID19, patógenos tropicales como malaria, dengue, leptospirosis entre otras pone de manifiesto la necesidad de una vigilancia epidemiológica sobre todo en aquellos países endémicos. Por otra parte, los casos que involucran un síndrome febril respiratorio constituyen la primera causa de morbilidad en menores de 5 años, al igual que la primera causa de hospitalización en este grupo etario; en los países de bajos ingresos el 95% de los casos reportados requieren hospitalización. ⁽¹⁾

Las infecciones nosocomiales son catalogadas como un problema de salud pública que compromete la economía de la salud, estas generalmente ocurren 48 horas después del ingreso hospitalario. Según datos del el Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España (EPINE) y del Point Prevalence Study se estableció que cerca del 7% de los pacientes hospitalizados presentan un foco infeccioso que se asociado a esta estancia, y las mismas son relacionadas con procesos invasivos. ⁽²⁾

Según el programa de vigilancia epidemiológica de infecciones nosocomiales National Healthcare Safety Network (NHSN), menciona que las mismas son producidas por 8 microorganismos donde los de mayor prevalencia *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus* sp., *Acinetobacter* sp., *Staphylococcus coagulasa negativo* (*S. coagulasa negativa*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* sp. y *Klebsiella pneumoniae*.; la erradicación o disminución de las mismas aún se considera complejo; entender la epidemiología ayudaría en su control y prevención. ⁽³⁻⁴⁾

Las alteraciones previamente comentadas pueden desencadenar en sepsis y shock séptico, que en neonatos se considera como la principal causa de mortalidad. Actualmente se estimó que la incidencia global de sepsis neonatal es de 2824 por 100.000 nacidos vivos, significativamente más alta que las estimaciones informadas entre 2018 y 2022, en países con escasos recursos esta cifra aumenta, con una tasa de letalidad que corresponde al 24%. ⁽⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸⁾

Finalmente la resistencia antimicrobiana considerada como un problema de salud pública a nivel mundial, evidencia cada vez más microorganismos los cuales han desarrollado resistencia a prácticamente todos los antibióticos en uso; se suma el gran uso de antibióticos en la industria ganadera y en la agricultura, traduciéndose en enormes cantidades de antibióticos liberadas al medio ambiente, desencadenando una presión selectiva que favorece a la resistencia en los microorganismos. ⁽⁹⁻¹⁰⁾

Un estudio realizado Hollis y Ahmed reportó que cerca del 80% de los antibióticos que se consumen en los Estados Unidos se usan en las granjas y como productos en la agricultura. Las estrategias utilizadas para contrarrestar el problema parecen no surgir efecto, los porcentajes de resistencia continúan en ascenso, acercándonos al inicio de una era postantibiótica, donde se debe pensar en alternativas de tratamiento donde podrían incluirse la nanofarmacología y la fagoterapia. ⁽¹¹⁾

Infectología clínica ofrece una visión de los problemas que se enfrentan a diario dentro del campo de la salud, no solamente en el ámbito hospitalario sino también en el primer nivel de atención donde se producen varias de las patologías en mención.

1. Villamil-Gómez W. Protocolo diagnóstico del síndrome febril con afectación hematológica en áreas geográficas de riesgo endémico de infecciones tropicales. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2022;13(58):3445–54.
2. Asensio M, Hernandez S, Teruel Y. Infecciones en el paciente crítico. 1. 2020;(March):1–20.
3. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;31(2):108–13.
4. Unahalekhaka A. Epidemiología de las infecciones asociadas a la atención en salud. *Epidemiol las Infecc Asoc a la Aten salud*. 2019;29–44.
5. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res*. 2022;91(2):337–50.
6. Bayih WA, Ayalew MY, Chanie ES, Abate BB, Alemayehu SA, Belay DM, et al. The burden of neonatal sepsis and its association with antenatal urinary tract infection and intra-partum fever among admitted neonates in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2021;7(2).
7. Sands K, Spiller OB, Thomson K, Portal EAR, Iregbu KC, Walsh TR. Early-Onset Neonatal Sepsis in Low-and Middle-Income Countries: Current Challenges and Future Opportunities. *Infect Drug Resist*. 2022;15(March):933–46.
8. Massaud-Ribeiro L, Silami PHNC, Lima-Setta F, Prata-Barbosa A. Pediatric Sepsis Research: Where Are We and Where Are We Going? *Front Pediatr*. 2022;10(February).

9. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto Nacional De Investigación En Salud Pública Reporte De Datos De Resistencia a Los Antimicrobianos En Ecuador 2014-2018. Minist Salud Publica [Internet]. 2018;2(1):1–10. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf
10. Vanegas-Múnica JM, Jiménez-Quiceno JN. Antimicrobial resistance in the 21st century: Towards a post-antibiotic era? Rev Fac Nac Salud Publica. 2020;38(1):1–6.
11. Peruana AM, Ciro C, Vargas M, Mendoza JG, Vargas CM, De María González Ponce F. XXXXXX XXXXXX La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio Resistance to antibacterial agents: A serious problem. Acta Med Peru. 2019;36(2):145–51.

CAPÍTULO I

FACTORES DE RIESGO Y MICROORGANISMOS AISLADOS EN LA SEPSIS NEONATAL

González J., Sacta D., Buri J., Rodríguez J.

DOI: 10.55204/pmea.35.c75

Juan Manuel González Cárdenas¹ [0000-0003-0675-1473] 

jgonzalezc@est.ucacue.edu.ec

Dayana Estefanía Sacta Rivera¹ [0000-0002-3897-1094] 

desactar27@est.ucacue.edu.ec

Jonnathan David Buri Sarmiento¹ [0000-0002-2144-9881] 

jonnathan.buri.38@est.ucacue.edu.ec

John Miguel Rodríguez Álvarez¹ [0000-0002-2661-2035] 

john.rodriguez.14@est.ucacue.edu.ec

¹Universidad Católica de Cuenca. Unidad Académica de Salud y Bienestar. Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca. Ecuador.

Resumen: La sepsis neonatal constituye una de las principales causas de mortalidad en recién nacidos, al ser una enfermedad caracterizada por el ingreso de microorganismos como bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo desencadenando alteraciones hemodinámicas en el organismo del neonato. Esta se encuentra ocasionada por diversos factores maternos y fetales entre ellos inmunológicos, hematológicos. Dicha patología se clasifica según su tiempo de presentación se clasifica en; sepsis neonatal temprana, misma que presenta manifestaciones clínicas dentro de las 72 horas de vida, en la cual se reconoce como principal microorganismo causante de la enfermedad al *Streptococo* beta hemolítico del grupo B; en cambio, se conoce como sepsis neonatal tardía, aquella en donde las manifestaciones clínicas se presentan después de las 72 horas de vida, siendo los principales organismo aislados los Gram positivos en un 75% de los casos, destacando de este grupo el *Staphylococcus epidermis* y el *Staphylococcus aureus*. Algunos estudios sugieren que la ruptura de membranas, el cateterismo invasivo, trastornos nutricionales, falta de controles prenatales y la edad gestacional menor a las 37 semanas son los principales factores que predisponen la aparición de la sepsis neonatal.

Palabras clave: Sepsis neonatal, microorganismos, factores de riesgo.

Abstract: Neonatal sepsis is one of the main causes of mortality in newborns, being a disease characterized by the entry of microorganisms such as bacteria, fungi or viruses into the bloodstream, triggering hemodynamic changes in the newborn's body. This is caused by various maternal and fetal factors including immunological, hematological. Said pathology is classified according to its presentation time is classified as; early neonatal sepsis, which presents clinical manifestations within 72 hours of life, in which group B beta-hemolytic *Streptococcus* is recognized as the main disease-causing microorganism; On the other hand, it is known as late neonatal sepsis, that in which the clinical manifestations appear after 72 hours of life, the main organisms isolated being Gram positive in 75% of the cases, highlighting from this group *Staphylococcus epidermis* and *Staphylococcus epidermis*. the *Staphylococcus aureus*. Some studies suggest that membrane rupture, invasive catheterization, nutritional disorders, lack of prenatal check-ups, and a gestational age of less than 37 weeks are the main factors that predispose to the appearance of neonatal sepsis.

Key words: Neonatal sepsis, microorganisms, risk factors.

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal es una enfermedad sistémica que puede ser de origen bacteriano, viral o fúngico, responsable de causar cambios hemodinámicos y diversas manifestaciones clínicas, puesto que se trata de una infección que ocurre en el torrente sanguíneo y afecta a los recién nacidos menores de 28 días de vida, constituyendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en países subdesarrollados. (1,2)

Esta enfermedad se clasifica según el tiempo de inicio de la enfermedad; es decir, se denomina sepsis neonatal temprana aquella que aparece dentro de las primeras 72 horas de vida, usualmente este tipo de sepsis es de origen prenatal, perinatal o posnatal, por ende, su transmisión es vertical de madre a hijo. Por otro lado, la sepsis neonatal tardía suele presentarse clínicamente después de las 72 horas de vida y es causada por microorganismos adquiridos ya sea en la comunidad o en los ambientes hospitalarios, aunque algunas veces estos agentes patógenos pueden ser adquiridos durante el parto. (1,3)

Constituye un reto para los neonatólogos puesto que es la segunda causa de muerte neonatal en todo el mundo. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), cada año se presentan alrededor de 3 millones de fallecimientos neonatales, de los cuales un 40% de muertes es de infantes de menos de 5 años cuyo 98% de los casos proceden de pueblos en caminos de progreso. En América Latina y el Caribe bordea un 9,8 caso por cada 1.000 natos vivientes, en Ecuador la sepsis neonatal es uno de los tres primordiales orígenes de deceso neonatal que representa el 2,4% y hasta el año 2017 0,4% por esta causa. (4)

Es importante destacar que los nacidos recientemente forman un conjunto apto a contagios, por lo que cualquier expresión general es preocupante, ya que la sepsis neonatal es reconocida como letal, debiéndose instaurar tácticas provisionarias que permitan la conservación del niño, reparando su situación y medicación, asimismo es importante reconocer de forma prematura los componentes de peligro para reducir el número y la mortandad neonatal. (5)

Las maniobras que se apliquen pueden ayudar a evitar y cuidar a los neonatos con sepsis logrando mejorar la vida del bebe. Aunque, en muchos países existen desfases para la tipificación y medicación de los bebes que presentan algún contagio lo

cual provoca se deceso, la personalización de los elementos de peligro y la instauración anticipada de la terapia, ayudarán a corregir la mortandad y la enfermedad neonatal. ⁽⁵⁾

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente capítulo del libro se basa sobre una revisión bibliográfica sistémica, en la misma que se utilizó una metodología cualitativa descriptiva, analítica no experimental por medio del análisis de artículos científicos, bases de datos, sitios Web (OPS, INEC), además de tesis de grado y posgrado que se enfoquen en la sepsis neonatal.

La selección de la información fue mediante una búsqueda minuciosa en revistas científicas procedentes de bases de datos como Scopus, PubMed, Scielo, Redalyc, Medigraphic, Elsevier, tesis de grados y posgrado, conjuntamente con paginas Web de la OPS e INEC. Para clasificar la información se aplico filtros con la única finalidad de seleccionar publicaciones actuales (año 2017 - actualidad).

De tal manera que, ubicaron 22 artículos, tesis y sitios web, en donde, luego de aplicar filtros correspondientes se utilizaron 15 las fuentes bibliográficas para la investigación.

RESULTADOS

Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal

Las infecciones causantes de sepsis neonatal pueden tener factores de riesgo maternos, considerando que estas pueden aparecer por una infección intraútero, misma que tiene su origen por la presencia de microorganismos patógenos en el sistema genitourinario femenino, los cuales ingresan a la vagina y ascienden por el cuello uterino hasta llegar al útero, afectado al feto y al encontrarse roto el saco amniótico causan corioamnionitis. Además, cabe señalar que durante el parto el bebé también puede verse afectado al exponerse a bacterias patógenas del canal de parto. ^(1,3)

Otro factor de riesgo materno se relaciona con un parto antes de las 37 semanas, esto se considera un parto prematuro, estos bebés tienen mayor probabilidad de contraer infecciones, teniendo de tres a diez veces más probabilidades de desarrollar sepsis a comparación de los recién nacidos a término. Esto se debe a los procedimientos invasivos, donde existe la inserción de catéteres intravasculares u otros procedimientos que puedan alterar o dañar la mucosa oral, respiratoria, digestiva o urogenital, como el uso de tubos endotraqueales, sondas de alimentación y catéteres urinarios, los cuales tienen riesgo de causar sangrados, también pueden ser responsables directos de causar

infecciones al no encontrarse debidamente esterilizados o al no ser manipulados incorrectamente por el personal médico. ⁽³⁾

Inmunológicos

Otro factor de vital importancia es la inmadurez del sistema inmunológico, debido a que el organismo no es capaz de defenderse apropiadamente ante la presencia patógenos, normalmente los bebés prematuros tienen mayor predisposición a contraer infecciones debido a que tienen estancias hospitalarias prolongadas, además del uso de procedimientos invasivos, lo que les hace más susceptibles a contraer infecciones adquiridas dentro del hospital, siendo predispuestos a padecer de sepsis neonatal tardía. ^(1,6)

La única inmunoglobulina capaz de atravesar la placenta es la IgG, misma que se transmite al feto brindándole protección, sin embargo, los recién nacidos prematuros cuentan con un sistema inmunológico deficiente causado por la disminución de IgG, a más de una opsonización incompetente. La falta de respuesta de la opsonización se debe a la inmadurez del sistema inmunitario, debido a que al no estar bien desarrollada ocasiona que los macrófagos, neutrófilos y linfocitos T no cuenten con los mecanismos ni funciones adecuadas para llevar a cabo la fagocitosis ante microorganismos extraños en el organismo. ⁽⁶⁾

Hematógenos

La vía hematógena también puede ser la responsable de causar sepsis en casos de bacteriemia, puesto que las bacterias pueden a travesar la placenta y como consecuencia causar corioamnionitis o un absceso placentario que desencadene en sepsis, como el caso de la *Listeria Monocytogenes*, siendo en el tercer trimestre de embarazo el más peligroso de contagio con esta bacteria, misma que es capaz de atravesar la barrera placentaria provocando abortos o en algunos casos partos pretérminos causada por corioamnionitis, debido a la transmisión vertical de la bacteria a través de una ruptura de las membranas. ^(6,7)

A esta bacteria también se le atribuyen alteraciones neurológicas, sepsis neonatal e incluso retraso en crecimiento y muerte fetal. Se estima que esta bacteria está presente en la cavidad vaginal del 5% de mujeres, por lo cual, esta bacteria también puede ser adquirida por el recién nacido a través del canal del parto, pudiendo afectar a las bolsas meníngeas desencadenado en meningitis, alteraciones o retrasos en las facultades psicomotoras y sepsis. ^(6,7)

En África

La sepsis neonatal es una de las enfermedades que afectan mayormente a países en desarrollo como Etiopía, el cual es un país en desarrollo que cuenta con más de un tercio de mortalidad neonatal por sepsis neonatal de inicio temprano, por lo cual, esto constituye una de las principales causas de hospitalización y mortalidad en este país. Un estudio llevado a cabo en este país con una muestra final de 293 neonatos determinó que un bajo seguimiento en el cuidado prenatal junto con el tipo de parto, la hipertensión materna ocasionada durante el embarazo y la puntuación del neonato en el Apgar a los 5 minutos fueron factores de importancia que se asociaron con la aparición de sepsis neonatal de inicio temprano. ⁽⁸⁾

Sin embargo, los factores socioeconómicos, así como algunos factores neonatales y maternos no se vincularon con el riesgo de sepsis neonatal de inicio temprano durante el estudio, algunos de estos factores son; el ingreso familiar mensual, la edad neonatal, el peso, la lactancia materna dentro de la primera hora, el examen vaginal, el olor del líquido amniótico. ⁽⁸⁾

En el estudio se determinó que aquellas madres que tuvieron más de tres seguimientos en relación con el cuidado prenatal tuvieron 85% menos de probabilidad de que sus bebés padecieran de sepsis neonatal de aparición temprana, a diferencia de aquellas madres que tuvieron menos tres seguimientos, las cuales tuvieron 15% más de probabilidad de contar con hijos con sepsis neonatal de inicio temprano. ⁽⁸⁾

Además, se determinó que las aquellas madres que dieron a luz por medio de parto vaginal instrumentado o asistido tenían 3,35 veces más probabilidad de que sus recién nacidos sean afectados con sepsis neonatal de inicio temprano, a comparación de aquellas mujeres que dieron a luz espontáneamente. ⁽⁸⁾

Tabla 1: Factores de riesgo de sepsis neonatal temprana en Etiopía.

FACTORES	PROBABILIDAD
MADRES CON MÁS DE TRES SEGUIMIENTOS EN EL CUIDADO PRENATAL	85% menos de probabilidad
MADRES CON MENOS DE TRES SEGUIMIENTOS EN EL CUIDADO PRENATAL	15% más de probabilidad
PARTO VAGINAL INSTRUMENTADO	3,35 veces más probabilidad
HIPERTENSIÓN GESTACIONAL	2,85 veces más probabilidad
APGAR < 7 DURANTE EL QUINTO MINUTO	3,13 veces mayor probabilidad

Nota: La tabla muestra los principales factores de riesgo de sepsis neonatal temprana obtenidos en un estudio realizado en Etiopía. Tomado de “ Factors associated with early onset neonatal

sepsis among neonates in public hospitals of Sidama region, Southern Ethiopia, 2021”. Elaborado por: Sacta D, Buri J, Rodríguez J ⁽⁸⁾

Durante el estudio también se concluyó que las madres con hipertensión inducida por el embarazo tenían 2,85 veces más probabilidad de tener bebés con sepsis neonatal de aparición temprana, a diferencia de las mujeres que no desarrollaron hipertensión gestacional. Por último, aquellos recién nacidos con una puntuación de Apgar menor a 7 durante el quinto minuto tenían 3,13 veces mayor probabilidad de desarrollar sepsis neonatal de aparición temprana, a comparación de los recién nacidos que tuvieron una Apgar con un puntaje mayor a 7 durante el quinto minuto. ⁽⁸⁾

Microorganismos aislados en la sepsis neonatal

Microorganismos frecuentes para sepsis temprana

Los microorganismos causantes de sepsis son pertenecientes en gran parte a las bacterias Gram positivas, siendo sus principales representantes los *Streptococos del grupo B*, así como bacterias Gram negativas como la *Escherichia coli*. En un estudio realizado en el Hospital de Los Ceibos en Guayaquil se determinó que 160 neonatos ingresados con el diagnóstico de sepsis neonatal a la UCIN, se identificó la presencia de *Streptococo del grupo B* en el 65,2% de los casos, seguido de *Staphylococcus aureus* en un 15,9%, *Staphylococcus coagulasa* en un 9,8% y, por último, *Escherichia coli* en un 9,1%. ^(9,10)

Tabla 2: Microorganismos encontrados en la sepsis neonatal temprana en el Hospital de Los Ceibos, Guayaquil.

MICROORGANISMOS	NO	%
ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B	104	65,2%
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	26	15,9%
STAPHYLOCOCCUS COAGULASA	16	9,8%
ESCHERICHIA COLI	14	9,1%
TOTAL	160	100%

Nota: Tabla donde se evidencian cuáles fueron los principales microorganismos causantes de sepsis neonatal temprana en la UCIN del Hospital General Los Ceibos, Guayaquil, durante el año 2019. Tomado de “Sepsis neonatal en pacientes del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos”. Elaborado por: Sacta D, Buri J, Rodríguez J ⁽⁹⁾

Aunque, cabe destacar que el *Streptococo del grupo B*, constituye una de las infecciones que ocurren antes de los 7 días de vida, aunque también puede ser desencadenante de infecciones tardías, mismas que presentan manifestaciones clínicas entre la primera semana de vida hasta los 3 meses de edad. ⁽¹⁰⁾

Existen otros microorganismos los cuales son menos comunes, entre ellos tenemos: *Streptococos de los grupos A, C y G*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, etc. ⁽¹⁰⁾

En Reino unido el 58% de los casos de sepsis neonatal temprana se debe a la incidencia de *Streptococo del grupo B*, mientras que un 18% de los casos son vinculados con *E.coli*, lo mismo sucede en Estados Unidos, donde la incidencia de los dos organismos anteriormente nombrados es de un 43% y un 29%, resultando los casos más incidentes aquellos con *Streptococo del grupo B*. ⁽¹⁰⁾

Tabla 3: Incidencia de microorganismos causantes de sepsis neonatal temprana en Reino Unido y Estados Unidos.

MICROORGANISMOS EN REINO UNIDO	% DE INCIDENCIA
ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B	58%
ESCHERICHIA COLI	18%
OTROS	24%
TOTAL	100%
MICROORGANISMOS EN ESTADOS UNIDOS	% de incidencia
ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B	43%
ESCHERICHIA COLI	29%
OTROS	28%
TOTAL	100%

Nota: Tabla donde se identifica la incidencia de los principales microorganismos causantes de sepsis neonatal temprana en Reino Unido y Estados Unidos. Tomado de “Neonatal sepsis”. Elaborado por: Sacta D, Buri J, Rodríguez J ⁽¹⁰⁾

Microrganismos frecuentes en la sepsis tardía

Es importante destacar que los principales microorganismos causantes de esta enfermedad se relacionan con el ámbito hospitalario, también se encuentran relacionados con el personal de salud o con el uso de material contaminado, siendo tanto en países industrializados como en vías de desarrollo como el caso de Ecuador que los principales microorganismos patógenos son en un 75% bacterias Gram positivas pertenecientes a las especies de estafilococos coagulasa negativos, siendo el principal representante en más del 50% de los casos el *Staphylococcus epidermis*, seguida del *Staphylococcus aureus* con un 12%. ^(1,8,10)

Asimismo, otros microorganismos causantes de sepsis pertenecen a las bacterias Gram negativas en un 19%, de los casos y estas son; la *Escherichia coli* presente en el 7% de los casos, seguida por otras bacterias como la *Klebsiella pneumoniae*,

Enterobacter, *Serratia*, y por último *Pseudomonas aeruginosa*. Solo un 6% de agentes etiológicos corresponden a hongos. ⁽¹⁰⁾

En Turquía los microorganismos que predisponen a mayor probabilidad de sepsis son *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, este último fue considerado como uno de los factores más comunes de sepsis neonatal nosocomial, esto mismo guarda relación con un estudio realizado en Reino Unido, en donde se registraron 117 casos de sepsis, en donde el 50% de los casos poseían un catéter venoso central con presencia de *Staphylococcus aureus*, mientras que aquellos bebés que se encontraban hospitalizados por prematuridad y con un peso menor a 1500 gr sufrieron infecciones por *Cándida spp.* ⁽¹⁰⁾

Tabla 4: Bacterias Gram positivas y negativas presentes en los casos de sepsis neonatal tardía tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo.

BACTERIAS	%
GRAM POSITIVAS	
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIS	50%
OTROS	13%
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	12%
TOTAL	75%
GRAM NEGATIVAS	
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	12%
ENTEROBACTER	7%
SERRATIA,	19%
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	
ESCHERICHIA COLI	
TOTAL	
GRAM POSITIVAS	75%
GRAM NEGATIVAS	19%
HONGOS	6%
TOTAL	100%

Nota: Tabla en donde se identificaron las principales bacterias Gram positivas y negativas presentes en la sepsis neonatal tardía tanto en países industrializados como en países en vías de desarrollo. Tomado de “Neonatal Sepsis; Factors associated with early onset neonatal sepsis among neonates in public hospitals of Sidama region, Southern Ethiopia, 2021; Neonatal sepsis”. Elaborado por: Sacta D, Buri J, Rodríguez J ^(1,8,10)

DISCUSIÓN

La sepsis neonatal figura como principal causa de morbilidad y mortalidad en recién nacidos dentro de los primeros 7 días sobre todo en pacientes ingresados en el servicio de neonatología en países en vías de desarrollo con un reporte de cinco millones de pacientes fallecidos por esta etiología. ^(3,11)

Su etiología es multifactorial y las investigaciones se tornan alrededor de las unidades de cuidados intensivos de neonatos, mismas que alojan pacientes en estado de fragilidad y vulnerabilidad con nutrición parenteral, cateterismo vascular, oxígeno

suplementario y trastornos como bajo peso al nacer, inmunodeprimidos, prematuros, malformaciones congénitas, entre otros predisponen a un mayor número de casos nuevos de infecciones que se asocian a los cuidados sanitarios que pueden ser de inicio ya sea precoz o tardío. ^(3,12)

Una revisión sistemática realizada por Shruti M, et al, que incluye 15 estudios asociados a los factores de riesgo de sepsis neonatal en África, señalaron que el peso al nacer y la edad gestacional en el nacimiento son los factores predominantes asociados a esta patología, los resultados estadísticos arrojaron también que los neonatos de sexo masculino, los recién nacidos, la necesidad de ventilación artificial, edad gestacional menor a 37 semanas de gestación y rotura prematura de membranas constituyen factores de riesgo bajo en comparación a los detallados previamente, resultados que presentan gran similitud a los detallados en la presente investigación. ⁽¹³⁾

Sarmiento Y, et al. Detallan en su investigación acerca de la morbilidad neonatal asociada a madres toxémicas, en orden de prevalencia se localiza en primer lugar la ruptura prematura de membranas en aproximadamente el 48 % de la madres (77), seguido por sepsis de origen urinario que corresponde al 39,11% (63), sepsis de origen vaginal con 11,8% (18), al comparar estas estadísticas con aquellas expuestas previamente a cerca de los antecedentes prenatales y natales, existe una variación que expresa como principal etiología la sepsis vaginal y en segundo lugar la prematuridad, sin embargo estos resultados no descartan la implicación de ninguno de estos factores en el desarrollo de sepsis neonatal. ⁽³⁾

Otros factores de riesgo prenatales se detallan en un estudio realizado en Colombia en donde se expresa un incremento de embarazos en edades que superan los 35 años que se asocian a un desarrollo de aneuploidías fetales y nacimientos antes de las 37 semanas. Además, también se realiza un enfoque a cerca de los controles prenatales como factor protector de sepsis neonatal cuando se cumple un mínimo de 4, según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, lo que podría disminuir desenlaces materno-neonatales, como se evidencia en Brasil en un estudio realizado en Rio de Janeiro en el cual se observa una mayor incidencia de sepsis neonatal en pacientes que tuvieron menos de 6 controles durante su embarazo. Estos resultados se corroboran con los expuestos previamente. ⁽¹⁴⁾

Un estudio publicado por la Asociación Española de Pediatría detalla que la causa de sepsis neonatal es de origen bacteriano en la mayoría de los casos y el principal

patógeno aislado es la *Escherichia Coli*, seguido del *Streptococcus agalactiae*, asociados al 60% de los casos y en tercer lugar *Listeria monocytogenes*.^(5,9,15)

Resultados que difieren a los publicados en Cuba en donde los patógenos predominantes en orden de mayor prevalencia son *Staphylococcus coagulasa* negativo 24,3%, *Enterobacter cloacae* 20,4% y *Acinetobacter baumannii* 12,6% y a los resultados publicados a nivel nacional en donde se evidencia en aproximadamente el 65% de los recién nacidos el *Streptococo del grupo B*, seguido de *Staphylococcus aureus* con un 15,9%, *Staphylococcus coagulasa* en un 9,8% y, finalmente la *Escherichia coli* con un 9,1%, mientras que en la sepsis de origen tardío los microorganismos aislados corresponden a estafilococos coagulasa negativos, 50% de los casos producido por el *Staphylococcus epidermis* y seguido por el *Staphylococcus aureus* con 12%, se destaca también de menos del 10% de casos se originan por hongos como la *Candida albicans* sobre todo en pacientes prematuros y con bajo peso al nacer, estas estadísticas de igual forma difieren a las detalladas previamente y que hay que tener en cuenta al momento de un abordaje multidisciplinario del neonato sobre todo al emplear la antibioticoterapia para de esta manera obtener una oportuna recuperación de los pacientes.^(5,9,15)

En el Hospital Infantil "Felipe Gómez", México se llevó a cabo un estudio que arrojó como resultado 1042 infecciones asociados al cuidado de la salud, en donde se detalla en primer lugar el hemocultivos con 27,9%, seguido de la punta de catéter con un porcentaje de aproximadamente el 25 %, secreciones de conjuntivas con el 24%, secreciones de las vías respiratorias el 14 % y finalmente mediante un urocultivo el 12%, pautas que sirven como protocolo de solicitud de pruebas complementarias para un correcto abordaje de pacientes ingresados en neonatología en los que se sospeche de sepsis, sin embargo, se destaca la falta de accesibilidad a ciertas pruebas detalladas previamente, porque el manejo debe ser individualizado dependiendo de accesibilidad y disponibilidad de las pruebas en el establecimiento de salud en el que se encuentre.^(5,9,15)

CONCLUSIONES

En la sepsis neonatal de inicio temprano, su etiología se basa en la transmisión de microorganismos colonizados del sistema genitourinario femenino hacia el recién nacido cuando pasa por vía vaginal o hacia el feto por vía hematológica o vaginal que se asocia la contaminación del líquido amniótico. Los factores maternos que aumentan el

riesgo de sepsis neonatal incluyen corioamnionitis, colonización vaginal, rotura prolongada de membranas superior a 18 horas, falta de controles prenatales son factores fetales parto pretérmino, bajo peso al nacer, infecciones del tracto urinario, cateterismo invasivo, infecciones del torrente sanguíneo.

En la sepsis de inicio temprano la transmisión ocurre a través de la migración de patógenos del entorno próximo después del parto, dada ya sea por el personal de salud o personas ajenas al ambiente hospitalario. Otro porcentaje se relaciona también por una manifestación tardía de infección de transmisión vertical. Los neonatos que requieren cuidados especiales por el estado de salud y que requieren la inserción de un catéter intravascular u otros procedimientos invasivos que alteran la mucosa tienen un mayor riesgo de desarrollar esta patología.

Los patógenos bacterianos típicos para sepsis temprana incluyen estreptococos del grupo B *estreptococo agalactiae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus coagulasa-*negativos, *Haemophilus influenza* y *Listeria monocytogenes*, por otro lado, en la sepsis de origen tardío los microorganismos aislados corresponden a estafilococos coagulasa negativos producido por el *Staphylococcus epidermis* y seguido por el *Staphylococcus aureus*, se destaca también casos poco frecuentes que se originan por hongos como la *Cándida albicans*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. Sisli Etfal Hastan Tip Bul [Internet]. 2020 [citado 18 de marzo de 2023];54(2):142-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32617051/>
2. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. J Pediatr (Rio J) [Internet]. 17 de abril de 2020 [citado 21 de marzo de 2023];96(1):80-6. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/jped/a/5jFj7VRvCDqnwYyC4dfxYPw/?lang=en>
3. Pérez Morales L, Cruz Hernández A, Piovét Monzón LA, Jiménez Pérez LD, Pérez Morales L, Cruz Hernández A, et al. Factores de riesgo y microorganismos aislados en pacientes con sepsis neonatal. MediSur [Internet]. febrero de 2021 [citado 19 de marzo de 2023];19(1):107-14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-897X2021000100107&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Silva DMC, Lozada Castro JI. Prevención y factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana. Hospital Carlos Andrade Marín, 2021 [Internet] [bachelorThesis]. Universidad Ncional de Chimborazo; 2022 [citado 21 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/9711>
5. Montaner Ramón A, Castilla Fernández Y, Frick MA, Camba Longueira F, Céspedes Domínguez MC, Ribes Bautista C, et al. ¿Cómo evaluar la sepsis neonatal de inicio precoz? Estudio comparativo de tres estrategias de detección. An Pediatría [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 21 de marzo de 2023];98(2):92-8. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es-como-evaluar-sepsis-neonatal-inicio-articulo-S1695403322002521>
6. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis - StatPearls - NCBI Bookshelf. StatPearls [Internet]. 2022 [citado 21 de marzo de 2023];1(1):2-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/>
7. Corte García P, NPunto. Infección por listeriosis durante el embarazo. Infecc por List durante el embarazo [Internet]. 15 de septiembre de 2020 [citado 21 de marzo de 2023];3(30):1-100. Disponible en: <https://www.npunto.es/revista/30/infeccion-por-listeriosis-durante-el-embarazo>
8. Teshome G, Hussen Kabthymer R, Abebe M, Melaku G, Wudneh A, Molla W, et al. Factors associated with early onset neonatal sepsis among neonates in public hospitals of Sidama region, Southern Ethiopia, 2021: Unmatched case control study. Ann Med Surg [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 19 de marzo de 2023];81:104559. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S204908012201319X>

9. Borja JEN, Diaz CE, Cerda EZ, Solano GR, Barzola ER, Moya JE, et al. Sepsis neonatal en pacientes del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos. Arch Venez Farmacol Ter [Internet]. 2019 [citado 21 de marzo de 2023];38(6):793-6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/559/55964142020/html/>
10. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. The Lancet [Internet]. 14 de octubre de 2017 [citado 21 de marzo de 2023];390(10104):1770-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617310024>
11. Méndez AMC, Milian O de la CA, Guerra JF, Martínez YP, Kochetkova AD, Clemades EAK. Factores de riesgo perinatales en la sepsis neonatal. Estudio de tres años | Clemades Méndez | Acta Médica del Centro. Acta Médica del Centro [Internet]. 2019 [citado 21 de marzo de 2023];13(1):20-9. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/931>
12. Karampatsas K, Davies H, Mynarek M, Andrews N, Heath PT, Le Doare K. Clinical Risk Factors Associated With Late-Onset Invasive Group B Streptococcal Disease: Systematic Review and Meta-Analyses. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 30 de septiembre de 2022;75(7):1255-64.
13. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Nair NS. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE [Internet]. 25 de abril de 2019 [citado 21 de marzo de 2023];14(4):e0215683. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0215683>
14. López U. OJ, Buriticá H. HM. Letalidad por sepsis neonatal, factores de riesgo y características microbiológicas. Andes Pediatr [Internet]. octubre de 2021 [citado 21 de marzo de 2023];92(5):690-8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2452-60532021000500690&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Lavoie PM, Popescu CR, Molyneux EM, Wynn JL, Chiume M, Keitel K, et al. Rethinking management of neonates at risk of sepsis. The Lancet [Internet]. 27 de julio de 2019 [citado 21 de marzo de 2023];394(10195):279-81. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31627-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31627-7/fulltext)

CAPÍTULO II

FAGOTERAPIA Y NANOFARMACOLOGIA

Campoverde G., Izquierdo G., Pizarro A., Vintimilla M.
DOI: 10.55204/pmea.35.c76

Gabriela Abigail Campoverde Siguenza ¹[0000-0001-9889-4302] 
gacampoverdes14@est.ucacue.edu.ec

Giuliana Gabriela Flores Izquierdo ¹[0009-0007-5202-4441] 
giuliana.flores@est.ucacue.edu.ec

Ana Martina Pizarro Ulloa ¹[0000-0003-2771-1139] 
ana.pizarro@est.ucacue.edu.ec

Mishell Estefania Vintimilla Quevedo ¹[0000-0001-6536-6802] 
mishell.vintimilla@est.ucacue.edu.ec

¹ Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

Resumen: La fagoterapia consiste en un tratamiento mediante la utilización de virus que lisan bacterias, su uso se descubrió en el siglo XX gracias a Frederick Twort y Felix d'Herelle, y fue ampliamente utilizado durante toda esa época, hasta el descubrimiento de la penicilina, revolucionando la manera de tratar las infecciones. Con el desarrollo de algunos estudios se ha llegado a concluir que presenta varias ventajas frente a los tratamientos actuales contra bacterias multirresistentes. La nanofarmacología es una herramienta que hace referencia al desarrollo de fármacos a través de la nanotecnología para su uso en el tratamiento y estadificación de enfermedades autoinmunes como es el caso del cáncer y patologías neurológicas. se evidencia algunas ventajas como su eficacia con la administración de pequeñas dosis, como es el caso de Paclitaxel que fue utilizado en el cáncer de páncreas dando buenos resultados.

Palabras clave: Bacteriófago, fagoterapia, fagos, biopelículas, resistencia antimicrobiana.

Abstract: Phagotherapy consists of a treatment through the use of viruses that lyse bacteria. Its use was discovered in the 20th century thanks to Frederick Twort and Felix d'Herelle, and it was widely used throughout that time, until the discovery of penicillin, revolutionizing how to treat infections. With the development of some studies, it has been concluded that it presents several advantages compared to current treatments against multi-resistant bacteria. Nanopharmacology is a tool that refers to the development of drugs through nanotechnology for use in the treatment and staging of autoimmune diseases such as cancer and neurological pathologies. Some advantages are evident, such as its efficacy with the administration of small doses, as is the case of Paclitaxel, which was used in pancreatic cancer, giving good results.

Key words: Bacteriophage, phage therapy, phages, biofilms, antimicrobial resistance.

INTRODUCCIÓN

La Fagoterapia, o también conocida como terapia viral con fagos, es una técnica en la que se utilizan los denominados bacteriófagos, los cuales hacen referencia a una clase de virus específicos que son capaces de infectar a las bacterias haciendo que estas mueran. El uso de estos virus para el tratamiento de infecciones bacterianas se descubrió en el siglo XX con Frederick Twort y Felix d’Herelle, y fue un método ampliamente utilizado durante esta época en países como Rusia, Alemania y Polonia, sin embargo, con el uso y descubrimiento de antibióticos como la penicilina el uso de los fagos en el tratamiento de enfermedades bacterianas disminuyó. ⁽¹⁻³⁾

Historia

El término “bacteriófago” viene de la unión de “bacteria” y “*fagein*” cuyo origen proviene del vocablo griego que significa “*devorar o comer*”. La utilización de este término fue propuesta por uno de los investigadores que contribuyeron a su descubrimiento, Felix d’Herelle. ⁽²⁾

La historia del descubrimiento y uso de los fagos inicia en 1896 con el británico Ernest Hankin el cual realizó una investigación y análisis del agua que se encontraba en el río Yamuna y Ganges en la India, y reportó que existía una sustancia con acción antibacteriana contra los agentes que producen cólera. Posteriormente en 1898 con la ayuda del ruso Gamaleya, continuaron con las investigaciones propuestas por Hankin, sin embargo, nunca pudieron identificar dicha sustancia, por lo que no se obtuvieron resultados con importancia científica, y este acontecimiento se denominó como “fenómeno de Hankin”. ^(1,2)

Con el paso de los años, en 1915 y 1917, los científicos Frederick Williams Twort y Felix d’Herelle, a quienes se les atribuye el uso y descubrimiento de los bacteriófagos, de forma autónoma observaron que existen virus que eran capaces de lisar a las bacterias, más tarde en 1915 Twort comienza con las investigaciones y durante las mismas se dio cuenta que en los cultivos que realizaba, las bacterias se infestaban de unas manchas transparentes y vidriosas a las que llamó “Factor lítico bacteriano” y cuando estas manchas se expandían, provocaban la destrucción de la bacteria del cultivo. ^(1,2,4)

Felix d’Herelle, el reconocido microbiólogo francocanadiense comienza sus estudios en 1917 mientras se encontraba en el Instituto Pasteur en París realizando las

investigaciones en los soldados con disentería, reportó el descubrimiento de un “microbio invisible” que antagoniza al bacilo causante de la enfermedad. ^(1,4)

En 1919 d’Herelle conjuntamente con el doctor Víctor-Henri Hutinel comenzaron a realizar las primeras aplicaciones de los bacteriófagos en tratamientos de enfermedades bacterianas en el hospital Enfants-Malades de París, de manera que se llegó a evidenciar la seguridad y eficacia de los fagos cuando se aplicó esta terapia a un niño de 12 años con disentería, sin embargo, su utilización fue abandonada debido al descubrimiento de la penicilina en 1928. ^(1,3)

La aplicación de los fagos continuó durante varios años en la Unión Soviética, Polonia, Georgia y algunos otros países del este de Europa, ya que a los mismos se les dificultaba conseguir antibióticos, sin embargo, debido a la multirresistencia a antibióticos que ha aparecido en los últimos años, los fagos se constituyen como el principal pilar de terapia en aquellos pacientes que presentan resistencia a los medicamentos. ⁽³⁾

Los bacteriófagos o fagos infectan únicamente a las células eucariotas. La forma por la cual estos virus pueden atacar a sus hospedadores depende de su ciclo vital el cual se divide en: ciclo lítico y ciclo lisogénico, siendo el ciclo lítico el más importante, pues como su nombre lo dice causa la lisis o la destrucción de la bacteria invadida, a diferencia del ciclo lisogénico que se encarga de instaurar su genoma dentro del cromosoma de las bacterias, sin necesidad de destruirlo. ^(1,4)

Ciclo Lítico

El ciclo lítico se lo define como una secuencia de pasos que hace que el bacteriófago ingrese a la célula bacteriana, se aproveche de sus recursos para la multiplicación de nuevos fagos, y durante este proceso la célula bacteriana se lisa y muere, este ciclo comprende 5 pasos: fijación, penetración, biosíntesis, maduración y lisis. ⁽¹⁾

1. **Fijación:** la pared externa de la célula bacteriana posee receptores químicos que atraen a los fagos, de manera que las proteínas presentes en la cola del fago se unen de manera específica a estos receptores, dando como resultados complejos moleculares específicos que pueden ser de tipo lipoproteicos, proteicos y glicoproteicos. ^(1,5)
2. **Penetración por inyección:** después de la primera fase, algunos fagos comienzan a producir enzimas líticas (hidrolasas de peptidoglicanos), las cuales

se activan y originan un orificio a nivel de la pared celular de la bacteria, y mediante este orificio los fagos inyectan su material genético (ADN viral) hacia el interior. ^(1,5)

3. **Biosíntesis:** también se denomina fase de eclipse, ya que en esta fase no es posible visualizar copias del virus en la célula, sin embargo, en esta fase está ocurriendo la síntesis del ARN viral para la formación de las proteínas de la cápside que dará origen a más fagos, además de la síntesis de enzimas denominadas endolisinas, que actúan junto con las holinas para destruir el ADN de la bacteria. ^(1,5)
4. **Maduración:** las cápsides se ensamblan a partir de las proteínas previamente formadas y el ARN viral es empaquetado dentro de las mismas para originar más bacteriófagos. ^(1,5)
5. **Lisis:** esta es la etapa final del ciclo lítico, gracias a la acción de las endolisinas y la hidrólisis de peptidoglicanos vamos a obtener como resultado la desestabilización de la pared celular bacteriana haciendo que esta se rompa, de manera que los nuevos bacteriófagos pueden salir de la célula hospedera y tienen la capacidad de infectar otra célula bacteriana, todo este proceso lleva a la muerte celular bacteriana. ^(1,5)

Mecanismo de acción

El proceso de infección se da gracias a que algunos fagos poseen péptidos antimicrobianos, (enzimas hidrolíticas específicas), que pueden desintegrar la cápside de polisacáridos que poseen algunas bacterias, potenciando la absorción e iniciando el proceso de infección en nuevas bacterias. Otros fagos además poseen hidrolasas de peptidoglicano asociadas a bacteriófagos que se encargan de abrir una brecha en la pared celular bacteriana por el cual el fago inyecta su material genético, para posterior producir lisis celular. Los fagos de doble cadena codifican proteínas líticas llamadas endolisinas que, junto con otras proteínas, las holinas destruyen la pared celular de la bacteria infectada.

La lisis se provoca porque los péptidos pasan por una reorganización estructural convirtiendo a la pared celular en una estructura ahora de carácter anfipático, y también por un aumento de la presión osmótica en el citoplasma bacteriano. Estos procesos ocurren sobre todo en las bacterias Gram positivas, pues a diferencia de las bacterias Gramnegativas, estas poseen una membrana externa que protege a los peptidoglicanos,

dando como resultado bacterias que podrían ser resistentes a las endolisinas. Con los avances en su investigación se ha planteado la modificación genética de estas lisinas para que puedan atravesar la membrana externa, mediante la unión de una endolisina y un péptido policatiónico a las que se denominan Artilisinas. ^(1,6)

Los bacteriófagos atacan con exactitud a las bacterias debido a que estas poseen en su capa externa una estructura química que cumple el papel de receptor para cierto tipo de fagos. En algunos casos se ha visto que el receptor tiene una especificidad tan estrecha que se ha llegado a utilizar como un medio para identificar el tipo de bacteria. ⁽⁵⁾

Aplicaciones terapéuticas de los fagos

La fagoterapia en los últimos años ha tenido grandes avances y cada vez se suman nuevos casos de infecciones tratados con bacteriófagos, por lo que su utilidad cada vez es mayor frente a ciertas bacterias. Entre ellas tenemos:

Tratamiento de infecciones persistentes por la presencia de biofilms estos son microorganismos que fabrican una matriz extracelular que las hace más resistente a la función antimicrobiana, causando infecciones crónicas y persistentes. Algunos fagos han logrado atravesar esta biopelícula logrando eficacia como antimicrobiano, superando incluso al tratamiento antibiótico. ⁽⁷⁻⁹⁾

Tratamiento contra cepas resistentes a antibióticos, por ejemplo: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, bacterias Gram negativas resistentes a cefalosporinas de tercera generación y enterococos resistentes a la vancomicina. ⁽⁶⁾ También se está explorando la posibilidad de la utilización de bacteriófagos para la descontaminación de superficies dentro del ambiente hospitalario, ya que dichos lugares se encuentran colonizados por bacterias (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*) que en algunas instancias son causantes de infecciones en los pacientes hospitalizados. ⁽¹⁾

Gracias a algunos estudios realizados se han podido encontrar numerosas ventajas de la aplicación de fagoterapia, de las cuales se puede mencionar las siguientes: Debido a que los fagos poseen una interacción única entre su estructura antirreceptora y los receptores bacterianos es muy ventajoso para el desarrollo de terapias ya que no causaría daños colaterales a la microflora humana residente. También por su evolución los bacteriófagos pueden llegar a ser muy específicos y eficaces a la hora de eliminar selectivamente a su hospedero. Cuando se encuentran frente a su objetivo, se autorreplican facilitando el régimen de dosificación en los pacientes, logrando tratar con

éxito infecciones provocadas incluso por bacterias multirresistentes. Se ha demostrado que su utilización no provoca deterioro medio ambiental importante, pues no causa daño a los microorganismos circundantes. ⁽⁷⁾

Por la simplicidad de su genoma los fagos pueden ser fácilmente alterados mediante ingeniería genética, para que estos puedan ser utilizados juntamente con un antibiótico aumentando su función bactericida. ⁽¹⁰⁾

Nanofarmacología

La nanofarmacología en la actualidad es considerada como una de las ramas más nuevas y recientes relacionadas con la farmacología, ya que se relaciona con la búsqueda de la relación que tienen los nanomedicamentos con los sistemas vivos a nanoescala. Es la aplicación de la nanotecnología al desarrollo y/o descubrimiento de métodos de administración de fármacos. En este contexto, la nanomedicina puede ser un vehículo (nanoportador) diseñado para la liberación farmacológica de un agente (principio activo). ⁽¹¹⁾

La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) manifiesta que a pesar de que a nivel farmacéutico el prefijo “nano” ha sido utilizado de manera indiscriminada, muchas veces sin que exista la necesidad de hacerlo e incluso cayendo en la redundancia, se puede definir a la nanofarmacología como el uso que se hace a la nanotecnología para desarrollar nuevas formas o métodos innovadores para la liberación de fármacos o el uso de los mismos, un ejemplo claro de esto podría ser la detección temprana del cáncer gracias a los nanodispositivos que hacen parte de este tipo de tecnología, los cuales son capaces de brindar un diagnóstico más certero y preciso. ⁽¹¹⁾

La medicina de hoy en día ha empezado a centrarse de manera más frecuente en nanoportadores, aquí podremos observar dendrímeros que son macromoléculas tridimensionales de construcción arborescente, nanopartículas, nanomateriales constituidos de Carbono, nanoconjugados de polímeros y medicamentos. Todos estos tienen un alto potencial de suministrar fármacos, su gran valor terapéutico está dado por las características físicas, químicas y biológicas importantes que poseen. ⁽¹²⁾

La nanomedicina en conjunto con la nanofarmacología es de gran ayuda para el tratamiento de enfermedades, dada la magnitud y urgencia de la necesidad insatisfecha en áreas de terapia, con esto se podría llegar a que los medicamentos puedan tener una

vida más prolongada y se pueda prevenir y disminuir de esta manera las tasas de mortalidad altas de muertes prematuras a nivel mundial. ⁽¹²⁾

Las nanopartículas poliméricas mejoran la toxicocinética del medicamento, su disolubilidad todo esto debido a que hay un aumento en la correlación entre la superficie y el volumen de cada una de las partículas pequeñas y un exceso de la biodisponibilidad llevando en sí a una exposición disminuida, todo esto por el metabolismo excesivo. Puesto que hay una condensación aumentada de los medicamentos en los órganos diana, un control de dosis más preciso y parámetros farmacodinámicos mejorados, reducirá significativamente la parte tóxica que presentará el medicamento. ⁽¹³⁾

Historia

El término nanotecnología fue introducido por primera vez el 29 de diciembre de 1959 en la reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Física en el Instituto de Tecnología de California por el premio Nobel de física Richard Feynman (Premio Nobel de Física de 1965) bajo el título “Hay suficiente espacio en el fondo”. Sugiere usar un conjunto de brazos robóticos para crear copias de sí mismos de una décima parte del tamaño del original, luego usar el nuevo conjunto de brazos robóticos para crear un conjunto aún más pequeño, y así sucesivamente hasta alcanzar la escala molecular. Esta discusión es una primera impresión de la nanotecnología. ⁽¹⁴⁾

La nanofarmacología es el uso de la nanotecnología para descubrir nuevas entidades moleculares farmacológicas; selección de medicamentos para individuos específicos para maximizar la efectividad y minimizar los efectos secundarios; y entregar medicamentos a sitios o tejidos seleccionados en vivo. ⁽¹⁴⁾

La nanofarmacología alberga gran importancia puesto que en la actualidad alrededor del 70% de los medicamentos que ingresaron recientemente en el mercado son poco solubles y la mayoría de estos son muy tóxicos, es por ellos que gracias a la acción de esta revolucionaria técnica el aumento de esta toxicidad llegaría a bajar de manera significativa, mejorando su potencial terapéutico. Pero primeramente todos estos nanofármacos deben cumplir con una serie de criterios estrictos para poder ingresar de manera exitosa a las farmacéuticas. ⁽¹⁵⁾

Las siguientes se han considerado las principales ventajas de la nanofarmacología: Los nanoportadores mejoran el perfil farmacocinético de los fármacos, protegen las moléculas activas del metabolismo y la degradación, la liberación del fármaco se puede controlar a un ritmo constante a lo largo del tiempo,

presenta una alta capacidad de usar un ligando específico para llegar a un sitio u objetivo específico, también se ha visto que minimiza los efectos secundarios al administrar solo el nivel deseado de medicamento en el sitio exacto. ⁽¹⁶⁾

Principales nanosistemas

Al hablar de los principales nanosistemas que se encuentran actuando a nivel de la nanofarmacología, tenemos dos grandes y más importantes grupos de los que se hablará a continuación: ⁽¹⁷⁾

- **Nanoestructuras orgánicas:** En este grupo, los materiales poliméricos utilizados para la formación de nanoesferas son nanocápsulas, micelas, liposomas, dendrímeros y conjugados polímero-fármaco. ⁽¹⁸⁾

Nanocápsulas: están hechas de nanotubos de carbono con láminas de grafeno enrolladas y selladas en los extremos. “Estas nanocápsulas son impermeables porque las paredes de grafeno evitan que los átomos radiactivos se dispersen a otras partes del cuerpo”. ⁽¹⁵⁾

Micelas: grupo de partículas de aceite con dos polos, o una estructura que se forma cuando un surfactante alcanza una cierta concentración en el agua. ⁽¹³⁾

Liposomas: son vesículas esféricas de tamaño pequeño compuestas por una bicapa de fosfolípidos dispuestos en una estructura similar a una membrana celular. ⁽¹⁴⁾

Dendrímeros: son moléculas inestables poliméricas tridimensionales sintetizadas químicamente con formas bien definidas, tamaños a nanoescala y propiedades fisicoquímicas similares a las biomoléculas. ⁽¹⁴⁾

- **Nanoestructuras inorgánicas:** Esta clasificación incluye nanopartículas de óxido de metal, nanopartículas de sílice mesoporosas y nanotubos de carbono. ⁽¹²⁾

Nanofarmacos

Existe un creciente interés por la nanomedicina en la medicina personalizada. Esta es una verdadera revolución en nanotecnología y nanomedicina. Los nanomedicamentos son fármacos que involucran nanopartículas. Estas a su vez son partículas de entre 1 y 100 nanómetros (nm) de tamaño. Un nanómetro es la millonésima parte de un milímetro. ⁽¹⁹⁾

En nanomedicina, las nanopartículas contienen fármacos activos y actúan como nanotransportadores. Estos nanomedicamentos tienen como objetivo mejorar la distribución de fármacos, la vida media, la solubilidad y el perfil de liberación. También

trata de reducir la toxicidad. Es por ello que en enfermedades o patologías las cuales estén pasando por sus procesos agudos y crónicos, se logran superar las barreras anatómicas y fisiológicas para lograr una mejor respuesta con dosis más bajas. ⁽²⁰⁾

Los principales nanofármacos en el mercado

ThermoDox® y NanoTherm® son dos ejemplos exitosos de nanomedicinas basadas en termoterapia que usan calor para eliminar tumores (Nanotherm®) o inducen la liberación de fármacos en un sitio objetivo (ThermoDox®). Ambos productos utilizan nanomateriales sensibles al calor para generar calor en respuesta a ultrasonido enfocado (ThermoDox®) o campos magnéticos alternos (NanoTherm®). ⁽²¹⁾

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo consistió en una revisión bibliográfica sistémica con una metodología descriptiva analítica y sintética, a partir de artículos científicos relacionados con la Fagoterapia y la nanofarmacología. Se realizó la consulta en las bases de datos como: Scielo, Web of Science, SCOPUS, Cochrane, Elsevier, PubMed, Redalyc, la búsqueda se realizó en inglés, español y portugués mediante palabras clave que facilitan la recolección de información.

Se recolectaron 55 artículos de los cuales se seleccionaron 25 que fueron aceptados y aprobados por los autores se incluyeron tanto en la sección de introducción, resultados y discusión, se excluyeron 11 por tener información incompleta de los autores o año de publicación, 5 por tener información repetida, 8 no se consideraron por no ser artículos de libre acceso, y 6 por no estar relacionados con el tema.

Es importante recalcar que no se limitó la búsqueda de artículos o documentos por año de publicación, sin embargo, se establecieron como criterios de inclusión textos afines a la temática.

RESULTADOS

Jordy y Nuria Reina, mediante su artículo publicado en el 2018 refieren que los fagos son considerados como componentes con acción antibacteriana con posibilidad de regular las poblaciones bacterianas naturales, de la misma manera Venturini y colaboradores manifiestan que los bacteriófagos son virus especializados en atacar bacterias, por lo tanto, están siendo considerados como alternativas a los antibióticos mediante su estudio publicado en el 2019. ^(7,10)

En el mismo estudio también se menciona la implementación de la terapia con fagos inició en Francia y Bélgica hace cientos de años, sin embargo, este programa fue

desplazado por el descubrimiento y uso de antibióticos como la penicilina, además en el estudio de Venturini y colaboradores mencionaron que el uso de los bacteriófagos en el ámbito clínico ha sido retrasado debido a obstáculos legislativos y por la falta de conocimiento sobre la biología de estos. ^(7,10)

Países como Polonia y la Unión soviética que son considerados como precursores en la utilización de fagos, realizaron varios estudios entre 1983 y 1987 en donde suministraron preparados de fagos a pacientes que presentaba infecciones o heridas superficiales o cutáneas, en donde los principales agentes causales eran la E. coli, Pseudomona, Proteus y Staphylococcus aureus. Los resultados que arrojó este estudio determinaron que un 92.4% de los pacientes se curaron. ⁽¹⁰⁾

En Europa occidental se realizaron los primeros estudios para el tratamiento de las otitis ocasionadas por Pseudomonas aeruginosa según Jordy y Nuria Reina, de manera que se determinó que el 50% de los síntomas disminuyeron, y de la misma forma se supo que aquellos pacientes que fueron tratados con fagos disminuyeron la carga bacteriana hasta en un 80%, así mismo Guevara et. al mencionan que, aunque la terapia con fagos haya sido utilizada históricamente a principios del siglo XX, esta se detuvo debido al descubrimiento de antibióticos muy eficaces para el tratamiento antibacteriano. ^(6,10)

A pesar de los múltiples estudios donde se pueden evidenciar todas las ventajas del uso de fagos, existe una desventaja que es la necesidad de establecer los agentes causales de la infección; esto debido a que existen fagos específicos para cada bacteria, además se cree que las bacterias también podrían desarrollar resistencia ante los bacteriófagos, por lo que su eficacia sería transitoria según un estudio publicado por Guevara et. al en el 2020, aunque los mismos autores también mencionan que utilizar un conjunto de fagos en un cóctel evitará dicha resistencia, aunque esta práctica sigue siendo un reto. ^(6,10)

Gracias a los numerosos estudios realizados en años siguientes, los autores observaron que los biofilms producidos por el Proteus mirabilis y el Clostridium difficile, asociados a infecciones de catéter urinarios disminuyeron con la implementación de una terapia con preparados de múltiples fagos, de sobremanera gracias al estudio de Ortega y Hernández en 2018 se sabe que los biofilms están asociados a infecciones crónicas y persistentes impactando negativamente a distintas

áreas de salud debido a que cada vez las infecciones son más difíciles de tratar con los antibióticos convencionales. ^(8,10)

En los últimos años el aumento de la resistencia a antibióticos se ha constituido como un problema indeseable, por lo que se ha retomado el estudio de los fagos como alternativa terapéutica, de manera que en el 2015 se convocó a una reunión organizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) con el objetivo de establecer alternativas para el tratamiento de infecciones multirresistentes, en donde la fagoterapia tomo un lugar de importancia, sin embargo, en el artículo de Guevara y Hernández, mencionan que dicha alternativa sigue enfrentando retos debido a que aún no existen guías ni regulación sobre el uso de esta opción terapéutica. ^(6,10)

En los estudios realizados en humanos se demostró que la lisis bacteriana provocada por los fagos es inferior comparada a la que se produce con el uso de antibióticos, como consecuencia de esto, en estudios realizados en años posteriores se propuso la modificación en el genoma de los fagos, de tal manera que su actividad lítica bacteriana aumenta juntamente con el uso de antibióticos para potenciar el efecto. ⁽¹⁰⁾

Según Jordy y Nuria Reina en su estudio publicado en el 2018, indica que desde el 2013 existen estudios previos donde se dio a conocer la eficacia de los fagos en tratamientos para infecciones cutáneas, intestinales y quemaduras infectadas por *E. coli* y *Pseudomona aeruginosa*. También mencionan en el mismo artículo que en el 2017 se realizó un estudio donde se comparó la eficacia del tratamiento convencional para el pie diabético causado por *Staphylococcus aureus*, en comparación al uso de fagos juntamente con el tratamiento convencional, en donde se demostró que el uso de fagos potencia el efecto lítico en contra de la bacteria. ⁽¹⁰⁾

En el artículo publicado por Venturini y colaboradores nos indican que existe un estudio realizado en Adelaida en donde se pudo demostrar que la utilización de lavados nasales con fagos proporciona buenos resultados en el tratamiento contra la sinusitis estafilocócica crónica, además en el 2018 este mismo producto fue utilizado por primera vez por vía intravenosa para tratar la sepsis grave en Westmead. ⁽⁷⁾

Según Conceição y colaboradores en el artículo publicado en el año 2020 nos habla acerca de que los avances científicos en relación a la nanofarmacología han permitido una mejor manipulación, producción y visualización de nanoestructuras, para que en un tiempo se pueda dar un aumento en el uso de tecnología en dispositivos médicos para la creación en masa de los nanofármacos. ⁽¹¹⁾

En otro artículo publicado por Rojas et. al en 2016, se dio a conocer que los nanofármacos más importantes que ingresaron por primera vez en el mercado fueron de gran utilidad para el cáncer ya que consistían en nanopartículas de albúmina cargadas con paclitaxel, las mismas que se introdujeron en el 2005 para el tratamiento de cáncer metastásico de mama, pulmón y páncreas. Sin embargo, se llegó a la conclusión de que se deben seguir haciendo más estudios para comprobar su eficacia. ^(12,21)

Abdussalam en su artículo publicado en 2019 nos habla de estudios en los cuales se relaciona la nanofarmacología con la nanoterapia en la cual nos indica que la nanofarmacología se puede aplicar a la nanoterapia y se considera la esperanza para el tratamiento de enfermedades actualmente intratables como el cáncer y el virus de la inmunodeficiencia humana. ⁽¹⁶⁾

Según Barata y sus colaboradores en su artículo publicado en 2021 nos indican que se realizaron varios estudios a lo largo de los años acerca de la nanofarmacología y los nanomedicamentos en los cuales hacen referencia a que se puede encontrar una descripción general de la disponibilidad actual del mercado y el uso de los nanomedicamentos en la medicina clínica, así como su diversidad, clasificación farmacéutica y los beneficios del uso de la escala nanométrica. Para la resolución de varias enfermedades entre las cuales destaca el tratamiento para el cáncer. ⁽²⁰⁾

En un estudio realizado por Jair Téllez se puede observar que la nanofarmacología va de la mano con las técnicas de nanoencapsulamiento lo cual permite optimizar al fármaco, este proceso lo llevan a cabo mediante nanopartículas, lo cual ayuda a que los fármacos mejoren sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, además de que disminuye la probabilidad de que se produzca una intoxicación e incrementa la bio disponibilidad, de manera que se ha constituido como una principal alternativa terapéutica en el caso de enfermedades infecciosas. ⁽²¹⁾

El mismo estudio da a conocer que es muy importante contar con sistemas de administración específicos para los nanofármacos ya que estos ayudan a que la concentración de estos incremente en los sitios donde son necesarios, es decir, en los lugares que presenten infecciones, disminuyendo posibles efectos secundarios además de que dependiendo del sistema de administración la vida media se alarga y la toxicidad baja, todo esto es concuerda con el estudio de Urrejola et. al en donde se menciona que la principal ventaja de la utilización de sistemas específicos para la administración de

nanofármacos disminuyen los efectos secundarios, ya que se concentran específicamente en el sitio de acción deseado. ^(18,21)

DISCUSIÓN

El uso de los bacteriófagos para el tratamiento de enfermedades infecciosas empezó hace más de 80 años con el descubrimiento de Felix d'Herelle y empezaron las primeras aplicaciones para comprobar su eficacia y seguridad, el primer paciente en ser curado con el uso de bacteriófagos se trataba de un niño de 12 años que presentaba disentería hemorrágica, fue ahí cuando se dieron cuenta que el uso de la terapia con fagos era segura, sin embargo, el descubrimiento de antibióticos activos contra grandes grupos de bacterias hizo que los estudios sobre los fagos quedarán relegados ⁽³⁾

Según (García et al. 2005) consideran que la disentería hemorrágica abarca aproximadamente el 15% de las causas por las cuales los niños son llevados a una casa de salud, y que la bacteria causante más frecuente es la *Shigella* spp por lo que su morbi-mortalidad es elevada. La Organización Panamericana de la Salud, la Organización Mundial de la Salud, recomienda que el tratamiento adecuado para la diarrea hemorrágica se basa en el uso de antibióticos para combatir la *Shigella*, debido a que se ha demostrado mejoría del cuadro clínico y menos complicaciones, aunque como mencionan los autores “La elección del antibiótico constituye un problema dada la creciente resistencia de este agente” ⁽²²⁾.

El tratamiento contra la shigelosis se ha ido modificando debido a la resistencia antibacteriana. En 1940 en Japón se descubrieron cepas de *Shigella* que no cedían ante las sulfonamidas. Posteriormente en 1950 se observó que esta bacteria también desarrollo defensa contra las tetraciclinas y el cloranfenicol, convirtiendo a la ampicilina como medicamento de primera línea. En el año de 1980 este germen también superó a la ampicilina, ubicando al clotrimazol como el tratamiento de elección. Hasta el año 2007 el manejo contra la Shigelosis consistía en la administración de fluoroquinolonas, β -lactámicos y el cotrimoxazol, sin embargo, nuevamente esta bacteria desarrolló resistencia. ⁽²³⁾

El estudio realizado (Abreu et al. 2021) dio como resultado que: *Shigella* spp. Es resistente en un 84% al ácido nalidíxico y un 48% a la ampicilina, aunque no presentan resistencia al ciprofloxacino, al cloranfenicol y a la amikacina, por otro lado, con un 72 % la *Shigella sonnei* mostró resistencia al ácido nalidíxico, seguido de un 40% hacia la

ampicilina y hacia el sulfametoxazol-trimetoprim el 32%, respectivamente, pero ninguna cepa indicó resistente al ciprofloxacino, al cloranfenicol y a la amikacina. ⁽²³⁾

En el año de 1921 en París gracias a los ensayos de un laboratorio fue posible la comercialización de los primeros medicamentos que contenían fagos, algunos de ellos eran el Bacto-coli-phage y el Bacto-staphy-phage, que eran productos activos contra enfermedades causadas por *E. coli* y *Staphylococcus aureus* respectivamente, estos fueron llevados al mercado por la compañía que actualmente se la conoce como L'Oreal. La comercialización de dichos productos llevó a que compañías en países como Estados Unidos comiencen sus propias investigaciones sobre el uso de fagos. ⁽²⁴⁾

Las primeras aplicaciones fueron a nivel de la industria de alimentos, en donde una compañía norteamericana llamada Intralixy consiguió el permiso de la FDA para la utilización de dos productos en alimentos para consumo humano, se tratan del ListShield y el EcoShield, que van a actuar contra la *Listeria monocytogenes* y la *E. coli* respectivamente. En los años siguientes esta misma compañía siguió con sus estudios y cuentan con cócteles de fagos como lo son los denominados PLSV-1 y INT-401 que son utilizados para enfermedades causadas por *Salmonella* y *Clostridium perfringens* respectivamente. ⁽²⁴⁾

Estudios de muestran que el tratamiento antibiótico para la infección causada por *Salmonella* es cada vez menos eficiente a causa del desarrollo cepas de *Salmonella* resistentes a estos tratamientos, además sus efectos adversos también “genera una necesidad creciente de tratamientos alternativos”, y aunque se están desarrollando nuevas alternativas para el tratamiento por ejemplo el uso de microorganismos probióticos, sigue existiendo una racha entre su uso seguro y la posibilidad de que estos probióticos actúen como patógenos oportunistas que no puedan ser atacados con antibióticos. ⁽²⁵⁾

Los primeros estudios actuales que fueron realizados en la década pasada demuestran que los fagos son de utilidad en aquellas infecciones que tienen como agente causal a microorganismos como la *Salmonella* entérica, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* y *Pseudomona aeruginosa* principalmente, como ejemplo de esto tenemos el éxito en la aplicación alimentaria del fago O157:H7 que fue utilizado para detener la colitis hemorrágica causada por *Escherichia coli*, también se puede destacar el fago T4 que actúa contra el mismo microorganismo mencionado anteriormente, su principal acción es la inhibición de la absorción y replicación de esta bacteria causante de diarrea

toxicológica, por lo que se posicionó como principal alternativa terapéutica ya que también se evidencio que el uso de este fago no modifica la flora del intestino. ^(3,10)

En los últimos años uno de los principales problemas que presentan la mayoría de los países es la multirresistencia de las bacterias contra los antibióticos, lo que ha llevado a que los países más desarrollados retomen los estudios sobre los fagos, ya que la aparición de bacterias sensibles a 1 o 2 antibióticos se ha vuelto un problema, y la fagoterapia aparece como una alternativa esperanzadora para el tratamiento de las enfermedades bacterianas. ⁽³⁾

Dentro de los estudios más actuales, para el 2010, la compañía norteamericana ubicada en Maryland, Estados Unidos, Intralytix se encontraba en pleno desarrollo, conjuntamente con ayuda del Instituto Tbilisi, de un polímero llamado PhagoBioDerm que puede ser utilizado de manera tópica principalmente en pacientes con infecciones cutáneas, además se sabe que esté preparado es activo contra los principales microorganismos causantes de infecciones de piel como el *S. aureus*, *Pseudomona*, *Streptococcus*, entre otros, además la ventaja de este polímero es que para potenciar su acción lítica, se encuentra unido a un antibiótico de amplio espectro (ciprofloxacina), lo que hace que aumente su acción y sea más eficaz. ⁽²⁴⁾

A pesar de existir varios estudios en donde se demuestran las múltiples ventajas de la fagoterapia, en un artículo realizado por Angel Lopardo, se menciona que aún existen ciertos inconvenientes en el uso de los mismos, el autor llega a mencionar que no existen guías que regulen el uso de los fagos y también toma importancia el ámbito legal ya que el uso de estos preparados no se encuentran totalmente aprobados, además también menciona que no existen cepas de fagos que sean únicamente líticos, por lo que al administrarlos, su eficacia disminuye, así mismo menciona que cada cierto tiempo los cócteles de fagos deben irse modificando ya que algunas bacterias suelen presentar patrones de resistencia, lo que contribuye también a la reducción de su eficacia. ⁽³⁾

Vinay Bhardwaj, Ajeet Kaushik, Ziad M. Khatib, et al, en su artículo publicado el año 2019 refieren que para el desarrollo de medicamentos basados en la nanotecnología existen muchos retos y dificultades que se traducen en altos costos y en una inversión importante de tiempo, sin embargo todas estas dificultades son pasadas por alto al momento de tomar en cuenta los beneficios que este tipo de medicina moderna acarrea, como por ejemplo técnicas innovadoras en cuanto al tratamiento de cáncer y de problemas cerebrales, pero que a pesar de que existen muchas dificultades técnicas y no

técnicas, según los autores antes mencionados, los puntos más importante son que no existe un método analítico que cuantifique en tiempo real la biodistribución de nanopartículas y liberación de fármacos, en la clínicas lo cual se traduciría en un marcador de eficacia.

También indican que un punto a considerar es los análisis preclínicos que deben ser realizados, para la realización de estos medicamentos, los cuales para que tengan validez clínica deben tener una muestra considerable, así mismo tendrían que ser métodos que no causen dolor a los organismos en los que se esté realizando la prueba, que en este caso generalmente suelen ser animales, para ello usan como ejemplo el proceso por el cual trascurrió el primer fármaco nano Doxil® que en su momento paso por un ensayo clínico fallido hasta su mejora que aun continua en proceso, atravesando por su escasez hasta llegar a la producción de su similar genérico Lipodox®, lo cual demuestra que aparte del desarrollo de este tipo de fármacos también es importante tener en cuenta el desarrollo de sus versiones genéricas, como lo indica Davenport en el año del 2014.⁽¹⁷⁾

En uno de los artículos realizados por Castro J y sus colaboradores en el año 2013 nos hablan acerca de estudios realizados en 449 pacientes a los cuales se les administraron infusiones de estos dos nanofarmacos, arrojando resultados que los llevaron a observar cada una de las contraindicaciones que presentaban los pacientes con paclitaxel y docetaxel, una de las reacciones a la que mayor importancia dieron fue a la hipersensibilidad. La mayoría de las reacciones se resolvieron aumentando la premedicación reduciendo la velocidad de dosificación y luego aumentando gradualmente la velocidad. Algunos autores sugieren alternativas a la reducción de la tasa de dosificación, como reducir la concentración de dosificación o considerar un régimen de desensibilización cuando se administran dosis aumentadas.⁽²¹⁾

Debido a que hay pocos estudios realizados acerca de la nanofarmacología hay uno realizado en el que nos hablan de la necesidad inmediata de que realizar nuevas tecnologías que sean específicas para que la efectividad de los nanomedicamentos tanto recientes como los ya antes desarrollados que se administran para el tratamiento contra el cáncer y los trastornos neurológicos. A partir de la aceptación de la FDA para la primera administración de fármacos con nanotecnología "Doxil" en 1995, se ha producido una aceleración en su crecimiento en el mercado de la quimioterapia con nanotecnología para el cáncer y las enfermedades neurológicas, fueron alrededor de 50

de nanofarmacos en el mercado y varios en estudios realizados de manera clínica. En el año 2017 fue aprobado por la FDA "Kymriah" que es otro de los nanomedicamentos que fueron desarrollados mediante esta nanotecnología contra los tumores cancerígenos, el cual se basaba en la inmunoprofilaxis de células T con CAR. ⁽²⁰⁾

En la recomendación de 2011 de la Comisión Europea, nos habla del uso de nanomateriales aquellos que son naturales o artificiales, los cuales están formados por partículas en estado libre o en forma de agregados que son adecuados para la elaboración de cualquier nanofarmaco, es así que hablan de que estos ingresan de manera más factible y rápida al torrente sanguíneo por medio de varias rutas como son la piel, el tracto respiratorio o intestinal, incluso por vía parenteral. Esta transferencia de nanopartículas a la sangre asegura la interacción entre los nanomateriales, el plasma y los elementos sanguíneos, los mismos que al ser usados con los nanofarmacos será de mayor eficacia para poder asegurar un tratamiento verídico contra cualquier tipo de cáncer. ^(19,21)

CONCLUSIONES

A partir de la evidencia recolectada deducimos que tanto la fagoterapia como la nanofarmacología son alternativas que podrían revolucionar la medicina como la conocemos actualmente debido a que según los estudios analizados y a pesar de que no existe la suficiente evidencia de su eficacia, en comparación a la utilización de antibióticos u otros fármacos, en los artículos que hemos podido analizar observamos que estos pueden constituir una buena opción terapéutica para algunas enfermedades causadas por microorganismos multirresistentes, como es el caso de la fagoterapia, y otras enfermedades como el cáncer de páncreas que han sido tratadas de manera eficaz con el uso de la nanofarmacología. A pesar de los pocos estudios realizados, se ha demostrado que el empleo de estas terapias da buenos resultados como es el caso de los nanofármacos, en el cual su función se basa en aumentar la biodisponibilidad del medicamento con la administración de pequeñas dosis siendo estas eficaces para el tratamiento del paciente.

Al conocer sobre la existencia de la resistencia microbiana ante algunos antibióticos, así como la incidencia de cáncer y de otras enfermedades que aumenta año tras año a nivel mundial, consideramos que es importante que se retomen los estudios e investigaciones no solo a nivel de Latinoamérica y Europa, si no a nivel mundial sobre la utilización y seguridad de estas alternativas terapéuticas y su uso en otro tipo de

enfermedades y no solamente en las mencionadas anteriormente, así como también la creación de guías medicas que puedan ser aprobadas y empleadas dentro de las diferentes casas de salud.

Finalmente es importante recalcar que, para el desarrollo de estas dos técnicas innovadoras de la salud y acceso a las mismas, se requieren de altos costos, y aunque se ha visto que la relación costo beneficio de estos tratamientos es la adecuada, no es accesible para la población en general, por lo tanto, se deberían de crear alianzas entre el sector público y privado con el fin de reducir costos, pues creemos que la salud tiene que ser para todos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jimenez Quiceno MSc, PhD. JN, Gallego Gómez MA. Bacteriófagos más allá de la fagoterapia. Hechos Microbiológicos [Internet]. el 16 de agosto de 2022 [citado el 26 de febrero de 2023];13(1):20–36. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/hm/article/view/349832/20809039>
2. Catalina PP, Angela-Victoria HM, Andrés-Fernando GB, Martha-Josefina VF. Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. Perspectivas en Colombia. Vol. 20, Universitas Scientiarum. Pontificia Universidad Javeriana; 2015. p. 43–60.
3. Lopardo HA. Fagotherapy: Multi-drug resistance compel us to review the past. Rev Argent Microbiol [Internet]. el 1 de enero de 2017 [citado el 26 de febrero de 2023];49(1):1–2. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-microbiologia-372-pdf-S0325754117300408>
4. Talavera-González JM, Talavera-Rojas M. Bacteriófagos, los virus come-bacterias: historia de dos mentes científicas. Revista Digital Universitaria [Internet]. el 10 de septiembre de 2021 [citado el 5 de marzo de 2023];22(5). Disponible en: https://www.revista.unam.mx/wp-content/uploads/v22_n5_a9.pdf
5. Domínguez Navarrete N. Bacteriófagos. Revista de la Facultad de Medicina Humana [Internet]. el 15 de enero de 2020 [citado el 5 de marzo de 2023];20(1):164–5. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v20n1/2308-0531-rfmh-20-01-164.pdf>
6. Guevara Agudelo FA, Muñoz Molina LC, Navarrete Ospina J, Salazar Pulido LM, Pinilla Bermúdez G. Innovaciones en la terapia antimicrobiana. Nova [Internet]. 2020 [citado el 12 de marzo de 2023];18(34):9–25. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702020000200009
7. Venturini C, Fabjian AP, Cy Lin R. Bacteriophage therapy for severe infections. Microbiol Aust [Internet]. 2019 [citado el 12 de marzo de 2023];40(1):20–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587298/>
8. Ortega-Peña S, Hernández-Zamora E. Microbial biofilms and their impact on medical areas: Physiopathology, diagnosis and treatment. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2018 [citado el 12 de marzo de 2023];75(2):79–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658950/>
9. Smith S, Waters V, Jahnke N, Ratjen F. Standard versus biofilm antimicrobial susceptibility testing to guide antibiotic therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. el 10 de junio de 2020 [citado el 11 de marzo de 2023];2020(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7388933/>

10. Reina J, Reina N. Palabras clave: Bacteriofagos; Fagoterapia [Internet]. Vol. 31, Rev Esp Quimioter. 2018 [citado el 10 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159377/pdf/revespquimioter-31-101.pdf>
11. Apolinário AC, Salata GC, Bianco AFR, Fukumori C, Lopes LB. Opening the pandora's box of nanomedicine: There is needed plenty of room at the bottom. Quim Nova [Internet]. el 1 de febrero de 2020 [citado el 13 de marzo de 2023];43(2):212–25. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/qn/a/6kBXtzscWhJD7Fff57qVkmq/?lang=pt>
12. Rojas-Aguirre Y, Aguado-Castrejón K, González-Méndez I. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer? Educacion Quimica [Internet]. el 1 de octubre de 2016 [citado el 13 de marzo de 2023];27(4):286–91. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2016000400286
13. Aguilar ZP. Nanopharmacology. En: Nanomaterials for Medical Applications [Internet]. Elsevier; 2013 [citado el 13 de marzo de 2023]. p. 293–360. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123850898000078>
14. Bhardwaj V, Kaushik A, Khatib ZM, Nair M, McGoron AJ. Recalcitrant issues and new frontiers in nano-pharmacology [Internet]. Vol. 10, Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media S.A.; 2019 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01369/full>
15. Matai I, Garg D, Gupta U, Sachdev A. Nanopharmacology Intervention in Human Pathological Diseases. Intelligent Nanomaterials for Drug Delivery Applications [Internet]. el 1 de enero de 2020 [citado el 13 de marzo de 2023];123–39. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128178300000072>
16. Abdussalam-Mohammed W. Review of Therapeutic Applications of Nanotechnology in Medicine Field and its Side Effects. Journal of Chemical Reviews [Internet]. el 1 de julio de 2019 [citado el 13 de marzo de 2023];1(3):243–51. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/335243511_Review_of_Therapeutic_Applications_of_Nanotechnology_in_Medicine_Field_and_its_Side_Effects
17. Mazón-Suástegui JM, Tovar-Ramírez D, Ortiz-Cornejo NL, García-Bernal M, López-Carvallo JA, Salas-Leiva JS, et al. Efecto de medicamentos homeopáticos sobre crecimiento, supervivencia y microbiota gastrointestinal, en juveniles del pectínido *Argopecten ventricosus*. Rev MVZ Cordoba [Internet]. 2019 [citado el 13 de marzo de 2023]; 24(3):7328–38. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-02682019000307328

18. Urrejola MC, Soto L V, Zumarán CC, Peñaloza JP, Álvarez B, Fuentevilla I, et al. Sistemas de Nanopartículas Poliméricas II: Estructura, Métodos de Elaboración, Características, Propiedades, Biofuncionalización y Tecnologías de Auto-Ensamblaje Capa por Capa (Layer-by-Layer Self-Assembly) Polymeric Nanoparticle Systems: Structure, Elaboration Methods, Characteristics, Properties, Biofunctionalization and Self-assembly Layer by Layer Technologies [Internet]. Vol. 36, Int. J. Morphol. 2018 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022018000401463&lng=es
19. Lizarazo-Salcedo CG, González-Jiménez EE, Arias-Portela CY, Guarguati-Ariza J. Nanomateriales: un acercamiento a lo básico Nanomaterials: Being Closer to Basics [Internet]. Vol. 64, Nanomateriales: Artículo especial Med Segur Trab (Internet). 2018 [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2018000200109&lng=es.
20. Barata-Silva C, Maria Gobbo dos Santos L, Alves Vicentini-Neto S, Duque Magalhães C, do Couto Jacob S, Costa Moreira J. Nanomedicamentos: regulamentação e controle de qualidade. Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia [Internet]. el 31 de mayo de 2021;138–51. Disponible en: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1765>
21. Téllez Meneses JA. Nanoencapsulamiento como estrategia para mejorar la entrega de medicamentos para el tratamiento de enfermedades infecciosas: una visión general Nanoencapsulation as strategy for enhancing drug delivery for infectious diseases treatment: an overview. Rev Colomb Biotecnol [Internet]. 2021 [citado el 13 de marzo de 2023];23(2):3–5. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/biote/v23n2/0123-3475-biote-23-02-3.pdf>
22. García Gariglio L, Algorta G, Pérez MarC, Rubio I, Montano A. Diarrea con sangre.: Etiología y tratamiento antibiótico en niños asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. Enero 2003-abril 2004. Arch Pediatr Urug [Internet]. 2005 [citado el 13 de marzo de 2023];76(4):285–8. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492005000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
23. Duarte RA, Hernández del Sol CR, Mesa Delgado Z, García Gómez D, Bermúdez Alemán RI, Meras Jáuregui RM. Resistencia antimicrobiana de cepas de Shigella aisladas en el Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda [Internet]. Vol. 15, Acta Médica del Centro. 2021 [citado el 13 de marzo de 2023]. p. 270–9. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272021000200270&lang=pt

24. Segundo A N, Hernández B E, López V O, Torres, A O. Los bacteriófagos como una alternativa en el tratamiento de enfermedades infecciosas Bacterianas (Fagoterapia). Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas [Internet]. 2010 [citado el 12 de marzo de 2023];41(3):17–26. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57916078003>
25. Gut AM, Vasiljevic T, Yeager T, Donkor ON. Salmonella infection - prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review. Microbiology (Reading) [Internet]. el 1 de noviembre de 2018 [citado el 13 de marzo de 2023];164(11):1327–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30136920/>

CAPÍTULO III

INFECCION NOSOCOMIAL

Pérez J., Abad C., Parra M., Matute D.
DOI: 10.55204/pmea.35.c77

Jacinto Eugenio Pérez Ramírez ¹ [0000-0002-3685-1590] 
jacinto.perz@est.ucacue.edu.ec

Camila Estefanía Abad Espinoza ¹ [0000-0002-6104-5355] 
camila.espinoza@est.ucacue.edu.ec

Marco Antonio Parra Cuenca ¹ [0000-0002-5017-5250] 
marco.parra@est.ucacue.edu.ec

Doménica Monserrathe Matute Ortiz ¹ [0000-0003-0046-5978] 
domenica.matute@est.ucacue.edu.ec

¹ Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

Resumen: Las infecciones nosocomiales son una preocupación importante en el ámbito de la salud pública debido a su alta incidencia y consecuencias graves que pueden llegar a presentar para la salud de los pacientes, estas infecciones son aquellas adquiridas en ámbitos hospitalarios o en cualquier otro entorno de atención médica, que no estaban presentes o en proceso de incubación en el momento del ingreso del paciente, lo cual se ha llegado a convertir en un desafío para los sistemas de salud en todo el mundo, ya que, de no ser tratadas de la manera correcta, pueden aumentar la morbilidad y la mortalidad, prolongar la estancia hospitalaria, aumentar los costos de atención médica y contribuir al desarrollo de resistencia a los antibióticos, por lo que, la prevención y el control de las infecciones nosocomiales son fundamentales para garantizar la seguridad y la eficacia de la atención médica, por tal razón, se encontró necesario e importante realizar la siguiente revisión bibliográfica con la finalidad de describir puntos clave sobre las infecciones nosocomiales. Resultados. En la actualidad, según estudios que se han realizado por la National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS), se ha podido evidenciar que entre el 5% y el 10% de pacientes que se encuentran hospitalizados, han llegado a desarrollar algún tipo de infección intrahospitalaria. Conclusión: Las infecciones nosocomiales son un problema importante de salud pública que pueden llegar a tener graves consecuencias para los pacientes y que pueden ser prevenidas mediante medidas de control de infecciones y el uso responsable de los antibióticos.

Palabras clave: nosocomial, infección, intrahospitalario, resistencia bacteriana.

Abstract: Nosocomial infections are a major concern in the field of public health due to their high incidence and serious consequences for the health of patients, these infections are those acquired in hospital settings or in any other health care environment, which were not present or in the process of incubation at the time of admission of the patient, which has become a challenge for health systems worldwide, that if there are not treated correctly, nosocomial infections can increase morbidity and mortality, prolong hospital stay, increase health care costs and contribute to the development of antibiotic resistance. Therefore, the prevention and control of nosocomial infections are essential to ensure the safety and efficacy of health care, for this reason, it was necessary and important to conduct the following literature review in order to describe key points about nosocomial infections. Results. Currently, according to studies carried out by the National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS), it has been shown that between 5% and 10% of hospitalized patients have developed some type of hospital-acquired infection. Conclusion: Nosocomial infections are an important public health problem that can have serious consequences for patients and that can be prevented through infection control measures and the responsible use of antibiotics.

Key words: nosocomial, infection, in-hospital, bacterial resistance.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones nosocomiales, también conocidas como infecciones asociadas con la atención médica, son aquellas adquiridas por los pacientes durante su estancia en un hospital o centro médico, pueden ser causadas por diferentes agentes patógenos, tales como son las bacterias, virus u hongos, y pueden ser fatales; se transmiten de diversas maneras, incluido el contacto directo con personal médico o equipo médico contaminado, o incluso, pueden transmitirse a través del aire, lo cual a casos de pacientes que presenten un sistema inmunológico débil, pueden llegar a contagiarse de esta forma. ⁽¹⁾

Millones de pacientes se ven afectados por estas infecciones cada año, que son un problema común en todo el mundo, las infecciones nosocomiales pueden aumentar los costos médicos y prolongar la estadía de un paciente en el hospital, además de presentar riesgos para la salud del paciente, por lo cual, se han desarrollado numerosos métodos y protocolos, como una buena higiene de manos, el uso de equipo de seguridad y la limpieza y la desinfección constante de equipos, para prevenir estas infecciones. ⁽¹⁾

Además, es crucial promover el uso responsable de antibióticos y reducir su uso innecesario, porque el uso excesivo de estos medicamentos puede provocar la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos, lo que dificulta el tratamiento de infecciones como las nosocomiales y otras más, lo cual se está convirtiendo ya hoy en día en un problema para salud pública, porque pueden causar que se prolongue las estancias hospitalarias de pacientes en ya están enfermos o incluso aumentar su mortalidad, además que el tratamiento llega a ser más costoso. ⁽²⁾

Para considerar que la infección es de tipo nosocomial en un paciente que no se hallaba hospitalizado de manera previa, debe cumplir con uno o más de los siguientes requisitos: un historial previo de hospitalización de tres meses o más; ingreso en un entorno hospitalario; o un uso previo de fármacos antibióticos; el uso de dispositivos médicos, el uso de fármacos inmunosupresores, presencia de enfermedades tipo crónicas, presentar heridas abiertas, la utilización de catéteres y la presencia de otros pacientes que presenten infecciones, son factores de riesgo que pueden afectar la etiopatogenia de la infección nosocomial. ⁽²⁾

Debido al hecho de que las infecciones nosocomiales son causantes importantes de enfermedades y mortalidad en los entornos sanitarios, la epidemiología de las infecciones nosocomiales es un área importante de investigación para la prevención de enfermedades del tipo infecciosas. La investigación realizada por el Estudio de

Prevalencia Puntual y el Estudio de prevalencia de infecciones Nosocomiales en España encontró que aproximadamente el 7% de los pacientes hospitalizados tenían una infección relacionada con la atención durante el límite de prevalencia, de los cuales se estimó que el 5% de estos pacientes desarrollaron una enfermedad de tipo nosocomial durante su ingreso. ⁽³⁾

La amplia serie de resultados de los estudios mencionados, han permitido identificar datos de relevancia importantes en cuanto a la frecuencia y en los focos de infección de tipo nosocomial en el ámbito hospitalario; se consideraba, hasta hace algunos años que la infección que se desarrollaba en el tracto urinario era la infección con mayor prevalencia, pero en la actualidad, la estadística ha determinado que lo es la infección en el tracto respiratorio, a la que le sigue la infección de localización quirúrgica. ⁽³⁾

El NHSN (National Healthcare Safety Network) el cual es un programa encargado de estudiar la prevalencia en cuanto a infecciones en Estados Unidos, ha incorporado en sus informes respecto a datos microbiológicos, que, en cuanto a frecuencia de microorganismos que causan infecciones nosocomiales, ha determinado que la mayor parte de estas infecciones son causadas por un grupo de ocho microorganismos, dentro de los cuales el más notorio es el S. Aureus en el ámbito pulmonar, mientras que, el Escherichia Coli es el más común dentro de las infecciones urinarias. ⁽³⁾

Entonces, disponer de esta información es importante, tanto en el ámbito clínico como en el epidemiológico, especialmente, teniendo en cuenta que estos microorganismos pueden llegar a presentar de forma notoria una alta resistencia antibiótica, por lo cual, el objetivo del presente capítulo es describir estas infecciones del tipo nosocomial y su importancia de estudio dentro del ámbito de la medicina.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación es de tipo analítico y sintético mediante recolección de información contenida en las principales bases de datos con alta evidencia científica; basada en un diseño no experimental. Además, se consultó trabajos investigativos realizados dentro del país. Se encontraron alrededor de 30 documentos de los cuales 5 fueron duplicados, y en los 10 restantes se aplicaron los criterios de exclusión.

Criterios de inclusión: artículos científicos publicados durante los últimos 5 años, que sean de acceso libre y que incluyan información específica sobre el tema en mención.

Criterios de exclusión: artículos de páginas que necesiten suscripción, documentos duplicados o que contengan información fuera del tema tratado y que hayan sido publicados posterior al 2018.

RESULTADOS

Principales infecciones nosocomiales según datos estadísticos

Actualmente según los estudios planteados por la National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS), han evidenciado que alrededor del 5 % y el 10% de pacientes hospitalizados, han desarrollado algún tipo de infección intrahospitalaria. ^(4,5)

Las estadísticas nos hablan de que, se ha observado que existe alta prevalencia en pacientes en edades avanzadas frecuentemente aquellos que superan los 60 años. Se observo que existe una mayor prevalencia en el sexo femenino pues con un porcentaje de 54,7 %, supera al masculino ya que su prevalencia es del 45,3 %. Los estudios epidemiológicos y estadísticos indican que entre el 12 %, 40%, e incluso el 60 % de pacientes con ingreso hospitalario han adquirido una infección de tipo nosocomial. ⁽⁵⁾

No obstante, la aparición de infecciones nosocomiales es independiente de grupos etarios, sexo, raza, etc. Basándonos en estos criterios se ha observado una alta tasa de infecciones en los niños, se cree que esto se debe al estado inmaduro del sistema inmune de los infantes, de manera que esto los vuelve más susceptibles al desarrollo de este tipo de infecciones, bajo este contexto los neonatos lactantes y recién nacidos son los grupos con mayor vulnerabilidad dentro de la población pediátrica. ^(5,6)

Por otra parte, en aquellos pacientes neonatos, recién nacidos y lactantes internados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y en las (UCIP) Unidad de cuidados intensivos pediátricos, el riesgo de adquirir una infección nosocomial aumenta considerablemente. Cabe recalcar que entre los factores de riesgo más frecuente asociados se encuentra el tiempo de estancia hospitalaria y la desnutrición. En el estado ecuatoriano se ha encontrado una prevalencia que oscila entre el 15% y el 25 % sobre todo en áreas pediátricas y UCI en adultos. ^(6,7)

Además, ha sido posible analizar que aquellos adultos que permanecen en las unidades de cuidados intensivos tienen mayor predominio y riesgo de infección de tracto respiratorio, como la neumonía intrahospitalaria misma que representa el 24 % de casos y la aquella asociada a la ventilación mecánica representa el 1 al 3 %, con respecto a aquellas asociadas a aspiración de contenido gastroesofágico. ⁽⁷⁾

Las infecciones de tracto urinario cuya etiología se asocia en un 3 a 6 % a la colocación de sondajes vesicales, está la sepsis sistémica, por otra parte, las infecciones

del sitio quirúrgico constituyen el 24 % de infecciones nosocomiales. Finalmente, aquellas asociadas a la colocación de catéteres venosos constituyen el 15 % de infecciones, y usualmente se deben a una colocación equivocada y a una técnica inadecuada a la hora de su colocación. ⁽⁷⁾

Los agentes etiológicos son varios, no obstante, los estudios microbiológicos realizados con muestras de esputo y cultivos preferentemente, indican que se observó un mayor predominio de bacterias como *Klebsiella* sp con un porcentaje de 38 %, por otra parte, en aquellas muestras de urocultivos existió un predominio preferentemente de *E.coli* con 17%, y al tomar muestras de hemocultivos existió una mayor incidencia de *S. aureus* y coagulasa positivo, estos con un porcentaje del 31%, es importante resaltar que en gran parte el 50% de los organismos de pacientes con infecciones nosocomiales con este origen etiológico generaron resistencia antimicrobiana y su mortalidad fue del 60%. ^(7,8)

No obstante, en un estudio realizado en 2019 en el IESS de Machala, se observó que existe mayor predominio de microorganismos como *E. coli* con un predominio del 43.33%, mientras que *K.pneumoniae* le corresponde el 20%, un 10% se encontraba asociado a *stafilococcus* y con un porcentaje un poco menor 6.67 los microorganismos *Serratia* y finalmente en menor porcentaje del 3.33 % los *Enterobacter* y *Acinetobacter baumannii*. ⁽⁸⁾

DISCUSIÓN

El contexto de las infecciones nosocomiales es largo y extenso, debido a su etiología, epidemiología y factores de riesgo que predisponen a mayor gravedad de estas. Los pacientes que conciben enfermedades intrahospitalarias presentan un perfil inmuno deprimido desde la patología previa por la que fueron ingresados, a ello le sumamos la terapia antibiótica empírica que muchas de las veces fallan, y el sometimiento a procedimientos invasivos se convierten en factores de riesgo de falla crítica en el doliente. ⁽²⁾

Otros de los agravantes a tener en cuenta, es el estado nutricional, ya que existe una clara relación entre la desnutrición y las altas tasas de mortalidad en pacientes infectados. Este riesgo es constatado, y se puede aseverar que la mortalidad aumenta en comparación a pacientes nutricionalmente estables. En un estudio realizado en la Unidad Polivalente de Cuidados Críticos del Hospital Universitario Cubano “General Calixto García” en pacientes hospitalizados más de 7 días, ingresados por

bronconeumonía, sepsis por catéter (SPC) e infección urinaria (IU) simultáneamente presentaron cuadros de infección nosocomial en un 70.6% de los enfermos. ⁽⁹⁾

De ellos, el 68.3% adquirió la infección por Neumonía adquirida por Ventilador (NAV); el 21.7% por SPC y el 63.3% por IU. El 68.0% de pacientes presentaron desnutrición al séptimo día; esta condición es sumamente elevada en pacientes críticos y por ello es objeto de estudio. La infección se basa principalmente en sus consecuencias debido a que los pacientes desembocan en cuadros sépticos, consecuente a ello se da la falla múltiple de sepsis y la falla difusa de órganos, todo esto, coloca al enfermo en un estado grave poco reversible. ⁽⁹⁾

Este estudio, conlleva y afirma conceptos previamente vertidos que demuestran que el estado inmunológico es la clave para entender porque la desnutrición es una causa de muerte. La inmunidad se deprime debido al bajo aporte nutreico en el organismo, es por ello que disminuye la proliferación de inmunocitos, inicia la translocación bacteriana y por ende, falla el control de gérmenes altamente patógenos. El fenómeno de la translocación se da en el órgano que se halla olvidado nutricionalmente y en desuso por abandono forzoso. ⁽⁹⁾

Es por ello, necesario estudiar medidas preventivas y terapéuticas que eviten la evolución de los cuadros clínicos del enfermo. Se realizó un estudio focalizado específicamente en los factores predictivos de desnutrición en pacientes graves Hospital Provincial Cubano Clínico-Quirúrgico Saturnino Lora Torres, apoya el criterio que defiende el estado nutricional del paciente se halla íntimamente relacionado con la mejoría del mismo. Es por esto que manifiesta que del 56,6% de pacientes estudiados, 43% egresaron desnutridos. Con su análisis, se puede demostrar que la desnutrición afectó en gran medida. ⁽¹⁰⁾

La duración del tiempo intrahospitalario es otro predisponente de riesgo para infectarse. Este concepto clave, se ha verificado en un estudio de tipo retrospectivo, realizado en el Hospital de Especialidades Hindú del Centro Médico Nacional, en donde rebalsan datos según el tiempo de exposición. Constata que a las 96 horas de haber permanecido en la unidad de cuidados intensivos (UCI) el 65,71% de pacientes contrajeron infectarse. ⁽¹⁰⁾

En este panorama se asocia el contacto entre el personal de salud con el paciente, el tipo de microorganismos patógenos y el tratamiento invasivo mismo que somete a la pérdida de defensas. Referente al estado ecuatoriano, en un estudio realizado en el hospital Dr.Verdi Cevallos Balda en Portoviejo se consideró al tiempo

intrahospitalario como un factor de riesgo predominante. Se evidenció que el 32,1% de pacientes hospitalizados se infectaron en un tiempo menor de 7 días. A diferencia, la tasa aumentó al 42,8% de contagio en un período mayor de 15 días. Varios artículos científicos compaginan con estos datos, por lo tanto, no es tema tentativo por su alta prevalencia. ⁽¹¹⁾

Otro conflicto de interés es el indiscriminado uso de antibióticos que marca una clara predisposición a contraer una sepsis. Esto se ha analizado en recientes publicaciones, en donde la exposición a más de cuatro clases de antibióticos o el uso de estos en un período mayor de 14 días aumentó la cantidad de pacientes sépticos. ⁽¹²⁾

Al analizar esta temática, se dedujo que, el empleo de estos fármacos colabora en el crecimiento de nuevas colonizaciones, originado nuevas infecciones, incluso de tipo resistentes a los antibióticos en uso, según el factor inmunológico de cada paciente. Conforme a los datos, 35 pacientes se infectaron en el ámbito intrahospitalario, de ellos, el 68,58% fueron administrados antibióticos previos al ingreso a UCI. Es clara y alta su prevalencia por ello es un factor catalogado de riesgo. ⁽¹²⁾

Los antibióticos más administrados en UCI fueron: ciprofloxacino, ampicilina, sulbactam y vancomicina. Las penicilinas son los fármacos que mas han generado resistencia. Sin embargo, en estudios el 60% de los *Streptococcus Aureus* resultaron resistentes a este fármaco. Cabe recalcar que el meropenem fue el más usado para tratar a pacientes infectador por bacterias multiresistentes. ⁽¹²⁾

La vigilancia del consumo antibiótico debe ser una herramienta rutinaria, de manera que permita que la recolección de información permita mejorar las guías de tratamiento. Un paso fundamental y clave en el Ecuador es controlar la venta libre de antibióticos sin autorización médica. Es una de las hipótesis que se sostiene para que sea un país altamente resistente en los centros hospitalarios. Cabe recalcar que los costos van en aumento debido a la resistencia que presentan los pacientes infectados, es una problemática demandante por ello es necesario implementar políticas que controlen todo ello. ⁽¹²⁾

El enfoque del germen causante de la infección es un pilar fundamental para el estudio de la infección nosocomial. Es así que, el Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos manifiesta que las bacterias gramnegativas preponderan en relación a otros. En porcentajes entre el 55 al 65% corresponden a estas. A diferencia de que, el 25 al 35% pertenecen a gérmenes

grampositivos. Los microorganismos más ausentes son las levaduras que marcan un 10 al 20% etiológicamente. ⁽¹²⁾

En el caso de Ecuador, la bacteria más frecuente fue la *Pseudomonas aeruginosa* correspondiente al 33,3%, seguida por *Enterobacter Cloacae* en un 20% y *Staphylococcus Aureus* en 13,3%. Todos estos gérmenes fueron identificados por antibiogramas realizados en el Hospital José Carrasco Arteaga (HJCA), se hallaron otros patógenos poco frecuentes, pero no menos importantes. Entre estos estuvieron la *cándida*, *Escherichia Coli*, *Staphylococcus Hominis*, *Staphylococcus Cohni* y *Klebsiella Pneumoniae*. ⁽¹³⁾

Esto si es diferente a lo que se halla en otras investigaciones o estudios, en 8 países subdesarrollados sus áreas de UCI, mantienen que el 84% de las infecciones fueron causadas por SARM, el 51% por enterobacterias y el 59% causadas por la bacteria *Pseudomonas Aeruginosa*. ⁽¹³⁾

En años anteriores lo más enfocado fue el estudio del patógeno causante, sin embargo, el paso de los años comprometió otro problema, la famosa multirresistencia. Esta es una constante preocupación para el sistema de salud, puesto que es un problema del ahora y del futuro. Juzgar los puntos en su prevención sería lo correcto, pero en este momento es un conflicto. Por ello, es necesario indagar en nuevas terapéuticas para pausar y controlar su propagación. ⁽¹³⁾

El comportamiento de las bacterias en la UCI de Ecuador difiere de las guías Snaford. Es el caso del *Staphylococcus Aureus* que presentó resistencia a la ampicilina y penicilina, mientras que en la la guía Sanford se sostiene que este microorganismo marca una resistencia activa 4 terapias antibióticas. La *Escherichia Coli* mostró una sensibilidad diversa a cloranfenicol, rifampicina, linezolid, vancomicina. Esto difiere de lo que responde la guía Sanford, en donde solo es sensible a un fármaco, el cloranfenicol. ⁽¹³⁾

El estudio realizado en la India 2017 revela el orden de frecuencia de Infecciones intrahospitalarias, siendo las infecciones del torrente sanguíneo y las neumonías las dos infecciones nosocomiales más frecuentes, contribuyendo cada una al 34,69% del total de infecciones nosocomiales seguidas de infecciones del tracto urinario, que representaron el 24,48% del total. La literatura revisada también plantea que la canalización de venas profundas, sino es realizada con la calidad requerida, contribuye a la introducción de bacterias contaminantes, agravando al paciente. ⁽¹⁴⁾

La presencia de la sonda nasogástrica como factor de riesgo de ocurrencia de la infección nosocomial en UCI ha sido confirmada en varios trabajos. Esta revisión identifica como factores de riesgo, al uso de sondas, catéter venoso central y periférico, fueron hallazgos de relevancia. Es importante resaltar, que en el Ecuador hallamos datos semejantes. ⁽¹⁵⁾

Las infecciones relacionadas con el catéter son la complicación más grave en los pacientes portadores de un catéter venoso central. La infección vinculada con catéteres es la tercera causa de infección intrahospitalaria, la cual representa 14% de todas las infecciones nosocomiales. En el HCJA la infección nosocomial hallada con más frecuencia fue la neumonía asociada al ventilador mecánico, en segundo lugar, es la infección del tracto urinario, seguida por la infección del torrente sanguíneo o sepsis. ^(13,15)

Los datos vertidos por un estudio realizado en el Hospital Universitario de Brasil muestran resultados similares con respecto a la frecuencia de las infecciones nosocomiales. Las ITU son las más prevalentes muestran un 37,6%; seguidas por Neumonías en un 25,6% y como tercera causa, la sepsis en un 15,2%. ⁽¹⁵⁾

CONCLUSIONES

La vigilancia epidemiológica es primordial en el control de infecciones a nivel hospitalario, la ejecución de procesos debe estar enfocados que medidas de asepsia y antisepsia en todas las áreas que implican el lavado adecuado de las manos, material acorde a la necesidad de cada procedimiento.

La detección oportuna de gérmenes nosocomiales permitirá no solo un diagnóstico certero sino también su abordaje reduciendo al mínimo sus complicaciones, ante esto la formación de un comité tanto de farmacovigilancia como seguridad del paciente son puntos cardinales.

Finalmente se debe aplicar un control estricto en la prescripción de fármacos, basándose en protocolos que deberían ser instaurados frente a la realidad de cada institución, además de la necesidad o no de procedimientos invasivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. OECD. Prevención y control de las infecciones Informe del Director General [Internet]. OECD; 2018 [citado 20 de marzo de 2023]. (OECD Health Policy Studies). Disponible en: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/stemming-the-superbug-tide_9789264307599-en
2. Vilca Yahuita J, Rodríguez Auad JP, Philco Lima P. factores de riesgo asociados a infecciones intrahospitalarias en el paciente crítico. Rev Médica Paz. 2020;26(1):9-17. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-89582020000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Llanos-Torres KH, Pérez-Orozco R, Málaga G. Infecciones nosocomiales en unidades de observación de emergencia y su asociación con el hacinamiento y la ventilación. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 3 de febrero de 2021;37:721-5. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpmesp/2020.v37n4/721-725/es/>
4. Pérez V, Fernández F, Olivera R, Puig M, Rodríguez M. Infecciones nosocomiales y resistencia antimicrobiana. Rev Cub Med Int Emerg [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 20];18(1):1-17. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87326>
5. Ignacio C, Maldonado J, Salazar R. Frecuencia de infección nosocomial en terapia intensiva: datos del proyecto PIN-FCM. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2004 [cited 2023 Mar 20];42(1):1-10. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-30032004000100005&script=sci_arttext&tlng=en
6. Gaudichon A, Astagneau P. Infecciones nosocomiales e infecciones asociadas a la atención sanitaria. EMC - Tratado de Medicina. 2022 May 1;26(2):1-8.
7. Lam Vivanco AM, Sotomayor Preciado AM, Santos Luna J, Espinoza Carrión F. Caracterización epidemiológica de las infecciones nosocomiales en pacientes del IESS, Machala 2019. Polo del Conocimiento: Revista científico - profesional, ISSN-e 2550-682X, Vol 5, N° 8, 2020, págs 3-19 [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 20];5(8):3-19. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7554357&info=resumen&idioma=SPA>
8. Barzallo Ochoa TP. Prevalencia y factores asociados de las infecciones nosocomiales en el servicio de pediatría y unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Vicente Corral Moscoso, mayo 2018-octubre 2019 [Internet]. [Cuenca]: Universidad de Cuenca; 2020 [cited 2023 Mar 20]. Available from: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/34370>
9. García RAH. Desnutrición e infección nosocomial en el paciente críticamente enfermo. Revista Cubana de Alimentación y Nutrición. 2018;23(2):257-67.
10. Páez Candelaria Y, Romero García LI, Pereira Despaigne COL, Gondres Legró KM, Bacardí Zapata PA, Legró Bisset G. Factores predictivos de desnutrición en pacientes graves. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. enero de 2018;18(1):10-21.

11. Rosado-Moreira JA, Intriago-Cedeño MC, Padilla-Urrea CM. Perfil epidemiológico de las infecciones respiratorias intrahospitalarias. Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda. Ecuador. Revista Científica Arbitrada en Investigaciones de la Salud GESTAR. el 4 de noviembre de 2021;4(8 Edición especial noviembre 1):2–15.
12. Guzmán-Terán C. Análisis de usos y resistencia a antibióticos en una UCI de Montería, Colombia. Revista Médica Risaralda. 2018;24(2):75–80.
13. Rodas P, Vivar J. Epidemiología de las infecciones hospitalarias en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital José Carrasco Arteaga [Internet]. [Cuenca]: Universidad Del Azuay; 2018. Disponible en: <https://dspace.uazuay.edu.ec/bitstream/datos/31/1/08057.pdf>
14. Ahirrao VS, Mauskar A, T. R. Incidence of nosocomial infection in the pediatric intensive care unit of a teaching hospital delivering tertiary level care. Int J Contemp Pediatr. el 22 de febrero de 2017;4(2):332.
15. Huarcaya C, Jimena A, Torres P, Diana Y. Factores de riesgo para infecciones nosocomiales por bacterias multirresistentes en pacientes del servicio de medicina del Hospital Nacional Ramiro Prialé [Internet]. [HUANCAYO]: Universidad Nacional Del Centro Del Perú; 2020. Disponible en: <https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/5814/Carhuachagua%20Huarcaya.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

CAPÍTULO IV

MANEJO DE SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO EN PEDIATRÍA

Quevedo M., Jiménez M., Vargas S., Torres E.
DOI: 10.55204/pmea.35.c78

María José Quevedo Crespo ¹[0000-0001-8431-1946] 
mquevedo@ucacue.edu.ec

María José Jiménez Puente ¹[0000-0002-6247-3730] 
mariajosejp2001@gmail.com

Sofía Micaela Vargas Flores ¹[0000-0002-9554-446X] 
sofimavargas@gmail.com

Emily Estefanía Torres Sanango ¹[0009-0002-0154-9567] 
emilyt305@hotmail.com

¹Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

Resumen: El reconocimiento temprano de un cuadro séptico debe ser uno de los principales objetivos en el momento de la atención de un paciente pediátrico, la instauración del tratamiento temprano representa la oportunidad para obtener una mayor posibilidad de supervivencia. Aunque aún existen pocos estudios en el manejo específico en la población infantil, la detección e intervención debe adaptarse a la edad, la gravedad y en el presunto origen infeccioso siendo individualizado el tratamiento. La siguiente revisión permite profundizar en los conocimientos básicos sobre la sepsis y el shock séptico en pediatría con la finalidad de promover una detección temprana y así destacar las medidas efectivas para un adecuado manejo.

Palabras clave: pediatría, sepsis, shock séptico, SRIS, reanimación, atención protocolizada.

Abstract: Early recognition of a septic condition should be one of the main objectives in the care of a pediatric patient, as early treatment represents the opportunity to obtain a greater chance of survival. Although there are still few studies on the specific management in the pediatric population, detection and intervention should be adapted to the age, severity and presumed infectious origin, and treatment should be individualized. The following review allows to deepen the basic knowledge about sepsis and septic shock in pediatrics in order to promote early detection and thus highlight the effective measures for proper management.

Key words: pediatrics, sepsis, septic shock, SIRS, resuscitation, protocolized care.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es considerada un síndrome clínico que engloba el SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), una falta de regulación en el sistema inmune, alteraciones a nivel de la microcirculación y disfunción de los llamados órganos diana. La respuesta de los tejidos que se encuentran alejados del sitio de inflamación principal incluyendo vasodilatación, aumento de la permeabilidad de los vasos y acumulación de leucocitos¹⁻⁴.

El inicio y progresión la sepsis se fundamenta en una alteración de la “respuesta normal” en la que se produce un incremento de los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios y posteriormente este incremento es el que da inicio al desarrollo de una cadena de eventos que finalmente concluyen en una lesión tisular de tipo generalizado^{1,4}.

En pediatría, la sepsis es una de las principales causas de morbilidad^{5,6}. La incidencia varía en función de la edad, aproximadamente 3 millones de recién nacidos y 1.2 millones de niños padecen sepsis a nivel global³, lo que se traduce en una media mundial de 22 casos por cada 100000 niños y 2202 casos de sepsis neonatal cada 100000 nacimientos⁷, siendo la tasa más alta en menores de 1 año⁶.

La tasa de mortalidad hospitalaria se aproxima al 7% en casos de sepsis, mientras que en casos de sepsis grave asciende entre el 9 a 26%⁶. Aun así, las causas de mortalidad en relación con sepsis se asocian a shock séptico, shock refractario o síndrome de disfunción orgánica múltiple ocurridos dentro de las primeras 72 horas tras el diagnóstico^{7,8}.

En Ecuador, reportes estadísticos han clasificado a la sepsis como la tercera causa de mortalidad en neonatos con una incidencia aproximada del 2,4%, siendo nominada por el INEC como la sexta causa de morbilidad infantil⁹.

En los últimos años se ha promocionado diversas campañas y recomendaciones para el diagnóstico y manejo temprano de la sepsis. Por lo cual, en 2001 la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM), la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos (ESICM) y el Foro Internacional de Sepsis crean la “Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (SSC)” con el objetivo de reducir la tasa de mortalidad infantil y aumentar la tasa de supervivencia⁷.

El objetivo de este capítulo es analizar el manejo de sepsis y shock séptico en pacientes pediátricos mediante la revisión de evidencia científica disponible; con la

finalidad que los resultados contribuyan como un material bibliográfico para futuras investigaciones del área de la salud.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se aplicó la técnica de revisión bibliográfica sistemática con un diseño metodológico de tipo descriptivo y analítico. La búsqueda de artículos se realizó en español e inglés en las bases de datos: PubMed, Redalyc, Scielo, Elsevier, Scopus y UpToDate; con la aplicación de las palabras clave: pediatría, sepsis, shock séptico, SRIS, reanimación y atención protocolizada. Se excluyeron artículos duplicados, aquellos con información incompleta, y literatura gris. El periodo de publicación no se limitó, pero es importante recalcar que se incluyó artículos actualizados y con relevancia científica afín a la temática del capítulo.

Se recolectaron 68 artículos, de los cuales 48 fueron excluidos tras la aplicación de los criterios de elegibilidad ya que 16 eran duplicados, 20 no poseían información completa y 10 no eran afín a la temática, siendo aceptados 22 artículos. La información fue recopilada mediante el gestor bibliográfico Mendeley.

RESULTADOS

Definiciones en pediatría

Sepsis se define según el tercer consenso internacional para la definición de sepsis y shock séptico SEPSIS-3; como una disfunción orgánica que amenaza la vida originada por una respuesta desregulada del huésped frente a una infección^{1,4,10}.

La disfunción orgánica hace referencia a la alteración orgánica causada por la sepsis con un aumento agudo en el score de (Sequential Organ Failure Assessment) SOFA ≥ 2 puntos como consecuencia de la infección^{1,4,6}. El shock séptico indica al paciente con sepsis, pero acompañado de insuficiencia circulatoria aguda que persiste tras aplicar medidas de reanimación con líquidos^{1,4,5}, además de alteraciones metabólicas⁵, neurológicas u oliguria; pero ocasionalmente no se dispone de estudios de laboratorio que son necesarios para puntuar el SOFA por lo que se sugiere el uso del Quick SOFA⁶.

En el 2016, la Campaña de Sobrevivir a la Sepsis no especifica las definiciones para población pediátrica y desaparece el concepto de sepsis grave^{6,7,11,12}. En 2020, la Campaña de Sobrevivir a la Sepsis reconoce la falta de definiciones específicas de sepsis y shock séptico en Pediatría, pero mantiene la definición de sepsis asociada a fallo orgánico y shock séptico asociado a insuficiencia circulatoria aguda^{6,7,13}.

La valoración de fallo orgánico se puede realizar a través de los criterios Goldstein del 2005 o aplicar la escala SOFA pediátrica la cual se visualiza en la tabla 1^{6,14,15}.

Tabla 1. Escala SOFA pediátrica.

	0	1	2	3	4
RESPIRATORIO					
PAO2/FIO2	≥ 400	300-399	200-299	100-199 con soporte respiratorio	>100 con soporte respiratorio
SATO2/FIO2	≥ 292	264-291	221-24	148-220 con soporte respiratorio	<148 con soporte respiratorio
COAGULACIÓN					
PLAQUETAS (CÉLULA/ MM³)	≥150.000	100.000-149.000	50.000-99.000	20.000-49.000	<20.000
HEPÁTICO					
BILIRRUBINA (MG/DL)	<1,2	1.2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
CARDIOVASCULAR					
PAM (MMHG) O NECESIDAD DE DROGAS VASOACTIVAS (UG/KG/MIN)	PAM <1 mes: ≥ 46 1-11 m: ≥ 55 12-23 m: ≥ 60 24-59 m: ≥ 62 60-143 m: ≥ 65 144-216 m: ≥ 67 >216 m: ≥ 70	PAM <1 mes: < 46 1-11 m: < 55 12-23 m: < 60 24-59 m: < 62 60-143 m: < 65 144-216 m: < 67 >216 m: < 70	Necesidad de drogas vasoactivas: dopamina ≤ 5 o dobutamina (cualquier dosis)	Necesidad de drogas vasoactivas: dopamina ≤ 5-15 o adrenalina ≤ 0,1 o noradrenalina ≤ 0,1	Necesidad de drogas vasoactivas: dopamina > 15 o adrenalina > 0,1 o noradrenalina > 0,1
NEUROLÓGICO					
ESCALA DE GLASSGOW	15	13-14	10-12	6-9	<6
RENAL					
CREATININA (MG/DL)					
<1 MES	<0,8	0,8-0,9	1,0-1,1	1,2-1,5	≥ 1,6
1-11 M	<0,3	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8-1,1	≥ 1,2
12-23 M	<0,4	0,4-0,5	0,6-1,0	1,1-1,4	≥ 1,5
24-59 M	<0,6	0,6-0,8	0,9-1,5	1,6-2,2	≥ 2,3
60-143 M	<0,7	0,7-1,0	1,1-1,7	1,8-2,5	≥ 2,6
144-216 M	<1,0	1,0-1,6	1,7-2,8	2,9-4,1	≥ 4,2
>216 M	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥ 5

Nota: Elaborado en base a Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children.

Etiología

La mayoría de los casos son causados por bacterias, sin embargo, la epidemiología varía según el lugar de estudio y edad del paciente (tabla 2). La infección

viral es infrecuente pero los virus más importantes son: a) virus de influenza, parainfluenza y dengue; b) VHS y enterovirus en neonatos y lactantes; y c) citomegalovirus y virus del Epstein-Barr en paciente inmunocomprometidos al igual que los hongos siendo común la infección por *Cándida*⁵.

Tabla 2. Microbiología de sepsis según la edad pediátrica
EDAD DE PRESENTACIÓN MICROORGANISMO PATÓGENO

RECIÉN NACIDO	<i>Estafilococos</i> sobre todo coagulasa negativa <i>Streptococos del grupo B</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacterias</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Virus del herpes simple</i>
NEONATOS Y LACTANTES	<i>Neumococo</i> <i>Nisseria Meningitis</i> <i>Salmonella</i> <i>Hemophilus influenza tipo B</i>
PREESCOLARES	<i>Nisseria meningitis</i>
ESCOLARES	Especies estreptocócicas y estafilocócicas asociadas a un foco infeccioso sobre todo cardiopulmonar u osteotendinoso.

Nota: Elaborado en base a Bacterial Sepsis and Shock.

En las últimas décadas, la vigilancia epidemiológica ha demostrado que el *Staphylococcus* es el principal patógeno de sepsis neonatal, seguido de *Escherichia coli* y el *Streptococcus* del grupo B. La incidencia de sepsis por microorganismos oportunistas ha ido en aumento tras la utilización generalizada de antibióticos y consigo las cepas farmacorresistentes¹⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico temprano es esencial para poder realizar un tratamiento precoz, ya que se ha demostrado que el shock séptico tiene un pronóstico grave sino es detectado a tiempo, siendo común la alteración del triángulo de evaluación pediátrica (TEP), incluida la valoración secuencial ABCDE^{5,6,15}. Aunque las manifestaciones iniciales son poco específicas en los pacientes pediátricos mientras menor edad presente el paciente³; los signos que manifiesten disfunción cardiovascular, hematológica y neurológica deben ser valorados para el diagnóstico de sepsis en fase precoz^{5,6,8}.

Las manifestaciones clínicas son progresivas y varían en función de la inmunocompetencia del paciente, agente causal y tiempo de evolución⁶. La pSOFA valora seis sistemas: cardiovascular, respiratorio, coagulativo, neurológico, hepático y renal¹⁴.

La determinación fisiológica de los signos vitales depende del grupo etario como se detalla en la tabla 3².

Tabla 3. Signos vitales y variables de laboratorio específicos para la edad

GRUPO ETARIO	FRECUENCIA CARDÍACA		FRECUENCIA RESPIRATORIA: RESPIRACIONES /MINUTOS	CONTEO DE LEUCOCITOS X 10 ³ /ML	PRESIÓN SISTÓLICA (MMHG)
	Taquicardia	Bradicardia			
RECIÉN NACIDO	> 180	< 100	> 50	> 34	< 65
NEONATO	> 180	< 100	> 40	> 19,5 ó < 5	< 75
INFANTE	> 180	< 90	> 34	> 17,5 ó < 5	< 100
PREESCOLAR	> 140	NA	> 22	> 15,5 ó < 6	< 94
ESCOLAR	> 130	NA	> 18	> 13,5 ó < 4,5	< 105
ADOLESCENTE Y ADULTO JOVEN	> 110	NA	> 14	> 11 ó < 4,5	< 117

Nota: Tomado de Sepsis en pediatría: nuevos conceptos.

En Estados Unidos se analizó 8500 niños ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), se obtuvo como resultado una tasa de mortalidad del 2,4%. La escala qSOFA demostró mejores resultados como predictor de mortalidad si supera los 8 puntos⁴. Siendo considerado que la puntuación para diferenciar entre supervivientes y no supervivientes se estable en puntuación de 7¹³.

En otro estudio se evidenció que la predicción de mortalidad general de la UCIP fue superior tras utilizar la escala SOFA en comparación con la escala PRISM e índice PIM2, lo cual se contrasta con un estudio pediátrico donde se evidencio que los resultados eran similares si se empleada la escala SOFA y la escala PRISM-III¹³.

Otro estudio comparó la escala SOFA y los criterios del SRIS, donde evidencio el uso de SOFA con OR de 13,73 para el diagnóstico de sepsis con una puntuación de 7 puntos como predictor de mortalidad, mientras que solo empleando los criterios SRIS el riesgo disminuyo a OR 4,46, siendo implícito que la escala SOFA es superior al SRIS¹³.

El uso de la escala qSOFA con puntaje ≥ 2 ha dado mayores resultados en el diagnóstico con un alto valor predictivo positivo siendo calificada con alta sensibilidad y especificidad como se ha evidenciado en otro estudio realizado en Perú³.

Los biomarcadores como el lactato sérico, saturación venosa mixta y el equilibrio ácido-base permiten la valoración de perfusión tisular y evolución del

paciente. Sin embargo, las herramientas de diagnóstico varían según los recursos de cada institución y los protocolos de diagnóstico de sepsis¹¹.

El diagnóstico de sepsis y shock séptico es básicamente clínico pero la realización de pruebas complementarias ante su sospecha no debe retrasar el inicio del tratamiento, en la tabla 4 se detalla las exploraciones complementarias con el objetivo de realización de cada una⁶.

Tabla 4. Exploraciones complementarias de utilidad

OBJETIVO	PRUEBAS
APOYAR EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE SEPSIS	Hemograma Proteína C reactiva Procalcitonina Otros marcadores de infección bacteriana
VALORACIÓN DE REPERCUSIÓN SISTÉMICA, LA GRAVEDAD Y EL PRONÓSTICO	Gasometría Lactato sérico Coagulación Glucosa Ionograma y calcio Urea y creatinina Transaminasas y bilirrubina Troponina y NT-ProBNP Ecografía y ecocardiografía
ESTABLECER EL FOCO ORIGEN DE LA INFECCIÓN	Examen de orina Examen de LCR Estudios de imagen dirigidos al foco
DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO	Hemocultivo Urocultivo Cultivo de LCR Otros cultivos según sospecha diagnóstica Técnicas de diagnóstico rápido (PCR)

Nota: Tomado de Diagnóstico y tratamiento del shock séptico y de la sepsis asociada a disfunción orgánica.

El uso de lactato sérico como biomarcador en pacientes pediátricos ha sido empleado para la valoración de disfunción orgánica asociada a sepsis, ya que es un importante biomarcador de hipoperfusión tisular⁷.

Aun así, el valor para definir hiperlactatemia en niños no es específica, un estudio realizado en UCIP obtuvo como resultados que niños que cursan con hipotensión, lactato > 2 mmol/L y requieren vasoactivos tuvieron una tasa de mortalidad de 35% comparada al 16% en pacientes con lactato < 2 mmol/L⁷. Un estudio aplicado en niños con shock séptico se evidenció que con la normalización del lactato sérico < 2 mmol/L dentro de las primeras cuatro horas se relaciona con menor probabilidad de fallo orgánico¹⁰.

Los hemocultivos siguen siendo el método estándar para identificar al agente patógeno, por lo cual, se debe obtener una muestra antes de iniciar la terapia antimicrobiana sin demorar la misma por la obtención del hemocultivo⁷.

Tratamiento

El manejo inicial de sepsis y shock séptico en pacientes pediátricos tiene como objetivo el disminuir las altas tasas de morbilidad y mortalidad de esta patología. Un estudio realizado en 91 pacientes pediátricos de mostró que, por cada hora de retraso en su tratamiento y persistencia de inestabilidad hemodinámica, el riesgo de mortalidad fue significativo con *OR* 1,5 a 2,3¹⁰.

El tratamiento antimicrobiano debe iniciarse dentro de la primera hora de reconocimiento en casos de sepsis o shock séptico y dentro de las 3 horas si se ha diagnóstico disfunción orgánica asociada a sepsis, ya que se ha demostrado que la administración precoz de antimicrobianos endovenosos mejora la supervivencia^{4,7,11,17-19}.

Se recomienda iniciar con terapia empírica^{1,7,11}, pero al no evidenciar ningún agente patógeno esta terapia debe reducirse o suspenderse según el criterio de expertos y de la evolución del paciente. La terapia de amplio espectro es la recomendada en la etapa inicial y dependerá de la epidemiología del lugar e historia clínica, posterior puede modificarse según los resultados microbiológicos^{7,10}. La terapia definitiva puede componerse de un solo o varios fármacos, en función del tipo de patógeno. La duración del tratamiento depende del tipo de infección y localización, como suele suceder en el caso de endocarditis o infección protésica donde el tratamiento requiere mayor duración⁷.

Estudios observacionales han contrastado el resultado de usar terapias cortas y largas en infecciones graves, la mayoría han concluido que los resultados son similares. Sin embargo, metaanálisis sugieren que si existe diferencia del uso de terapia entre otras infecciones como usar antibióticos por 14 días supera a los 7 días en casos de infección por *S. aureus*⁷.

La reanimación con líquidos intravenosos durante la primera hora suele considerar la administración de bolo de 10-20 ml/kg mismo que, puede aumentar a 40-60ml/kg, esto en base a los marcadores de función cardíaca y respiratoria, con la finalidad de evitar una sobrecarga de líquidos. No obstante, esta recomendación se limita a la disponibilidad de UCIP, ya que no se recomienda administrar bolos con fluidos si se ha iniciado con líquidos de mantenimiento y no existe hipotensión^{7,11}.

No obstante, se recomienda emplear cristaloides balanceados como Ringer lactato o PlasmaLyte, ya que se disminuye el riesgo de alteraciones iónicas^{4,7,11}. Un

estudio de 30532 niños con sepsis demostró que emplear cristaloideos balanceados en las primeras 72 horas reduce el riesgo de mortalidad⁷.

La monitorización hemodinámica debe ser continua, se recomienda mantener la presión arterial media (PAM) dentro del percentil 5 y 50 o superior a este último, ya que los signos vitales varían en función de la edad. Aunque estos no deben emplearse para clasificar el shock séptico como frío o caliente, sino que emplearse variables hemodinámicas avanzadas que deben ser valoradas junto a la cama del paciente para que guíen el tratamiento. Las variables avanzadas son: resistencia vascular sistémica, saturación venosa central de oxígeno y gasto cardíaco/índice cardíaco⁷.

El uso de adrenalina (0,2-0,5 µg/kg/min) o noradrenalina (0,05-0,1 µg/kg/min) se recomienda como fármacos de elección en lugar de la dopamina, aunque esta no tenga una evidencia de calidad, pero el uso de vasoactivos se ha empleado tras aplicar fluidoterapia de 60 ml/kg sin respuesta con persistencia de insuficiencia cardíaca y evidencia de perfusión anormal o si el paciente ha desarrollado sobrecarga de líquidos. El uso de corticoesteroides no se recomienda en los casos que la reanimación con vasopresores o fluidoterapia sean suficientes para lograr la estabilidad hemodinámica. En caso de que esta no se logre, se debe contemplar la posibilidad de usar hidrocortisona endovenosa⁷.

Un metaanálisis en 42 pacientes demostró reducción de la mortalidad a corto plazo *OR* 0,93 y largo plazo *OR* 0,94. El estudio RESOLVE no demostró beneficio del uso de esteroides para mejorar el shock o disminuir la mortalidad, aunque en adultos estos han sido demostrado falan estudios aplicados en niños¹¹.

La regulación de glucosa sérica no tiene un punto de corte en Pediatría, se recomienda no sobrepasar los 180 mg/dL. El uso de insulina no está indicado si se busca regular la glucosa a valores $\leq$ 140 mg/dL, ya que se asocia a estados hipoglucémicos severos^{6,7,11}.

La transfusión sanguínea de hematíes no se recomienda si la concentración > 7 g/dL en pacientes estables^{7,11}, aunque su uso puede considerarse si presenta inestabilidad hemodinámica cuando supere 2 derivaciones por debajo del límite de PAM para la edad y sin mejorías tras la aplicación de vasoactivos o hemoglobina < 7 g/dL^{4,7,10}.

DISCUSIÓN

La sepsis es una de las principales patologías de morbimortalidad en Pediatría, siendo motivo común de ingreso hospitalario. Iara-Acosta y colaboradores, en su estudio describen que el mayor número de casos corresponde a lactantes, seguidos de preescolares y finalmente escolares³. En Cuba, los resultados son similares, la sepsis ha sido calificada como uno de los principales causantes de mortalidad en menores de 4 años^{20,21}. En Ecuador, la sepsis neonatal ha sido clasificado como la tercera causa de mortalidad en neonatos⁹.

La definición de sepsis y shock séptico en Pediatría no es del todo clara, pero ha sido modificada a través del tiempo y adaptada a los nuevos avances médicos^{2-4,6,11,12}. El fallo orgánico puede ser cuantificado mediante diversas escalas, pero actualmente se emplea la escala SOFA o qSOFA, pero estas no son específicas en pacientes pediátricos, siendo empleada la escala pSOFA, aunque esta aún no está validada por el consenso Sepsis-3, ya que no se ha establecido su sensibilidad y especificidad más que en pacientes críticos⁶.

La escala SOFA presenta mayor ventaja sobre los criterios SRIS aplicados anteriormente, ya que se ha evidenciado un mayor tamizaje de pacientes con alta tasa de mortalidad, permitiendo mejorar el abordaje. Mohamed y colaboradores en su análisis de resultados señalan que la escala SOFA es mejor predictor de mortalidad dentro de los 30 primeros días, y en niños con infección SOFA frente SRIS. En Estados Unidos, estudios con resultados similares se evidencian enmarcando la clara diferencia de emplear escala con criterios más específicos que los criterios SRIS¹³.

Aun así, existen diversas escalas que pueden ser aplicadas según los requerimientos y comodidad del médico como PRISM, PIM, PELOD, P-MODS, sumándose SOFA o pSOFA y considerar SRIS, ya que no existe una escala específica¹³.

El manejo oportuno de sepsis en pacientes pediátricos se debe instaurar durante la primera hora o denominada hora dorada, esto mejora la probabilidad de éxito y supervivencia. Weiss en su estudio detalla que por cada hora de retraso en el tratamiento el riesgo de mortalidad aumenta entre *OR* de 1,5 a 2,3. Por lo cual, en la SSC 2020 se detalla que los protocolos para el manejo de sepsis están orientados en una detección precoz, evaluación rápida y la reanimación oportuna, esto durante la primera hora dorada o en las tres horas siguientes si solo se sospecha de sepsis con fallo orgánico sin asociación de shock séptico¹⁰.

La reanimación con líquidos endovenosos inicial sumada a la antibioticoterapia ha demostrado mejores resultados que la aplicación aislada de estos últimos. Por lo cual, el riesgo de mortalidad disminuye en la primera como se registra en varios estudios, y así mismo se eleva mientras transcurre el tiempo, siendo necesario que las primeras intervenciones no sean retrasadas por la realización de exámenes complementarios como la obtención de hemocultivos^{7,22}.

La antibioticoterapia empírica de amplio espectro es selecciona en función de la edad pediátrica y los microorganismos más comunes, posterior puede ser modificada o suspendida según los resultados de microbiología⁷.

El uso de agentes vasoactivos es un punto controversial en pacientes pediátricos, inicialmente se empleada dopamina, en la actualidad los fármacos de elección se limitan a adrenalina y posterior noradrenalina ya que han brindado mejores resultados. El uso de corticoides se limita en los pacientes pediátricos, aunque se ha evidenciado que ha demostrado mejorar el estado del paciente con una reducción de la mortalidad^{1,7}.

CONCLUSIONES

El diagnóstico y manejo oportuno dentro de la primera hora, y la monitorización continua son las bases fundamentales para mejorar la probabilidad de supervivencia de pacientes pediátricos con sepsis o shock séptico, disminuyendo las tasas de morbilidad y mortalidad infantil. Por lo cual, en los centros de Salud debe existir un protocolo que permita el triaje oportuno de los pacientes.

Actualmente, los avances en el manejo de shock en Pediatría han sido varios, existiendo nuevas definiciones que permiten su identificación temprana, aunque su aplicación no sea del todo específica. La disponibilidad de biomarcadores según el objetivo del médico ha permitido realizar un mejor diagnóstico y seguimiento.

La monitorización continua de las variables vitales en función de la edad, permiten valorar la estabilidad hemodinámica en respuesta al tratamiento. La terapia antimicrobiana debe instaurarse en base a la epidemiología del lugar y características del paciente. La reanimación inicial con fluidos sigue siendo estudiada, así como el uso de esteroides y transfusiones. La epinefrina como agente vasoactivo es el fármaco de primera elección sobre la dopamina.

REFERENCIAS

1. Pomerantz W, Weiss S. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in children: Definitions, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2022 [citado el 12 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-inflammatory-response-syndrome-sirs-and-sepsis-in-children-definitions-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
2. Baigue-Sánchez P. Sepsis en pediatría: nuevos conceptos. An Fac Med [Internet]. 2017 [citado el 11 de febrero de 2023];78(3):333–42. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/379/37953708014.pdf>
3. Irala-Acosta G, Rodríguez-Vera R, Ortega-Filartiga E. Características clínicas de la sepsis en niños internados en el Departamento de Pediatría del Hospital Nacional de Itauguá en el período 2017 al 2018. Rev Cienc de la Salud [Internet]. el 1 de diciembre de 2020 [citado el 11 de febrero de 2023];2(2):43–50. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2664-28912020000200043&lng=en&nrm=iso&tlng=es
4. Garcia PCR, Tonial CT, Piva JP. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. J Pediatr [Internet]. el 1 de marzo de 2020 [citado el 27 de febrero de 2023];96:87–98. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755719306199?via%3Dihub>
5. Vintimilla D, Vicuña A, Ruiz G, Palomeque J, González V. Sepsis en la Etapa Pediátrica. RECIMUNDO [Internet]. el 16 de mayo de 2022 [citado el 11 de febrero de 2023];6(2):537–47. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1601>
6. Sánchez Díaz J, de Carlos Vicente J, Gil Antón J. Diagnóstico y tratamiento del shock séptico y de la sepsis asociada a disfunción orgánica. Protoc diagn ter pediatr [Internet]. 2021 [citado el 8 de febrero de 2023];1:585–610. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/42_shock_septico_disfuncion_organica.pdf
7. Weiss S, Peters M, Alhazzani W, Agus M, Flori H, Inwald D, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Pediatr Crit Care Med [Internet]. 2020 [citado el 27 de febrero de 2023];E52–106. Disponible en: https://journals.lww.com/pccmjournal/Fulltext/2020/02000/Surviving_Sepsis_Campaign_International_Guidelines.20.aspx
8. Sanyaolu A, Patidar R, Ayodele O, Marinkovic A, Desai P. Pediatric Sepsis: The Importance of Understanding Criteria for Diagnosis. Pediatr Ann [Internet]. el 1 de octubre de 2022 [citado el 11 de febrero de 2023];51(10):e405–8. Disponible en: <https://journals.healio.com/doi/10.3928/19382359-20220803-07>
9. Neira J, Espinoza C, Zambrano E, Rodríguez G, Ruiz E, Espinosa J, et al. Sepsis neonatal en pacientes del Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los

- Ceibos. AVFT [Internet]. 2019 [citado el 11 de febrero de 2023];38(6). Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/17620
10. Weiss S, Pomerantz W. Septic shock in children: Rapid recognition and initial resuscitation (first hour) [Internet]. UpToDate. 2022 [citado el 27 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/septic-shock-in-children-rapid-recognition-and-initial-resuscitation-first-hour?topicRef=6395&source=see_link
 11. Gupta S, Sankar J. Advances in Shock Management and Fluid Resuscitation in Children. Indian J Pediatr [Internet]. el 1 de marzo de 2023 [citado el 8 de febrero de 2023];90(3):280–8. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-022-04434-3>
 12. Jaramillo-Bustamante J, Piñeres-Olave B, González-Dambrasuskas S. SIRS o no SIRS: ¿es esa la infección? Una revisión crítica de los criterios de definición de sepsis. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. el 1 de noviembre de 2020 [citado el 11 de febrero de 2023];77(6):293–302. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462020000600293&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 13. Mohamed El-Mashad G, Said El-Mekawy M, Helmy Zayan M. La escala pediátrica de evaluación del fallo multiorgánico secuencial (pSOFA): una nueva escala de predicción de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. An Pediatr [Internet]. el 1 de mayo de 2020 [citado el 12 de febrero de 2023];92(5):277–85. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/es-la-escala-pediatrica-evaluacion-del-articulo-S1695403319303017>
 14. Matics T, Sanchez-Pinto L. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. JAMA Pediatr [Internet]. el 1 de octubre de 2017 [citado el 13 de febrero de 2023];171(10):e172352–e172352. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2646857>
 15. Gómez B. Sepsis. Protoc diagn ter pediatr [Internet]. 2020 [citado el 14 de marzo de 2023];1:153–66. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_sepsis.pdf
 16. Yadav P, Yadav SK. Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. JNMA [Internet]. el 1 de marzo de 2022 [citado el 27 de febrero de 2023];60(247):318. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9226748/>
 17. Evans I, Phillips G, Alpern E, Angus D, Friedrich M, Kissoon N, et al. Association Between the New York Sepsis Care Mandate and In-Hospital Mortality for Pediatric Sepsis. JAMA [Internet]. el 24 de julio de 2018 [citado el 12 de febrero de 2023];320(4):358–67. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2688568>
 18. Rhee C, Filbin M, Massaro A, Bulger A, McEachern D, Tobin K, et al. Compliance with the National SEP-1 Quality Measure and Association with Sepsis Outcomes: A Multicenter Retrospective Cohort Study [Internet]. Vol. 46,

- Crit Care Med. Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [citado el 12 de febrero de 2023]. p. 1585–91. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/58964>
19. Kortz T, Axelrod D, Chisti M, Kache S. Clinical outcomes and mortality before and after implementation of a pediatric sepsis protocol in a limited resource setting: A retrospective cohort study in Bangladesh. PLoS One [Internet]. el 1 de julio de 2017 [citado el 12 de febrero de 2023];12(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5533322>
 20. Cardoso R, Uriarte A. Sepsis en edad pediátrica. Rev Cub Med Int Emerg [Internet]. 2021 [citado el 11 de febrero de 2023];20(2):e806. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=107784>
 21. Abreu D, Ortega L, Montero L, Lacerda A, Morales I, Espinosa M. Características clínicas de pacientes con sepsis en una unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital de segundo nivel. Med Clín Soc [Internet]. el 5 de mayo de 2022 [citado el 12 de febrero de 2023];6(2):57–64. Disponible en: <https://medicinaclinicaysocial.org/index.php/MCS/article/view/240>
 22. Emrath E, Fortenberry J, Travers C, McCracken C, Hebbar K. Resuscitation with Balanced Fluids Is Associated with Improved Survival in Pediatric Severe Sepsis. Crit Care Med [Internet]. el 1 de julio de 2017 [citado el 12 de febrero de 2023];45(7):1177–83. Disponible en: https://journals.lww.com/ccmjjournal/Fulltext/2017/07000/Resuscitation_With_Balanced_Fluids_Is_Associated.10.aspx

CAPÍTULO V

UN ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICO DE PIE DIABÉTICO

Ávila J., Morocho E., García M., Idrovo C.
DOI: 10.55204/pmea.35.c79

Jorge Eduardo Ávila Narváez ¹ [0000-0002-2829-0607] 
jorge.avila@ucacue.edu.ec

Esteban Andrés Morocho Pulla ¹ [0000-0002-5132-772] 
esteban.morocho@ucacue.edu.ec

María Emilia García Ortega ¹ [0000-0001-9692-9479] 
maria.garcia@ucacue.edu.ec

Cinthya del Rocío Idrovo Idrovo ¹ [0009-0002-7878-8021] 
cinthya.idrovo@ucacue.edu.ec

¹Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

Resumen: El pie diabético hoy en día es una de las condiciones clínicas más frecuentes a nivel mundial tanto en jóvenes como en adultos; es así que en el siguiente capítulo abordaremos aspectos importantes tales como su definición, epidemiología y estudiaremos las clasificaciones de pie diabético mismas que serán de utilidad diagnóstica al momento de examinar un pie infectado el cual puede desencadenar la formación de úlceras, y en caso de no ser tratada a tiempo puede conllevar a una amputación. Resultados. Se enfoca principalmente en brindar un amplio conocimiento sobre sus métodos diagnósticos al igual que su tratamiento para prevenir y evitar las complicaciones que a un futuro puede causar; siendo primordial como tratamiento no farmacológico el control adecuado de cada paciente para no agravar la condición en la que se encuentre. Conclusión: El abordaje diagnóstico y terapéutico del pie diabético es fundamental para prevenir complicaciones futuras.

Palabras Clave: Pie Diabético, Úlcera, Amputación, Diagnóstico, Tratamiento.

Abstract: The diabetic foot today is one of the most frequent clinical conditions worldwide in both young people and adults; Thus, in the next chapter we will address important aspects such as its definition, epidemiology, and we will study the diabetic foot classifications themselves, which will be of diagnostic utility when examining an infected foot, which can trigger the formation of ulcers, and in case of not being treated in time can lead to an amputation. Results. It focuses mainly on providing extensive knowledge about its diagnostic methods as well as its treatment to prevent and avoid the complications that it can cause in the future; Being essential as a non-pharmacological treatment the adequate control of each patient so as not to aggravate the condition in which he is. Conclusion: The diagnostic and therapeutic approach of the diabetic foot is essential to prevent future complications.

Key Words: Diabetic Foot, Ulcer, Amputation, Diagnosis, Treatment.

INTRODUCCIÓN

Una de las complicaciones crónicas más frecuentes en los pacientes que padecen Diabetes es el Pie diabético. En 2015 el Consenso Internacional sobre pie diabético, estableció al pie diabético como una ulceración, destrucción o infección del tejido profundo del pie afectado, además lo asociaron con vasculopatía periférica de diferente gravedad en los miembros inferiores y alteraciones neurológicas. ⁽¹⁻³⁾

A nivel mundial se estima que su prevalencia es alrededor del 1,3 al 4,8%; es así que esta forma clínica afecta principalmente a personas diabéticas de un rango de edad de entre los 45 y 65 años, siendo así que el riesgo de amputaciones en estos casos será 15 veces mayor que en personas sin diabetes. En países como Ecuador con un rango de edad entre 20 y 79 años sus cifras oscilan entre un 8 a 8,5%. Sin embargo, es importante mencionar que en el año 2019 la diabetes fue una de las diez primeras causas de muerte en los pacientes. ⁽⁴⁻⁶⁾

Para que se desarrolle el pie diabético ocurren varios procesos patológicos debido a una producción anómala de glucosa en la sangre, además se presenta con mayor incidencia en pacientes que padezcan diabetes tipo II que en aquellos que tengan tipo I, a consecuencia de la neuropatía diabética, la misma que por la presencia acumulada de glucosa en la sangre ocasiona daños a nivel de los nervios de miembros inferiores, así mismo se asocia a la enfermedad vascular periférica, desencadenando una serie de complicaciones tales como lesiones ulcerosas, mismas que al no ser tratadas adecuadamente desarrollan infecciones y finalmente conllevan a una amputación. ^(3,7,8)

Para obtener un estudio más detallado del pie diabético se han desarrollado varias clasificaciones y entre las que son más aceptadas a nivel mundial son: de Wagner debido a la simplicidad pero pese a ello no es del todo aceptada ya que solo estudia la herida en cuanto a su profundidad y la zona necrótica; mientras que la de Texas es importante ya que combina aspectos tales como isquemia e infección y un factor predictivo de amputación, como se detalla en la tabla 1; y PEDIS, la misma que ayuda a tener un conocimiento más a profundidad acerca de la afectación neuropática y la superficie de la úlcera, así como el estudio según sus siglas de perfusión, extensión, profundidad, isquemia y finalmente la sensibilidad. ^(9,10)

Tabla 1: Clasificación de Texas

Estadio	Grado			
	0	I	II	III
A	Lesiones pre o posulcerosa completamente epiteliadas	Herida superficial que no afecta tendón, cápsula o hueso	Herida a tendón o cápsula	Herida penetrante a hueso o articulación
B	Infectada	Infectada	Infectada	Infectada
C	Isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
D	Isquémica e infectada	Isquémica e infectada	Isquémica e infectada	Isquémica e infectada

Nota: La tabla muestra la Clasificación de Texas. Tomado de Gonzalez de la Torre H.

Tabla 2. Clasificación de Meggitt Wagner

Grado	Lesión	Características
0	Ninguna, pie de riesgo	Callos gruesos, cabezas de metatarsianos prominentes, deformidades óseas.
1	Úlceras superficiales	Destrucción del espesor total de la piel.
2	Úlceras profundas	Penetra la piel grasa, ligamentos, pero no afecta el hueso, infectada.
3	Úlcera profunda más absceso	Extensa y profunda, secreción, mal olor.
4	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie o de los dedos, talón o planta.

Nota: La tabla muestra la Clasificación de Meggitt Wagner. Tomado de Neryra L.

Tabla 3. Clasificación de IDSA/PEDIS

PEDIS	IDSA	Características
1	No infectada	Sin signos ni síntomas de infección.
2	Leve	Limitada a piel y TCS, induración, calor, dolor, eritema 1cm, descarga purulenta.
3	Moderada	Todo lo anterior más eritema 2cm, afección a estructuras profundas, piel y tejido subcutáneo, abscesos, necrosis, fascitis, osteomielitis.
4	Severa	Propuesta inflamatoria sistémica (FC90, FR20, T38 °C, leucocitosis), hiperglucemia o hipoglucemia.

Nota: La tabla muestra la Clasificación de IDSA/PEDIS. Tomado de Diaz J.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente capítulo consiste en una ardua revisión bibliográfica de tipo sistemática con metodología analítica y sintética detallada, en base a artículos científicos relacionados con la infección del pie diabético. Para ello se accedió a artículos publicados en el idioma español e inglés usando buscadores científicos como Eureka, Scielo, PubMed, Google Académico, Elsevier y Dialnet. Para limitar la búsqueda se utilizó palabras claves. Además, se utilizaron conectores Booleanos como AND, OR y NOT para facilitar la búsqueda. Se recolectaron 55 artículos, de ellos se seleccionaron 29, que cumplieron las expectativas de los autores, los mismos que abordan la temática del estudio, 10 fueron excluidos por el año de publicación, 10 por la presencia de información repetida, y 6 por presentar información no relevante.

RESULTADOS

El diagnóstico se centra en realizar un minucioso interrogatorio y un apropiado examen físico, el diagnóstico etiopatogénico se logra en alrededor el 90% de los casos. El interrogatorio se enfocará en distinguir factores de riesgo, que sean capaces de producir el síndrome de Pie diabético y las complicaciones de este. ^(2,11)

Estos factores son; la edad del paciente dado que a mayor edad existirá una mayor probabilidad de presentar problemas vasculares, el tiempo que el paciente padece de diabetes debido a que se ha visto que las alteraciones en los pies se producirán en un tiempo de aproximadamente 15 años a causa de la hiperglucemia crónica.

Los hábitos tóxicos del paciente son otro factor de riesgo a tomar en cuenta, de igual manera que el consumo de los Beta bloqueadores. Además, también es fundamental conocer el grado de apoyo familiar que posee el paciente, al igual que su estado socioeconómico. ^(2,11)

El examen físico, deberá ser completo, meticuloso y realizarse de manera general y regional. El examen físico regional, se centrará en distinguir el tipo de pie diabético presenta el paciente, con el objetivo de obtener una clasificación útil y ágil que nos permita comprender la fisiopatología de la lesión, y, una perspectiva de su evolución y manejo. En cuanto, se localice la lesión, es imprescindible conocer el tiempo de presentación, los antecedentes del paciente acerca de las complicaciones crónicas de amputación, infección, traumatismo o úlceras en la región de los pies, y de igual manera es imperativo distinguir síntomas de sepsis, angiopatía o neuropatía que podrían ser los agentes causantes del pie diabético. ^(2,11)

Existen diferentes tipos de pie diabéticos, diferenciar diversos tipos de pies diabéticos tales como el Pie diabético Neuroinfeccioso agudo, la frecuencia de presentación es del 80 a 85 %, las manifestaciones clínicas que presenta este tipo de pie diabético son muy variables, además de que cualquier parte del pie puede verse afectada. En la presentación aguda de este tipo regularmente las lesiones son lesiones periungueales, fistulas, fisuras interdigitales, paroniquias, flemones, abscesos o infección necrotizante. Las complicaciones están ligadas a la evolución de la neuropatía, la virulencia del germen y el compromiso vascular. ^(2,11)

El pie diabético neuroinfeccioso crónico se asocia a lesiones a osteomielitis, úlcera plantar o lesión mal perforante plantar, que a causa de la actividad de caminar prolonga el tiempo de la lesión. Usualmente se presenta en pacientes, que por

negligencia no acuden a atención por la lesión. En este tipo de pacientes se revisará sus hospitalizaciones, tratamientos previos y amputaciones. ⁽¹⁾

El pie diabético isquémico agudo, tiene una frecuencia de presentación de entre el 15 al 20%, durante el examen físico se podrá identificar palidez, tendencia a la cianosis distal, frialdad distal, tiempo de llenado capilar aumentado, cambios tróficos en uñas, presencia de tejido necrótico. En este tipo de pie diabético, se encuentra relacionada con la neuropatía autonómica y la microangiopatía, de igual manera se le ha vinculado con gangrena húmeda, osteomielitis, celulitis y herida infectada. ⁽²⁾

El pronóstico es malo en este tipo debido a que en la mayoría de casos, el tratamiento es quirúrgico y usualmente requiere amputación. En cuanto, al estado crónico de este tipo de pie diabético, se debe tomar en cuenta los antecedentes de hospitalización, tratamientos previos, resistencia bacteriana, amputaciones, automedicación, usualmente las lesiones son necrosis secas que se pueden infectarse, en caso de que exista úlcera esta tendrá más de 6 semanas, con un retraso de cicatrización, coloración anormal, tejido de granulación friable y mal olor.

Existe un pie diabético mixto, o denominado Neuroisquémico que es la mezcla de los síntomas y signos antes mencionados, en este pie diabético existe una confluencia fisiopatológica de daño vascular y neuropático, este tipo de pie tiene un comportamiento similar al pie diabético isquémico, de igual forma esta semejanza se presenta en el tratamiento, manejo y las consecuencias que pueden desencadenar. ⁽²⁾

Otro tipo de pie diabético es el infeccioso, este se caracteriza por presentar clínica de sepsis, que suele vincularse con cambios neuropáticos e isquémicos. Algunas de las manifestaciones clínicas que suelen presentar los pacientes son rubor, fiebre, fetidez en la zona afectada además de dolor, secreción purulenta y exudado. El germen siempre encuentra una entrada, produciendo sepsis que puede variar, e ir desde un absceso o celulitis hasta llegar a presentar un shock, septicemia o una gangrena séptica. ⁽²⁾

Es imperativo mencionar que además de los tipos de pies diabéticos existe una categoría donde se encuentran otras lesiones que no se pueden categorizar dentro de los pies diabéticos antes mencionados. Estas lesiones que se producen en el pie son hiperqueratosis, los callos y las fisuras, que aún es incierto si son o no complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Cuando existen estas lesiones, en ciertas ocasiones se suelen presentar síntomas de neuropatía y neuropatía, pero no suele existir signos que

aporten información para vincular estos síntomas con la neuropatía y angiopatía; por ello es necesario realizar pruebas complementarias más específicas. ⁽²⁾

En el caso de que exista sospecha de neuropatía, se podrá realizar la prueba del monofilamento de Semmes Weinstein 5.07 - 10 g. En la prueba se utiliza un filamento de plástico que se une a un mango, que al momento de contraponerse con la piel ejerce una presión de 10 gramos, independientemente de la fuerza que ejerza el operador. Esta prueba evalúa la sensibilidad mediante la presión táctil.

Al momento de realizar esta prueba se debe tomar en cuenta, que el monofilamento debe estar perpendicularmente a la piel del paciente, la presión debe seguir hasta que el filamento se doble, es entonces donde se evalúa la sensibilidad, el filamento no deberá ser apoyado más de 2 segundos. ⁽¹²⁾

Para la exploración de filamento se consideran cuatro puntos que se encuentran ubicados en la planta del pie, el primer punto está en el primer artejo falange distal, el segundo está en su base, mientras que el tercero y el cuarto punto está en la base del tercero y quinto metatarsiano. Se concede 1 punto si la sensibilidad es normal y 0 cuando no lo es, la suma de todos los puntos se valora de 0 a 8 y se considera sensibilidad normal cuando existe un índice de 8/8. En cambio, si existe sospecha de angiopatía, se puede realizar diversas pruebas tales como la isquemia plantar de Samuels, la prueba de claudicación intermitente, la prueba de ángulo de suficiencia circulatoria de Buerger, la de Collins Wilensky, de Kitsch y la de Moskowich. ⁽¹²⁾

Existe un indicador que ha demostrado ser efectivo para medir el grado de isquemia y por ello este índice aporta información necesaria e imprescindible para realizar el diagnóstico de las secciones afectadas, este índice es conocido como el índice de Yao o índice de brazo tobillo. Para este examen se utiliza un esfingomanómetro y se requiere que el paciente se encuentre en decúbito dorsal sobre una superficie plana, preferentemente la camilla. ^(12,13)

Se medirá la presión sistólica de los dos brazos, y se registrará la que tenga un valor más alto, de igual manera se deberá tomar la presión sistólica del tobillo de las dos extremidades inferiores, y registrar la medida más alta obtenida. Para obtener el índice de brazo tobillo se debe dividir las presiones sistólicas previamente obtenidas. El resultado obtenido deberá ser interpretado por medio de la tabla establecida, los pacientes que cuentan con un valor menor de 0,8 y presentan úlcera tiene una alta

probabilidad de amputación, este riesgo también se presenta cuando existe un valor de 0,4 que sugiere una limitada perfusión. ^(12,13)

Tabla 4. Interpretación de Índice Tobillo Brazo

Índice Tobillo Brazo	Valores
> 1.3	Calcificación arterial, arterias rígidas, índice no medible.
Entre 1 y 1.3	Valores Normales
Entre 0.9 y 1	Enfermedad arterial leve (arteriosclerosis)
Entre 0.5 y 0.9	Enfermedad arterial moderada (claudicación)
Entre 0.3 y 0.5	Enfermedad arterial severa (dolor en reposo)
< 0.3	Enfermedad crítica (gangrena)

Nota: La tabla muestra la Interpretación del Índice Tobillo Brazo. Tomado de Herrera V.

Es importante mencionar también lo necesario de realizar un examen semiológico en caso de presentar una úlcera ya que mediante este método diagnóstico podemos clasificarlas de acuerdo con su tipo, y estas podrían ser isquémicas; neuropáticas, la cual más frecuente con un porcentaje de un 60% de los casos y también pueden ser mixtas o neuroisquémica, y cada de una de ellas serán tratadas de manera específica. ⁽²⁾

Para revisar minuciosamente a la úlcera hay que analizar y examinar a la misma partiendo por sus características principales tales como: el lugar en el que se encuentra la zona afectada ya sea en el talón, antepié, bordes del pie, entre otros; otro punto esencial es la dimensión de la úlcera y está debe incluir tanto el ancho, largo y el diámetro; chequear el fondo en caso de que haya alguna necrosis; verificar la profundidad del mismo; al igual que los antes mencionados es fundamental la toma de temperatura porque es un pilar fundamental al momento de examinar la úlcera y finalmente es conveniente la toma de una radiografía para determinar la presencia de gases, o de osteomielitis. ^(14,15)

El estudio de las úlceras es valioso para detectarlas a tiempo y prevenir el riesgo de amputaciones en los pacientes. Al igual que su intervención temprana y el cuidado de la extremidad en donde se encuentre la lesión son pilares fundamentales para el tratamiento efectivo de las mismas. ^(14,15)

Los exámenes complementarios pueden complementar el estudio del paciente son; el hemograma donde en ocasiones se podrá ver elementos de sepsis; la urea y creatinina servirá para comprobar si hay nefropatía subclínica; un cultivo micológico y bacteriológico en caso de existir una lesión de aspecto de sepsis; para excluir factores de riesgo de angiopatía y trastornos lipídicos se realizara un lipidograma; además se debe realizar un fondo de ojo para descartar afectación vascular retiniana. ⁽²⁾

En pacientes que cuenten con una edad mayor a los 45 años se debe realizar un electrocardiograma. En cuanto a los estudios radiológicos se podrá realizar un telecardiograma, para comprobar la existencia de ateromas de la aorta o cardiomegalia y una radiografía de cada pie, con vista, oblicua, anteroposterior y lateral, para determinar la existencia de osteomielitis, osteoartritis y calcificaciones vasculares. ⁽²⁾

El tratamiento no farmacológico cumple ciertas medidas generales que no agraven la afección dentro de las cuales podemos destacar que el paciente deberá tener un régimen dietético adecuado, así como también la actividad física para tener un buen control de la diabetes ya que es la causa principal de pie diabético, de igual forma es importante el cuidado de los pies, para evitar de esta manera que progrese la infección.

(16)

Tabla 5: Tratamiento basado en la Clasificación de Wagner Modificado

Grado	Tratamiento
0	Se basa en identificar y tratar los factores de riesgo que puedan modificarse. Curar las heridas antes de que progresen a una úlcera.
I	En casos de presentar dolor se debe indicar la toma de analgésicos. Cuando el fondo es necrótico es necesario remover este tejido muerto de la herida para acelerar el proceso de curación todo ello será realizado con solución salina fisiológica.
IIA	Es parecido al grado anterior, sin embargo, en este hay que remover de manera más profunda el tejido dañado; incluso requiere hospitalizar al paciente, además de prevenir sepsis con la utilización de soluciones antisépticas.
IIB	Primero es necesario hospitalizar al paciente y tratar el dolor y fiebre en caso de que presenten estos síntomas. En este grado hay que desbridar ampliamente y utilizar soluciones antisépticas. Además, es preciso tratar con antimicrobianos de amplio espectro ya sea de manera oral o intravenosa hasta conseguir el resultado del cultivo con el antibiograma y administrar el medicamento correcto.
IIIA	Se siguen los mismos pasos hasta desbridar sin embargo en este grado las curaciones con las soluciones antisépticas se realizan dos veces al día. De igual manera se hará un cultivo en antibiograma para determinar el medicamento correcto.
IIIB	En este caso es necesario hospitalizar al paciente y tratar el dolor y la fiebre si presenta estos síntomas. Hay que hacer un cultivo con antibiograma para detectar el microbio presente y dar tratamiento durante alrededor de 3 meses en caso de que la osteomielitis no sea tan grande. Posteriormente hay que amputar la zona necrótica del pie infectado,
IV	Se siguen los mismos pasos de la anterior sin embargo en este caso la amputación será de elección.

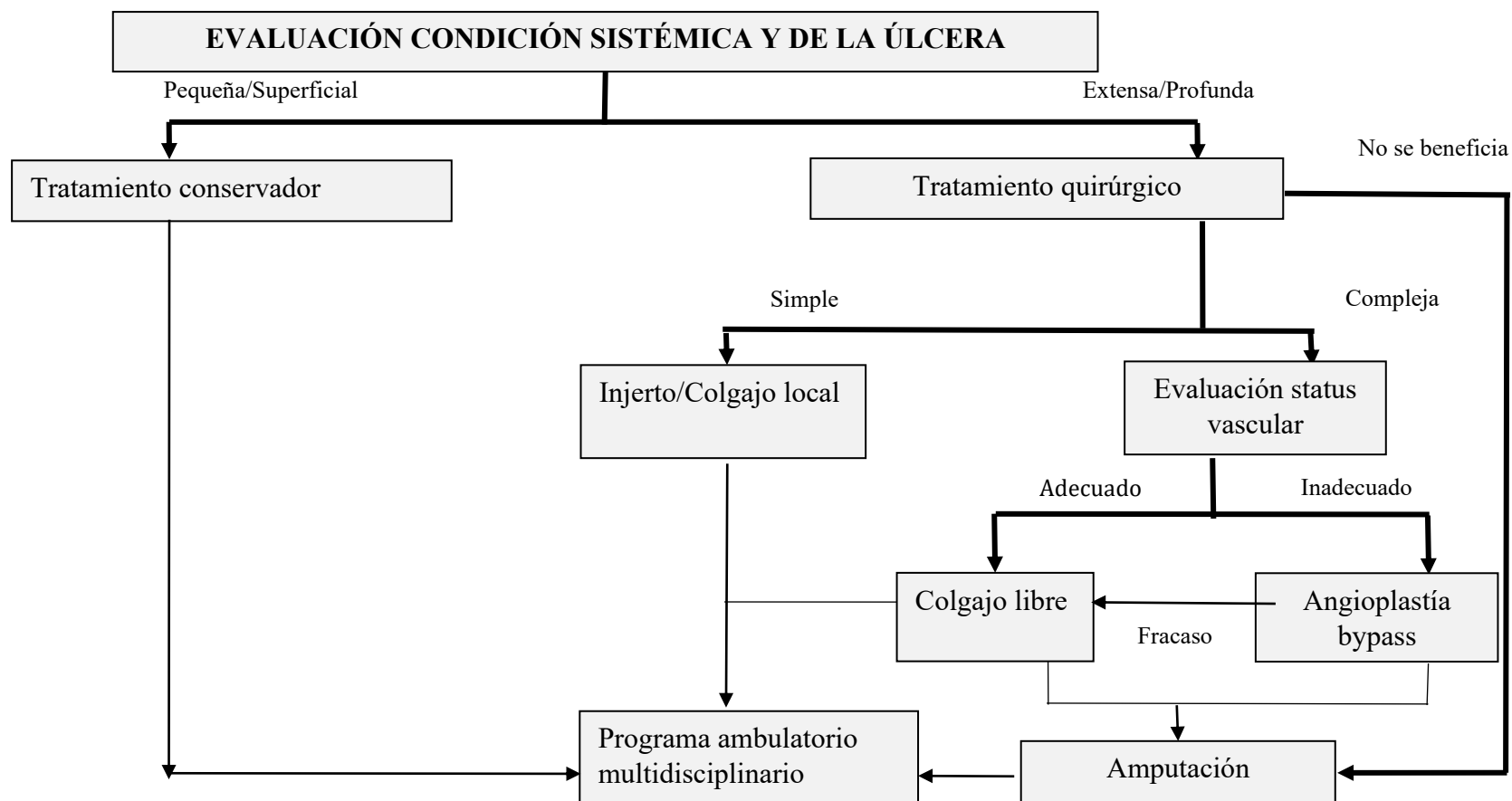
Nota: La tabla muestra Tratamiento basado en la Clasificación de Wagner Modificado. Tomado de González J.

Para aquellas situaciones que se presentan por primera vez y que no comprometen la extremidad se emplea un tratamiento ambulatorio el cual tendrá una duración de dos semanas, dentro de los cuales al paciente se podrá enviar los siguientes antibióticos: cefalosporinas de 1era generación, quinolonas como es el caso de levofloxacino, clindamicina, dicloxacilina. ⁽¹⁷⁾

El tratamiento hospitalario será por vía intravenosa y su tiempo de duración dependerá de cada paciente. Se emplea para casos en que la úlcera sea de tipo

recidivante y en la cual ya se encuentre comprometida la articulación o el hueso. Para estos casos los antibióticos que serán útiles son: cefalosporinas de 3era generación como puede ser ceftazidima y ceftriaxona, también puede ser útil el uso de ciprofloxacino que es una quinolona de 2da generación. ⁽¹⁷⁾

En la actualidad se destacan nuevas técnicas terapéuticas que han ayudado a la prevención de complicaciones al momento de curar al paciente siendo preciso mencionar al tratamiento con factores del crecimiento al igual que el oxígeno hiperbárico; el primero se basa en la utilización de factores de tipo endógenos que intervienen en el crecimiento proporcionando una cicatrización de estas úlceras, sin embargo, su uso tiene mayor fiabilidad y mejor respuesta cuando se la complementa con citoquinas y otros agentes biológicos. Mientras que en la terapia del tratamiento con el oxígeno hiperbárico reduce la lesión y necrosis de la extremidad afectada y en la mayoría de los pacientes evita una amputación. ⁽¹⁸⁾

Figura 1. Algoritmo del tratamiento del pie diabético

Nota: La figura muestra Algoritmo del tratamiento del pie diabético. Tomado de Pereira N, Peter H, Hong J. ().

Tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente, ya que puede verse afectada tanto la parte física como la psicológica debido a ello se deberá mencionar al paciente las medidas generales, así como en el tratamiento en sí para prevenir sus agravantes. Cabe recalcar que la falta de un control adecuado en los cuidados del paciente puede llevar a empeorar la condición de este presentando así complicaciones ya sean a corto como a largo plazo que puede ser perjudiciales para el paciente. ^(19,20)

Dentro de las principales complicaciones agudas está la disminución de la glucosa en la sangre con cifras inferiores a 70 mg/dl presentando manifestaciones clínicas como dolores de cabeza, aumento de la frecuencia cardíaca, confusión, entre otros. Además, puede haber sequedad en la boca consecuencia de una hiperglucemia. Así como también como complicación grave está la cetoacidosis diabética problema en el cual el paciente padece de un aumento excesivo en la producción de la orina, aumento del apetito, beber demasiado líquidos, arritmias y en esta complicación el paciente puede incluso morir si es que no se lo trata a tiempo. ^(19,20)

En cuanto a las complicaciones crónicas que incrementan la tasa de morbi-mortalidad tenemos aquellas que ocasionan un daño tanto a nivel cardíaco, renal, oftálmico, nervios y arterias, entre otras; provocando sobre todo retinopatía diabética la cual es uno de los principales motivos para que el paciente presente una falta total de la vista; mientras que la primera causa de insuficiencia renal se asocia a la presencia de nefropatía diabética. Los factores de riesgo tanto para las complicaciones agudas como crónicas son edad avanzada, control inadecuado de la glucemia, etc. ^(19,20)

DISCUSIÓN

Mediante la revisión del capítulo determinamos que el principal factor de riesgo para adquirir esta afección es la patología conocida como Diabetes Mellitus según un estudio realizado por Marinello R, et al; quienes destacaron que la presencia de esta enfermedad es mayor en personas de entre 20 a 70 años, misma que ha incrementado de manera abrupta a lo largo del tiempo a nivel mundial, todo ello debido a que la sociedad en la actualidad no toma conciencia acerca de las complicaciones que trae consigo ocasionando así el pie diabético. Estos autores también hacen mención que un 25% de pacientes afectados podrían presentar úlceras a lo largo de su enfermedad. ^(4,21)

Siendo esta condición clínica un frecuente motivo de consulta en Ecuador, pues en un estudio de tipo retrospectivo realizado en el “Hospital Abel Gilbert Pontón” se evidencio que un elevado porcentaje de pacientes presentaron ulceraciones, de los

cuales el 75% de los pacientes requirieron de una amputación debido a factores como edad avanzada, sexo masculino, la coexistencia de enfermedades adyacentes, nivel educativo deficiente, al igual que la mala higiene y mal cuidado del pie comprometido, teniendo mayor riesgo en este caso aquellos que utilizaban un calzado inadecuado. ⁽²²⁾

En 1967 se planteó la primera clasificación, esta fue creada por Meggitt, desde ese momento se han propuesto más de 25 clasificaciones. La Conferencia nacional de Consenso sobre las úlceras de la extremidad inferior, sugiere la utilización de las clasificaciones de la Universidad de Texas y la de Meggit Wagner que poseen un grado de recomendación 1A. ^(23,24)

Héctor González de la Torre y colaboradores en “Clasificaciones de lesiones en pie diabético II. El problema permanece” y Alicia Ascaño Ortega en “Criterios y resultados de la aplicación de las clasificaciones para pacientes con pie diabético”, mencionan que si es recomendable la utilización del sistema PEDIS con el objetivo de evaluar la infección del pie diabético. ^(23,24)

En el estudio “Características de los diabéticos tratados con Heberprot-p en el municipio de Colón” realizado en Cuba por Esther Carala Sardiñas y colaboradores evidencio la elevada presencia de úlceras en pacientes que padecen de diabetes por más de 10 años. Las úlceras al ser tratadas adecuadamente y con cuidados por parte del paciente un porcentaje elevado como es el 85% cicatrizan de manera eficaz, pero por otro lado el porcentaje restante que corresponden al 15% no tienen una respuesta favorable de cicatrización. ⁽²⁵⁾

Según Pereira y colaboradores dan a conocer que para la elección de eficaces antimicrobianos, se debe tener en cuenta el grado de riesgo, tal es el caso que en pacientes que presente una alta probabilidad de amputación se inicia de manera precoz, optando así monoterapia o fármacos combinados ya que demuestran una elevada eficacia frente a esta entidad clínica, destacando así a la amoxicilina-clavulánico, cefalosporina de primera y tercera generación, imipenem y recientemente en algunos países se ha instaurado el uso de lincomicina y cloxacilina; por otro lado según un estudio de evidencia hace mención que no es necesario el uso de antibióticos en aquellos casos en donde no se requiere de amputación ni la presencia de una infección y en caso de padecerla sólo se debe seguir un esquema de monoterapia por vía oral. ^(26,27)

María Teresa Arribas y colaboradores en su artículo “Encuesta transversal sobre los procesos de cribaje de pie diabético y pie de riesgo en atención primaria”,

concluyeron, por medio de un estudio cuantitativo de encuestas realizadas al personal sanitario, que los procesos de cribado en pie diabético no se realizan en la mayoría de los pacientes, evidenciando la carencia formativa y de conocimiento de estos procedimientos. Además, en el mismo estudio se identificó que el test más reconocido, para el cribado de neuropatía, y por ende el más utilizado es el Neuropathy Symptoms Score. ⁽²⁸⁾

En el artículo “Evaluación de indicadores de pie diabético pre y post intervención” de María Luisa Lozano del Hoyo se indica, con una evidencia B, que el cribado de pie diabético debe estar conformado por valoración de calzado, de síntomas de enfermedad arterial periférica, índice de Yao, exploración musculoesquelética, y valoración de la sensibilidad por monofilamento u otro método alternativo. Además, la American Diabetes Association en 2021, recomendó que el cribaje de pie diabético se realice anualmente, independientemente de la hemoglobina glucosilada que posea el paciente. Esta indicación está basada en la guía NICE y en el informe Task Force de su Foot Care Interest Group por la AACE. ⁽²⁸⁾

El riesgo de amputación en personas que padecen de Diabetes es 15 veces mayor que en las personas que no cuentan con esta enfermedad. Alrededor del 20% de los pacientes que presentan diabetes, en algún punto de su vida desarrollaran una úlcera, y el 20% de estos pacientes necesitara una amputación. ⁽²⁹⁾

En Ecuador en un estudio realizado en el Hospital Abel Gilbert Pontón en Ecuador, por Espinoza Cristóbal y colaboradores, en 147 pacientes que requieren amputación el 63% fueron del sexo masculino, el 37% de grupo de pacientes contaba con un rango de edad entre los 60 a 70 años, y la comorbilidad más habitual era la hipertensión arterial presente en un 44,9% de pacientes. Además de que el 49% ingreso al centro de salud por una infección de piel o tejidos blandos, es imperativo mencionar que más de la mitad, 69% de los pacientes, presentaba la enfermedad más de 10 años. ⁽²²⁾

El riesgo de muerte en las personas diabéticas que presentan una amputación es del 55%, debido a que pueden sufrir insuficiencia cardíaca. Asimismo, estos pacientes tienen una tasa de riesgo más alta de sufrir episodios isquémicos.

En un estudio realizado por Hernán Coria, en la ciudad de Buenos Aires en el Hospital Militar Central, en 60 pacientes con diabetes tipo 2 que requieren de amputación, se observó que la causa de muerte dominante fue el infarto agudo de miocardio. ⁽²⁹⁾

CONCLUSIONES

El pie diabético constituye una entidad clínica frecuente en el medio, siendo una complicación desencadenada por la Diabetes Mellitus. Dentro de lo cual podemos mencionar sus dos principales causas que son la neuropatía diabética y la enfermedad vascular periférica, razón por la cual afecta a las extremidades inferiores, sin embargo, para evitar su progresión se han determinado diferentes clasificaciones que son de gran ayuda para evaluar en qué grado de afección se encuentra cada paciente, siendo importante el uso de métodos diagnósticos para confirmar la sospecha, no obstante no se debe desestimar el buen interrogatorio y el examen físico o minucioso a cada paciente para llegar a su diagnóstico definitivo y por último y no menos importante es poder brindar un adecuado plan terapéutico que este dependerá de la gravedad en la que se encuentre la persona afectada; es preciso mencionar que en caso de no cumplir con el mismo traerá consigo complicaciones muy graves que pueden llevar incluso a la muerte del paciente; por lo tanto es necesario concientizar a los enfermos y a sus familiares, para que puedan tener una buena calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ha Van G, Amouyal C, Perrier A, Haddad J, Bensimon Y, Bourron O, et al. Pie diabético. EMC - Podología [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 14 de marzo de 2023];21(1):1-21. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1762827X18416628>
2. Maria González Casanova J, Otoniel F, Ortiz M, De La M, Moreno CC. Pie diabético: una puesta al día. Universidad Médica Pinareña, ISSN-e 1990-7990, Vol 15, N° 1 (Enero-Abril), 2019, págs 134-147 [Internet]. 2019 [citado 14 de marzo de 2023];15(1):134-47. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7079906&info=resumen&idoma=ENG>
3. Menéndez Fernández M, Riesgo Álvarez S, Carballo Vigil Escalera X. El pie diabético: etiología y tratamiento. NPunto, ISSN-e 2603-9680, ISSN 2605-0110, Vol 3, N° 29, 2020, págs 70-90 [Internet]. 2020 [citado 14 de marzo de 2023];3(29):70-90. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8230482&info=resumen&idoma=ENG>
4. Castillo-Merino YA, Merino-Conforme MC, Vite-Solórzano FA, Delgado-López D. Vista de Factores de riesgo en adultos con pie diabético de 41 a 60 años de edad | RECIAMUC. Reciamuc [Internet]. 1 de julio de 2019 [citado 14 de marzo de 2023];3(3). Disponible en: <https://www.reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/323/578>
5. Castelo-Rivas WP, García-Vega SV, Viñan-Morocho JB. Cuidado humanizado de enfermería a pacientes con pie diabético del Hospital General Santo Domingo-Ecuador. Revista Archivo Médico de Camagüey [Internet]. diciembre de 2020 [citado 14 de marzo de 2023];24(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552020000600004&script=sci_arttext&lng=en
6. Iglesias-Carbonell S. Caracterización de pacientes con pie diabético en el Policlínico “Pedro Borrás Astorga, de Pinar del Río. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2021 [citado 14 de marzo de 2023];22(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372021000200007
7. Díaz-Rodríguez JJ, Juan C, Díaz Rodríguez J. Aspectos clínicos y fisiopatológicos del pie diabético Clinical and pathophysiologic aspects of diabetic foot. Med Int Méx [Internet]. 2021 [citado 14 de marzo de 2023];37(4):540-50. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3298>
8. Conde Taboada A, De La Torre C, Doval IG. Educación Médica Continuada El pie diabético Diabetic Foot. Med Cutan Iber Lat Am. 2003;31(4):221-32.

9. Neyra-Arisméndiz L, Solís-Villanueva J, Castillo-Sayán Ó, García-Ramos F. Vista de Pie diabético. Rev Soc Med Interna [Internet]. 2012 [citado 14 de marzo de 2023];25(2):1-11. Disponible en: <https://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/346/401>
10. González de la Torre H, Berenguer Pérez M, Mosquera Fernández A, Quintana Lorenzo ML, Sarabia Lavín R, Verdú Soriano J, et al. Clasificaciones de lesiones en pie diabético II. El problema permanece. Gerokomos [Internet]. 2018 [citado 14 de marzo de 2023];29(4):197-209. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2018000400197&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. Cabrera HM. PIE DIABÉTICO [Internet]. Colegio Médico del Perú - Fondo Editorial Comunicacional; 2021 [citado 14 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.cmp.org.pe/handle/20.500.12971/65>
12. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), Subgerencia de Prestaciones en Salud, Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica. Guía de práctica clínica basada en evidencia "manejo pie diabético instituto guatemalteco de seguridad social subgerencia de prestaciones en salud comisión central de elaboración GPC-BE. IGSS [Internet]. 2017 [citado 14 de marzo de 2023];21-89. Disponible en: <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2020/02/PIE-DIAB%C3%89TICO2018.pdf>
13. Jimenez RV, curp, VAJR880325HGTLMD06. Medición de Índice Tobillo-Brazo en pacientes con Pie Diabético Mixtos tratado con Terapia de Presión Negativa en el Hospital General de Querétaro durante el Periodo Marzo 2017 a Agosto 2017. 2018 [citado 14 de marzo de 2023]; Disponible en: <https://ri-ng.uaq.mx/handle/123456789/1193>
14. Pereira C. N, Suh HP, Hong JP (JP), Pereira C. N, Suh HP, Hong JP (JP). Úlceras del pie diabético: importancia del manejo multidisciplinario y salvataje microquirúrgico de la extremidad. Revista chilena de cirugía [Internet]. 1 de diciembre de 2018 [citado 14 de marzo de 2023];70(6):535-43. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262018000600535&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. García-Parodi L, Soldevilla-Agreda J, García-Fernández P. Calidad de vida y cicatrización en los pacientes con úlceras de pie diabético en el ámbito latinoamericano. Gerokomos [Internet]. 2022 [citado 14 de marzo de 2023];32(4). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2021000500251
16. Quemba-Mera MP, Camargo-Rosas M del R, González-Jiménez NM. Vista de Intervenciones educativas para la prevención del pie diabético. Rev cien cuidad

- [Internet]. 2021 [citado 14 de marzo de 2023];18(1). Disponible en: <https://revistas.ufps.edu.co/index.php/cienciaycuidado/article/view/2329/2955>
17. Arizmendi Pérez M, Bravo Ruiz E, Puente T, Mirena J, Artetxe BE, Martín E, et al. Treatment and evolution of diabetic foot ulcers with suspected osteomyelitis in a recently new diabetic foot unit: observational pilot study Revista Española de Podología Publicación Oficial del Consejo General de Colegios Oficiales de Podólogos. Rev Esp Podol [Internet]. 2022 [citado 14 de marzo de 2023];33(1):29-34. Disponible en: <https://www.R-project.org/>
 18. Merino Díaz B, González Fajardo JA, Revilla Calavia A, Taylor J, Estévez I, Vaquero Puerta C. Nuevos avances en el tratamiento del pie diabético. Revista española de investigaciones quirúrgicas, ISSN 1139-8264, Vol 15, Nº 2, 2012, págs 95-101 [Internet]. 2012 [citado 14 de marzo de 2023];15(2):95-101. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3964647&info=resumen&idoma=ENG>
 19. Cunha AP da. Atención de enfermería a paciente con pie diabético. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. 30 de diciembre de 2021;111-26.
 20. Favetto VK. Guía NICE 2022: actualización en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas. Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria [Internet]. 15 de junio de 2022 [citado 14 de marzo de 2023];25(2):e007015-e007015. Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/7015>
 21. Marinello et al. Pie Diabético: Epidemiología [Internet]. ulceras.net. 2021 [citado 14 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://ulceras.net/seccion.php?idm=77&id=66>
 22. Espinoza Díaz CI, Bravo Rey PJ, Armas Ramírez PM, Reyes Herrera PE, Saavedra Verduga DJ, Silva Jara DA, et al. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes amputados ingresados a la unidad de pie diabético del Hospital Abel Gilbert Pontón, Ecuador. Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y terapéutica [Internet]. 2019 [citado 14 de marzo de 2023];38(2). Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/559/55964524007/html/>
 23. González de la Torre H, Berenguer Pérez M, Mosquera Fernández A, Quintana Lorenzo ML, Sarabia Lavín R, Verdú Soriano J, et al. Clasificaciones de lesiones en pie diabético II. El problema permanece. Gerokomos [Internet]. 2018 [citado 14 de marzo de 2023];29(4):197-209. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2018000400197&lng=es&nrm=iso&tlng=pt

24. Ascano Ortega A. Criterios y resultados de la aplicación de las clasificaciones para pacientes con pie diabético. Revista Cubana de Medicina Militar [Internet]. 2021 [citado 14 de marzo de 2023];50(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572021000400033&script=sci_abstract&tlng=pt
25. Sardiñas EC, García AA, Díaz IS, Cabrera YG, Viera PAP. Características de los diabéticos tratados con Heberprot-p[®]; en el municipio de Colón. Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular [Internet]. 2018 [citado 14 de marzo de 2023];19(1):28-35. Disponible en: <http://scielo.sld.cuhttp://scielo.sld.cu>
26. Lázaro Martínez JL, Almaraz MC, Álvarez Hermida Á, Blanes Mompó I, Escudero Rodríguez JR, García Morales EA, et al. Documento de consenso sobre acciones de mejora en la prevención y manejo del pie diabético en España. Endocrinol Diabetes Nutr. 1 de agosto de 2021;68(7):509-13.
27. Nicolás PC, Suh HP, Hong JP. Úlceras del pie diabético: importancia del manejo multidisciplinario y salvataje microquirúrgico de la extremidad. Revista chilena de cirugía [Internet]. 1 de diciembre de 2018 [citado 14 de marzo de 2023];70(6):535-43. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262018000600535&lng=es&nrm=iso&tlng=es
28. Cordero MTA, Pérez JMF, Benasuly AEL, Fernández EB. Encuesta transversal sobre los procesos de cribaje de pie diabético y pie de riesgo en atención primaria. Journal of MOVE and Therapeutic Science [Internet]. 29 de junio de 2022 [citado 14 de marzo de 2023];4(1):445-54. Disponible en: <https://jomts.com/index.php/MOVE/article/view/632>
29. Coria H, Sartorelli D, Taffarel B, Pérez M, Anfuso H, Sivistri A, et al. Vista de Pie diabético: tasas de mortalidad en pacientes con amputaciones mayores. Rev Asoc Argent Ortop Traumatol [Internet]. 2023 [citado 14 de marzo de 2023];88(1). Disponible en: <https://raaot.org.ar/index.php/AAOTMAG/article/view/1592/5099>

CAPÍTULO VI RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Pinos, K., Zhagñay D., Calderón J., Parra, M.
DOI: 10.55204/pmea.35.c80

Kerly Monserrath Pinos Larrea ¹ [0000-0003-3085-937X] 
kerly.pinos@est.ucacue.edu.ec

Doménica Dayanara Zhagñay Segarra ¹ [0009-0004-7256-6852] 
segarra.zhagnay@est.ucacue.edu.ec

Jefferson Alejandro Calderón Sisalima ¹ [0000-0003-3338-3215] 
jefferon.calderon@est.ucacue.edu.ec

Mateo Isaac Parra Calderón ¹ [0000-0002-8752-3722] 
mateo.parra@est.ucacue.edu.ec

¹Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

Resumen: La resistencia antimicrobiana constituye un problema de salud pública, es un proceso en el cual un microorganismo sobrevive ante los efectos de antimicrobianos, un mecanismo de supervivencia, disminuyendo la capacidad microbicida del antimicrobiano, siendo una temática importante para analizarse hoy en día, por lo cual es necesario realizar esta revisión. Existen diferentes mecanismos de resistencia como a nivel del material genético tenemos limitar su acceso, deshacerse del fármaco, destruir el medicamento, eludir efectos del medicamento y cambiar los objetivos del medicamento; en cambio a nivel extracelular fabricar biopelículas, intervención del sistema quorum sensing; a nivel de la envoltura celular, impermeabilidad de membranas, porinas de membranas, bombas de expulsión e inhibición de la síntesis de la pared celular; y a nivel intracelular tenemos sistemas de protección ribosomal y modificación del sitio activo. La bacteria farmacorresistente más destacada es la *Escherichia Coli*, siendo las β -lactamasas de espectro extendido el tipo de resistencia más común a nivel de América y el mundo. En relación a virus, producen inmunosupresión, por tal motivo se relaciona especialmente con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. En relación con los hongos, se ha reconocido a la *Cándida Albicans* como el microorganismo más frecuente farmacorresistente. Y con relación a los parásitos, tenemos a *Plasmodium falciparum* y *Schistosoma* spp. Al tener una gran magnitud y ser una problemática creciente, se debe tomar en cuenta planes, guías, campañas, vigilancia epidemiológica, educación profesional médica y a la sociedad, sobre las complicaciones que podríamos evitar si estamos correctamente informados.

Palabras clave: resistencia antimicrobiana, antimicrobianos, farmacorresistencia.

Abstract: Antimicrobial resistance is a public health problem, it is a process in which a microorganism survives the effects of antimicrobials, a survival mechanism, decreasing the microbicidal capacity of the antimicrobial, being an important topic to be analyzed today, which is why it is necessary to carry out this review. There are different mechanisms of resistance such as at the level of the genetic material we have limiting its access, getting rid of the drug, destroying the drug, eluding drug effects and changing the drug objectives; on the other hand, at the extracellular level we have biofilms, intervention of the quorum sensing system; at the level of the cellular envelope, impermeability of membranes, membrane porins, expulsion pumps and inhibition of cell wall synthesis; and at the intracellular level we have ribosomal protection systems and modification of the active site. The most outstanding drug-resistant bacteria is *Escherichia coli*, being extended-spectrum β -lactamases the most common type of resistance in America and the world. In relation to viruses, they produce immunosuppression, which is why they are especially related to the Human Immunodeficiency Virus. In relation to fungi, *Candida Albicans* has been recognized as the most frequent drug-resistant microorganism. And in relation to parasites, we have *Plasmodium falciparum* and *Schistosoma* spp. Having a great magnitude and being a growing problem, we should take into account plans, guidelines, campaigns, epidemiological surveillance, medical professional education and society, about the complications that we could avoid if we are properly informed.

Key words: antimicrobial resistance, antimicrobials, drug resistance.

INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana es considerada actualmente un problema de salud pública que lleva consigo un sinnúmero de complicaciones a largo plazo, algunas fuentes establecen que podemos hablar de una pandemia por esta causa a futuro. La resistencia antimicrobiana consiste en un mecanismo de supervivencia de un microorganismo ante antimicrobianos, sea uno o varios, mediante este proceso disminuye la capacidad microbicida o inhibitoria que tienen los fármacos, según diversos mecanismos que posteriormente abordaremos ^(1,2).

Para abordar esta temática, consideremos a Alexander Fleming, personaje que introdujo los antibióticos en nuestra vida cotidiana en 1928, lo mencionamos porque la resistencia antimicrobiana es especialmente observada en bacterias ante los antibióticos, pero eso no quiere decir que sea el único tipo de resistencia antimicrobiana que exista, puesto que tenemos otros microorganismos como virus, hongos y parásitos. Desde ese entonces han transcurrido muchos años encontrándonos con la necesidad de seguir descubriendo medicamentos nuevos a los cuales los microorganismos no sean resistentes ⁽³⁾.

Actualmente es muy frecuente encontrar resistencia antimicrobiana establecida por diversos factores, cada día supone una nueva amenaza para la salud pública mundial, requiriendo cada vez más gastos en salud pública, es por ello la importancia de conocer este tema, muy común hoy en día, sabiendo que en unos años nos enfrentaremos a escenarios peores, como enfermedades prolongadas, discapacidad y muerte, que podemos evitar si tomamos cartas en el asunto.

Teniendo claro esto, empezaremos con los tipos de resistencia antimicrobiana, estos los dividimos en natural y adquirida. La primera abarca todo tipo de resistencia intrínseca, cambios en genes de resistencia y cambios del estado fisiológico del microorganismo, siendo una propiedad de la bacteria que se modifica antes del uso de antimicrobianos, transmitiéndose de manera vertical de generación en generación; mientras que la adquirida por otro lado refiere a la mutación de genes cromosómicos o adquisición de plásmidos o transposones, siendo la consecuencia del uso clínico, dándose una transferencia de genes de manera horizontal ⁽⁴⁾.

Los diferentes mecanismos de resistencia que adquieren las bacterias son otorgados por su propio ADN, debido a que en este se encuentran plásmidos en donde se albergan los genes denominados “los de resistencia”; mismos que, son capaces de

hacer a otras bacterias resistentes compartiendo su ADN. Al hablar específicamente de los antibióticos, se pueden encontrar algunos procesos que impiden que estos medicamentos sean eficaces, como: ⁽⁵⁾.

- **Limitar su acceso:** Ya sea modificando las entradas o disminuyendo su número. Un ejemplo de este mecanismo se encuentra en la membrana que recubre a las bacterias gram negativas que no solo cumple su propósito de protegerlas sino también que puede elegir que entra y que no, restringiendo el paso del medicamento antibiótico ⁽⁵⁾.
- **Deshacerse del fármaco:** Se logra con la ayuda de la pared celular de las bacterias que se encarga de producir bombas para suprimir al antibiótico que ha logrado ingresar ⁽⁵⁾.
- **Cambiar o destruir el medicamento:** Mediante las enzimas o proteínas de las bacterias que trabajan en deshacerse del antibiótico. Como, por ejemplo, las enzimas que destruyen a los carbapenems y otros betalactámicos producidas por la *Klebsiella pneumoniae* son conocidas como carbapenemasas ⁽⁵⁾.
- **Eludir los efectos antibióticos:** Esta cualidad solo la tienen algunas bacterias, pues mediante procesos celulares nuevos llegan a evitar que el fármaco cumpla con su meta ⁽⁵⁾.
- **Cambiar los objetivos de los antibióticos:** La mayoría de estos medicamentos han sido creados para eliminar selectivamente una fracción específica del microorganismo; entonces el germen cambia el objetivo del fármaco por lo que le impide que este encaje y cumpla con su labor ⁽⁵⁾.

Por otro lado, hablando de manera más específica a nivel extracelular se puede encontrar los mecanismos que se describen detalladamente a continuación: ⁽⁶⁾.

- **Fabricar biopelículas:** En su conformación poseen una capa exterior llena de viscosidad y de aspecto pegajoso que se encarga de impedir la dispersión de los antibióticos además de que protege a las bacterias del sistema inmune. La biopelícula obstaculiza el trabajo del medicamento ya que crea un ambiente con un oxígeno y pH bajo, pero con un dióxido de carbono alto con agua limitada. Tampoco se debe olvidar a las enzimas antes mencionadas que son encontradas en la matriz extracelular ⁽⁶⁾.
- **Sistema quorum sensing (QS):** Es un mecanismo que interviene en el crecimiento y constitución de la biopelícula lo que a la vez protege a los

microorganismos de la acción farmacológica. Este sistema se encuentra regulado por señales químicas que sintetizan las bacterias de igual o distinta especie ⁽⁶⁾.

En la envoltura celular existen también mecanismos de gran importancia que generan resistencia: ⁽⁶⁾.

- **Impermeabilidad de membranas:** Las bacterias tienen una barrera propia encargada de regular el ingreso de materia desde el exterior al interior, esta es conocida como envoltura celular y a la vez se encuentra conformada por la pared celular y la membrana plasmática, en el caso de las bacterias gram negativos también se encuentra a la membrana externa. Para producir la resistencia bacteriana, los microorganismos alteran los sitios por donde van a ingresar los medicamentos al modificar las diferentes membranas ⁽⁶⁾.
- **Porinas de membranas:** Es el mecanismo más común de las resistencias, su acción se centra en evitar el ingreso del fármaco, dando como consecuencia una reducida acción citoplasmática como en la envoltura de la célula. Las porinas están constituidas por canales que son encargados del paso de las sustancias ⁽⁶⁾.
- **Bombas de expulsión:** Es un mecanismo que tiene lugar en la envoltura de la célula, son proteínas que tienen como objetivo ayudar a que las sustancias salgan, removiendo los antibióticos desde el compartimento intracelular. ⁽⁶⁾
- **Inhibición de la síntesis de la pared celular:** Las bacterias logran esta inhibición mediante la producción de enzimas, dando como resultado una baja actividad del antibiótico ya que las enzimas rompen enlaces químicos del medicamento ⁽⁶⁾.

Así mismo, a nivel intracelular se encuentran los siguientes mecanismos: ⁽⁶⁾.

- **Sistemas de Protección Ribosomal:** Se centra especialmente en los antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas y como ya se sabe el ribosoma es el encargado de este proceso. De esta manera, los sistemas que le brindan protección al ribosoma, desplazan al medicamento conjuntamente con las bombas de expulsión ⁽⁶⁾.
- **Modificación del sitio activo:** Es conocido también como “alteración de las vías de metabolitos”, orientado a competir con el fármaco y su sitio activo. La resistencia aparece como producto de una mutación involuntaria o por transferencia de esta mutación mediante plásmidos. También se describen a las enzimas como alteradoras del sitio al que el fármaco tiene como objetivo ⁽⁶⁾.

Finalmente, hablando de la genética, se dice que es un factor muy importante al momento de presentarse una resistencia bacteriana ya que al alterarse el ADN del único cromosoma del microorganismo da como resultado cambios importantes mediante varios mecanismos como lo son las mutaciones del gen y la regulación de la transcripción que llegan a afectar a las membranas, la creación de porinas y bombas de expulsión y por ende generan resistencia ⁽⁶⁾.

Una de las principales causas de resistencia es el uso inadecuado de los medicamentos, en especial de los antibióticos, tanto la falta de conocimientos de los médicos como de los pacientes provoca un uso innecesario de estos fármacos que, al ser de venta libre, así no sean recetados son comprados para automedicarse y la mayoría de las veces para tratar patologías que ni siquiera necesitan antibióticos para su tratamiento. Es así, como la falta de control también se engloba en este problema, pues la carente prevención e información que posee la sociedad ha conllevado a generar resistencias y con el paso del tiempo esto se convertirá en una epidemia en la cual ningún medicamento va a funcionar ^(7,8).

Por otro lado, la irresponsabilidad del propio individuo en abandonar su tratamiento y tomárselo incompleto es también una de las etiologías de estas resistencias, sumado a un mal o tardío diagnóstico que hace aún más difícil tratar la enfermedad. Además, la poca sanidad y limpieza de espacios y nuestro propio cuerpo ha contribuido a que muchos microorganismos puedan habitarlos, expandirse y terminar enfermando a la población ^(7,8).

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo se enfocó en una revisión bibliográfica sistémica con una metodología descriptiva analítica y sintética, partiendo de la búsqueda de artículos relacionados con Resistencia Antimicrobiana. Las bases de datos consultadas fueron Scielo, PubMed, Lilacs, Redalyc, Scopus y Web of Science, la búsqueda se realizó en idioma inglés y español, mediante palabras clave que facilitaron la recolección de información utilizada en el desarrollo del escrito.

Se recolectaron 73 artículos de los cuales se seleccionaron 42, que fueron aceptados y aprobados por los autores, mismos que se incluyen en introducción, resultados y discusión, de todos los seleccionados se excluyeron 12 por información repetida, 9 por información incompleta y 10 por no cumplir criterios de elegibilidad.

RESULTADOS

Luego de la pandemia por Covid 19 el mundo aún no se recupera del todo, alrededor del globo los impactos socioeconómicos y humanos se encuentran aún latentes, el planeta entero sintió de primera mano lo que es no contar con un antimicrobiano y todo el daño que un microorganismo puede causarnos. Fue esta catástrofe sanitaria la oportunidad para que la comunidad científica voltee la vista hacia los campos de salud pública, epidemiología e infectología, revalorizando la labor desarrollada por estos entes de la salud que muchas veces son invisibilizados en el área salud ^(1,9).

Si bien la situación pudo controlarse el peligro no ha pasado pues solo fue una pequeña muestra de lo potencialmente destructivos que pueden llegar a ser los microorganismos, ahora imaginemos un mundo en donde estos desarrollen una resistencia eficaz ante cada fármaco existente, pues ¿qué pensarían si les dijera que no estamos lejos de esa realidad? En la actualidad el uso indiscriminado de fármacos como antibióticos han generado patógenos multirresistentes que amenazan con llevar al mundo a un nuevo estado de crisis y mientras que cada vez es más difícil combatir las infecciones menos opciones tenemos en la mesa ⁽⁹⁾.

De acuerdo con la OMS la resistencia antimicrobiana es una de las 10 principales amenazas de la humanidad, durante 2019 la misma organización mundial de la salud reporta el haber identificado cerca de 32 antibióticos nuevos de los cuales solo 6 fueron clasificados como innovadores, y aun si estos salieran al día de hoy los costos serían extremadamente elevados generando un problema para los deficientes sistemas de salud en países como el nuestro que se encuentra en vías de desarrollo ⁽¹⁾.

Esta problemática muchas veces se ha visto desatendida por gobiernos sin tener en cuenta que es una realidad que anualmente cobra la vida de alrededor de 700 000 personas. Según el informe de resistencia antimicrobiana (RAM) presentado en el año 2021 por HIRIS en asociación con SEQ en España cerca de 4 millones de personas presentan cuadros graves por RAM, además de que de acuerdo con la SEIMC (“Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica”) en España anualmente se producen 35 mil muertes por bacterias multirresistentes ^(1,9).

Principales microorganismos farmacorresistentes bacterianos

De acuerdo con datos del 13 de octubre del 2020 proporcionados por OMS por medio del “Sistema mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y de su

Uso” (GLASS) la tasa de resistencia al ciprofloxacino se encuentra entre el 8,4% al 92,9% para *E. coli* y entre el 4,1% al 79,4% para *Klebsiella*, se ha llegado a registrar países en los que existe una resistencia ampliamente generalizada del patógeno *K. pneumoniae* ante los carbapenémicos lo que complica el tratamiento de estos cuadros infecciosos pues te grupo de medicamentos eran los de último recurso para este microorganismo ^(1,10).

Este mismo informe de OMS nos habla acerca el tratamiento de infecciones urinarias por *E. coli* con fluoroquinolonas ya no se recomienda puesto que por su uso indiscriminado existe un alto nivel de resistencia. Actualmente la Organización mundial de la salud introdujo un ítem de vigilancia a ciertos patógenos dentro de los objetivos de desarrollo sostenible, este ítem dio como resultado el reporte al GLASS de 25 países con casos de septicemias por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) que representan una tasa media 12,11%, mientras que en 49 países se reportaron casos de septicemia *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación con una tasa media observada de 36,0% ^(1,9,11).

Dentro del contexto latinoamericano es importante mencionar al *Mycobacterium tuberculosis* pues es un agente infeccioso aun presente en nuestra región, para el año 2018 se reportaba la existencia de al menos 500 000 casos nuevos de tuberculosis resistente a rifampicina (RR), de los cuales la mayoría son casos de tuberculosis multirresistente (MR). De acuerdo con estimaciones 3,4% de los nuevos casos de tuberculosis son MR o RR y a esto se le suma los pacientes tratados anteriormente que se reinfectan o no cumplen con el tratamiento haciendo que la cifra de RR y MR asciendan a 18% ⁽¹⁾.

Por recomendación de OMS el uso de betalactámicos como método empírico en poblaciones con una resistencia mayor al 20% no se recomienda, es por ello que es necesario un control epidemiológico que permita actualizar manuales de manejo antibiótico. En Chile según el “informe de vigilancia de infecciones asociadas a la salud”, la resistencia a ampicilina, amoxicilina + ácido clavulánico, cotrimoxazol y ciprofloxacino excedieron el 20% de resistencia, por lo que no son aptos para su uso empírico ⁽¹²⁾.

El ministerio de salud de Argentina brindo datos a OPS los mismo que fueron empleados en la síntesis política de noviembre del 2021 con el tema “La resistencia a los antimicrobianos, acelerada por la pandemia del Covid 19”, la data brindada por el

país sudamericano nos permite ver una evolución anual en la proporción de patógenos no susceptibles a Carbapenem detectados por el sistema de salud, la data abarca de 2015 a 2020 y se centra en tres agentes bacterianos: *Klebsiella pneumoniae* que para 2015 solo el 14% era resistente mientras que para 2020 ese porcentaje tuvo una vertiginosa elevación hasta alcanzar un 29,5%; El *Enterobacter Cloacae* que en 5 años paso de un 10% a un 12,5%; y *Escherichia coli* con un porcentaje inicial en 0,6% y para 2020 un valor de 1,8% ⁽¹³⁾.

Pero este problema no es exclusivo de países en vías de desarrollo, según datos publicados por Red europea de la vigilancia de la resistencia antibiótica, más del 50% de cepas de *E. coli* y aproximadamente el 33.3% de cepas de *Klebsiella pneumoniae* son resistentes a por lo menos un grupo antibiótico. La situación de la RAM está llegando a un punto crítico en donde la producción de antibióticos competentes está paralizada casi por completo y las bacterias se vuelven cada día más resistentes, es importante el desarrollo de planes estratégicos para el manejo de antimicrobianos como elementos de prescripción médica exclusiva, realizando controles y auditorias en farmacias y droguerías, teniendo un estricto control y registro de los antibióticos adquiridos ^(1,9,11).

Principales microorganismos farmacorresistentes virales

Sin duda dentro la resistencia viral uno de los puntos más preocupantes para el área de salud es la aparición de VIH fármaco resistente, este patógeno puede ser producto del tratamiento prolongado con antirretroviral en pacientes con VIH o una transmisión directa de alguien que portaba este microorganismo resistente. OMS manifiesta al respecto que el nivel de farmacorresistencia del VIH a inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa se encontraban por encima del 10% en las regiones estudiadas (África, Asia y América Latina). En África Subsahariana la farmacorresistencia en menores de un año es superior al 50%. Con base en estos resultados OMS establece directrices en las que recomienda la adopción del dolutegravir como tratamiento de primera elección para evitar los efectos adversos de la fármaco resistencia ^(1,11).

Daniel Rodríguez et al. nos presenta un caso de resistencia viral asociada al VIH, en este caso el antecedente de VIH/SIDA y el consecuente estado de inmunosupresión condicionan el avance de la infección por Herpes simple (VHS) y le otorga resistencia a el tratamiento antiviral. En los estados Unidos se reporta que cerca del 95% de los pacientes con VIH tienen una coinfección por virus herpes simple, y

aunque se ha visto VHS resistente no asociado a otra patología, es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos con conteos linfocitarios T CD4 < 100 células. En países de la región como Colombia que se estima que entre 24-50 personas por cada mil habitantes presentan VIH el conocimiento de estas cepas resistentes cobra mayor importancia pues a mediano/largo plazo representa un problema para la salud pública el tratar a este tipo de infecciones ⁽¹⁴⁾.

Pero no solo la infección viral por VIH ha mostrado desarrollo de resistencia, en los últimos años se ha visto una situación emergente y es que se ha empezado a registrar citomegalovirus resistente a antivirales, esto debido a nuevas variantes que han ido surgiendo secundarias a un tratamiento inadecuado con ganciclovir, permitiendo mutaciones en el gen UL97 que los dota de resistencia al ganciclovir o en los genes UL54 y UL97 que los hace multirresistentes.

La sospecha clínica será establecida en torno a la evolución clínica de un paciente con un tratamiento adecuado, y confirmado por caracterización fenotípica. Es importante recordar que debido a los costos de estas pruebas genómicas no es algo que se haga de manera rutinaria siendo que la misma enfermedad por citomegalovirus no es un evento tan frecuente, se estima que en la población pediátrica la incidencia del cuadro ronda entre el 11 y el 18% y de estos casos tan solo un 2% tiene algún tipo de resistencia ⁽¹⁵⁾.

Principales microorganismos farmacorresistentes fúngicos

Cada año para el médico, son un reto las infecciones fúngicas. A nivel mundial según explica la OMS, se piensa que este tipo de infecciones fúngicas de tipo invasivo se encuentran vinculadas a 1,5 millones de muertes cada año, los géneros más comunes responsables de infecciones son la *Cándida* y *Aspergillus*. Hay que recalcar que, el tratamiento para las infecciones micóticas no es tan extenso como es el caso con los antibióticos, ya que la batalla contra estos microorganismos está mediada únicamente por cuatro grupos de fármacos, siendo estos los azoles, polienos, los análogos de la pirimidina y las equinocandinas ⁽¹⁶⁾.

Si bien ya fue explicado anteriormente, la resistencia antifúngica al pasar los años ha ido en acrecentamiento hacia algunos microorganismos, haciendo el tratamiento un trabajo difícil para el paciente, en especial con aquellos que poseen el sistema inmunitario comprometido. Según explica Kidd et al. entre los principales microorganismos fúngicos resistentes en todo el mundo, destaca la *Candida auris*, en

donde se evidencia que la resistencia hacia algunos fármacos va en constante crecimiento, como el voriconazol, el fluconazol, la Anfotericina B, entre otras ^(16, 17).

Se ha demostrado, además, que la Anfotericina B es altamente efectiva en contra de microorganismos fúngicos del género *Cryptococcus* y *Candida*, Quiles y García, mencionan en su artículo que varios estudios multicéntricos han evidenciado cierto grado de resistencia a este fármaco. Señalan que la *Candida auris* actualmente posee tasas de resistencia entre el 10 al 30%, por otro lado, el género de *Trichosporon* llega a presentar una resistencia de hasta el 50% a este fármaco ^(17,18).

Kidd et al. en su artículo menciona que el método AFST por sus siglas en inglés (Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) ha sido de gran utilidad en los últimos años para determinar mediante pruebas la susceptibilidad a los antifúngicos, especialmente efectuando estos estudios en los microorganismos fúngicos de gran importancia clínica ⁽¹⁷⁾.

Estudios realizados en Sudamérica, aunque escasos reportan que los principales hongos reconocidos como resistentes son *C. albicans* y *C. glabrata* principalmente, representando 10-10,5% ante voriconazol y fluconazol. En Perú, se destaca a la *Candida* spp, *C. albicans* con un 19,5% de resistencia al fluconazol y un 21,7% al voriconazol. En Ecuador ante el mismo microorganismo se evidenció una resistencia del 23% al fluconazol ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

En cuanto a la realización de nuevos fármacos para combatir la resistencia antifúngica, Wiederhold et al. publicó un estudio en 2019 en la revista "Antimicrobial Agents and Chemotherapy" describe la eficacia de un nuevo fármaco antifúngico llamado "Ibrexafungerp" en el tratamiento de la candidiasis invasiva. Se demostró que Ibrexafungerp es eficaz contra varias cepas de *Candida*, incluyendo aquellas resistentes a los azoles, lo que sugiere que puede ser una alternativa útil para pacientes con candidiasis resistente a los tratamientos actuales ⁽²²⁾.

Además, en otro estudio publicado en 2020 por parte de Dong et al. en la revista "Cell Reports", los investigadores descubrieron una nueva clase de compuestos antifúngicos llamados "Melanin Synthesis Inhibitors" (MSIs). Los MSIs tienen como objetivo la producción de melanina en los hongos, lo que es esencial para su supervivencia y patogenicidad. Los investigadores encontraron que los MSIs fueron efectivos en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva, una infección fúngica potencialmente mortal en pacientes inmunocomprometidos ⁽²³⁾.

Y, en un estudio publicado por Lee et al. en 2021 denominado “Identification of the antifungal target of the bacterial peptide lasso dodecapeptide compound JS-SA01” en la revista "Nature Communications", los investigadores identificaron una proteína llamada "Fks1" como un objetivo clave para el desarrollo de nuevos fármacos antifúngicos. Los investigadores encontraron que al inhibir Fks1, se podía evitar la formación de la pared celular en los hongos, lo que los hacía más susceptibles a los tratamientos antifúngicos actuales ⁽²³⁾.

Principales microorganismos farmacorresistentes parasitarios

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la resistencia a los fármacos antiparasitarios es una preocupación creciente en muchas partes del mundo, especialmente en regiones donde las infecciones parasitarias son endémicas. Esta resistencia suele producirse cuando los parásitos desarrollan mecanismos para evadir los efectos de los fármacos, haciéndolos ineficaces. La resistencia a los fármacos antiparasitarios puede provocar fracasos terapéuticos, un aumento de la morbilidad y la mortalidad y mayores costes sanitarios ⁽²⁴⁾.

Diversos estudios demuestran que existe evidencia que demuestra que los parásitos más comunes que informaron resistencia son *Plasmodium falciparum* (agente causal de la malaria) y *Schistosoma* spp. (agente causal de la esquistosomiasis, ante la cloroquina y la sulfadoxina-pirimetamina, representando en 18,8%. Los métodos para evaluar la resistencia a los fármacos para la malaria son diversos, sin embargo, la OMS ha recomendado los estudios in vivo como el método por excelencia para valorar la susceptibilidad del microorganismo al parásito. Estos tipos de estudios consisten en observar diversas mutaciones en los genes de los microorganismos, efectuando el hallazgo del gen mutante resistente al fármaco administrado ⁽²⁵⁻²⁹⁾.

La resistencia a los fármacos en la leishmaniasis es un problema creciente a nivel global. Se ha informado de casos de resistencia en diferentes partes del mundo, incluyendo Asia, África, Europa y América Latina. La resistencia a los fármacos antileishmaniales se ha asociado con una variedad de factores, como el mal uso de los fármacos, la variabilidad genética de la especie de *Leishmania*, la interrupción del tratamiento, la exposición repetida a los mismos fármacos y la resistencia cruzada con otros agentes antimicrobianos ⁽³⁰⁾.

Lamentablemente, no hay estudios recientes que proporcionen porcentajes precisos sobre la resistencia a los fármacos en la leishmaniasis a nivel mundial,

latinoamericano o específicamente en Ecuador durante los últimos 5 años. La mayoría de los estudios se centran en casos aislados o regiones específicas y no proporcionan datos generales sobre la frecuencia de la resistencia a los fármacos en una población determinada ⁽³¹⁾.

Sin embargo, los estudios han informado que la resistencia a los fármacos es un problema creciente en todo el mundo, y que la variabilidad genética de la especie de *Leishmania* está relacionada con la resistencia a los fármacos. En Ecuador, se ha informado que la resistencia a los fármacos utilizados para tratar la leishmaniasis es más común en la región de la costa del país que en la región de la sierra. En general, se necesitan más investigaciones para evaluar con precisión la frecuencia de la resistencia a los fármacos en la leishmaniasis en todo el mundo y en América Latina ⁽³⁰⁾.

Uno de los fármacos más comúnmente utilizados para tratar la leishmaniasis es el antimonio pentavalente, pero se ha informado de un aumento en la resistencia a este fármaco en varias partes del mundo. Otros fármacos, como la miltefosina y la paromomicina, también se han utilizado para tratar la leishmaniasis, pero se han informado casos de resistencia a estos fármacos también.

La resistencia a los fármacos es un desafío importante para el tratamiento de la leishmaniasis, ya que limita la eficacia de los tratamientos y puede conducir a una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes. Se necesitan más investigaciones para comprender la frecuencia y los mecanismos de la resistencia a los fármacos en la leishmaniasis y desarrollar estrategias efectivas para prevenir y tratar la resistencia a los fármacos ⁽³²⁾.

Sudamérica es una región con una alta prevalencia de infecciones parasitarias, como la malaria, la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis, entre otras. También hay informes de resistencia a los medicamentos antiparasitarios en la región. Por ejemplo, la OMS informa de que se ha detectado resistencia a los antipalúdicos en varios países de Sudamérica, como Brasil, Colombia, Guyana, Perú y Surinam. Además, hay informes de resistencia a los fármacos antileishmaniosis en varios países, entre ellos Brasil, Colombia y Perú ⁽²⁴⁾.

En América del Sur se encontró una resistencia ante *Plasmodium* spp, *Trypanosoma cruzi* (agente causal de la enfermedad de Chagas) y *Leishmania* spp (agente causal de la leishmaniasis), sin porcentajes establecidos. En Ecuador, los agentes reconocidos fueron el *Plasmodium* spp, *Giardia* spp (agente causal de la giardiasis) y

Entamoeba histolytica (agente causal de la amebiasis), entre el 0% y el 34,5%. En Argentina el principal es el T. cruzi, en un 26,5% al igual que en Colombia representando el 0% y el 32,3% ⁽³³⁻³⁵⁾.

Complicaciones de la resistencia antibiótica

La resistencia a los antibióticos es un problema creciente que tiene graves consecuencias para la salud pública, al ser el más frecuente, abordaremos sus consecuencias. El uso excesivo y el mal uso de los antibióticos han contribuido al desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos, lo que hace que sea más difícil tratar las infecciones. Las infecciones resistentes a los antibióticos están asociadas con tasas más altas de morbilidad y mortalidad que las infecciones no resistentes. Según un estudio publicado por Van Duin et al. en la revista Clinical Infectious Diseases en 2020, los pacientes con infecciones resistentes a los antibióticos tenían un 62% más de riesgo de morir en comparación con los pacientes con infecciones no resistentes ⁽³⁸⁾.

Un aspecto importante para mencionar es la automedicación, en la actualidad es una preocupación debido a la libertad de poder comprar la misma sin una prescripción médica, según nos demuestra González Mendoza et al. en su artículo denominado “La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio” menciona que las tasas de automedicación son diversas dependiendo el país que se valore, pero fluctuando entre un 5% a 45% en todo el mundo ⁽³⁹⁾.

Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicado en 2019, la resistencia a los antibióticos sigue siendo una amenaza importante para la salud pública en todo el mundo. En particular, la resistencia a los antibióticos está aumentando en bacterias responsables de infecciones graves, como la neumonía, la sepsis y la tuberculosis ⁽⁴⁰⁾.

Las infecciones resistentes a los antibióticos requieren estancias hospitalarias más largas y cuidados más intensivos, lo que conduce a mayores costos de atención médica. Santevecchi et al. determinó en su estudio publicado en la revista Antimicrobial Resistance & Infection Control en 2020, que el costo promedio de tratar a un paciente con una infección resistente era de \$18,588, en comparación con \$11,285 para un paciente con una infección no resistente ⁽⁴¹⁾.

Las bacterias resistentes a los antibióticos pueden propagarse fácilmente de persona a persona, lo que dificulta contener los brotes. Un estudio publicado por Collignon, P. et al. en The Lancet Planetary Health en 2020 mostró que el aumento del

uso de antibióticos en el ganado está contribuyendo a la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos en el medio ambiente y en los seres humanos ⁽⁴²⁾.

DISCUSIÓN

En el año 2022 Espinoza C. et al realiza un estudio no experimental de tipo descriptivo transversal en el cual a partir de 124 historias clínicas (HC) de gestantes registradas en el “Hospital de Sangolquí” durante el periodo 2017-2018 que constaran con urocultivos positivos (>100 000 unidades formadoras de colonias), este estudio nos dio como resultado que el patógeno más común en vía urinaria fue el E. Colli presentándose en un 73,39% de las pacientes y en segundo lugar el Staphylococcus spp con un 12,10 % ⁽¹⁾.

En cuanto la resistencia antimicrobiana de los patógenos encontrados, el antibiograma del E. Colli reportó una resistencia a: ampicilina 61,5%; cefuroxima 63,7%; cefaxolina 40,7%; cefalexina 58,2% y ampicilina sulbactam 23,1%. Por otra parte, la sensibilidad de dicho patógeno es: 71,4% a la fosfomicina; 60,4% a ceftriaxona y 45,1% a nitrofurantoina. Los reportes de antibiograma del Staphylococcus spp mostraron resistencia de 73,3% a ampicilina; 33,3% para clindamicina; 66,7% para la eritromicina y 45,1% para nitrofurantoina. Mientras que resulto sensible a ciprofloxacino 46,7% y gentamicina 53,3% ⁽¹⁾.

De acuerdo con los resultados es este estudio podríamos decir que el fármaco de primera elección en infecciones de vías urinarias por E. coli debería ser la ceftriaxona (en el área en donde se realizó el estudio Sangolquí Pichincha- Ecuador) y en el caso del Staphylococcus spp el ciprofloxacino. Considerando las recomendaciones de OMS en las cuales se recomienda no emplear como empírico un medicamento con una resistencia en un porcentaje mayor al 20% de la población estudiada ^(1,43).

Para hacer una comparativa de una realidad cerca analizamos el estudio de Matta J. et al realizado en Perú y el cual se centra específicamente en E. Colli productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) esto como parte del proyecto “Vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes en infecciones asociadas a la atención en salud en los servicios de hospitalización del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), 2017-2018”. De acuerdo con los resultados de esta investigación el área con mayor presencia de este patógeno fue Urología con un 30% y su resistencia fue de 91% para ciprofloxacino; 51% a la gentamicina; 3 % a meropenem; 3 % a imipenem y 3% amikacina ⁽⁴⁴⁾.

De acuerdo con Zamora L. et al en su estudio “Etiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en sepsis neonatal” el patógeno más frecuente en el estudio fue el *Staphylococcus epidermidis* con un 51,28% seguido por el *Escherichia coli* 17,94% y en tercer lugar el *Staphylococcus aureus* con 15,38%. En cuanto a la sensibilidad de los patógenos, los *S. epidermidis* y *S. aureus* fueron sensibles en un 80% al linezolid y la vancomicina, pero fueron resistentes a oxacilina 80% el *S. epidermidis* y 83,33% el *S. aureus* ⁽⁴⁵⁾.

Comparando los resultados obtenidos en distintos países y tomando en cuenta la información dada por OMS es claro decir que el patógeno multirresistente más común es el *Escherichia coli*, el cual ha aparecido entre el primero y segundo lugar de frecuencia en la bibliografía revisada. Hay que resaltar la resistencia generalizada que existe al ciprofloxacino que en muchos casos suele usarse como opción empírica, pero debemos recordar que el manejo se basará en la realidad única de cada territorio por lo que sería importante el desarrollar campañas de medición epidemiológica que nos permitan generar manuales de atención primaria y empírica para no contribuir al problema de resistencia ^(1, 43-46).

En cuanto a la resistencia viral, hemos visto que esta se presenta principalmente en pacientes inmunocomprometidos ya sea con una patología inmunitaria de base o con patologías como VIH que predispongan este estado, tal como lo manifiesta OMS en su “reporte sobre la resistencia antimicrobiana” la resistencia antimicrobiana del VIH se ha manifestado esta hasta en un 50% de menores de un año de regiones africanas, quienes no han sido expuestos a tratamiento con anterioridad, lo que nos haría pensar en una resistencia heredada ⁽²⁾.

Otros estudios como el de Rodríguez et al del año 2019 apuntan a una resistencia parcial de otros virus asociados al VIH como el virus herpes simple, generada más que por mecanismos propios del microorganismo, por una baja en la capacidad del cuerpo para apoyar el efecto de los fármacos, siendo que hasta en un 5% de estas infecciones asociadas se ha visto resistencia a foscarnivir, aciclovir y valaciclovir para el tratamiento y control del herpes ^(2,5).

En relación a la resistencia ante los hongos, en Sudamérica se han encontrado estudios escasos sobre la susceptibilidad ante los antifúngicos en el continente, Herreras Gómez et al. en su artículo del 2022 en Perú, denominado “Perfil de resistencia antifúngica en el tratamiento de candidiasis vaginal: Un diagnóstico de agentes

etiológicos” elaborando un estudio de tipo transversal, detalla en sus resultados destaca que los microorganismos principales aislados fueron *C. albicans* y *C. glabrata* principalmente, en donde el 10,5% de *C. albicans* mostró cierta resistencia al voriconazol y fluconazol, y *C. glabrata* demostró gran sensibilidad dosis dependiente al voriconazol, mientras que al fluconazol evidencia resistencia de 10% ⁽¹⁹⁾.

Por otro lado, en Perú, Vásquez et al. realizó un estudio transversal denominado “Frecuencia y susceptibilidad antifúngica de *Candida* spp. (no *C. albicans*) aislada de pacientes de unidades de cuidados críticos de un hospital de tercer nivel del norte del Perú” el cual en sus resultados destaca, la presencia de *Candida* spp, en pacientes de UCI fue de igual medida que la *Candida albicans*, en donde recalca que la primera demuestra una resistencia del 19,5% al fluconazol y un 21,7% al voriconazol. A su vez, En Ecuador, Lara en su investigación realizada en Guayaquil denominada “Cepas de *Candida albicans*, aisladas en pacientes con diabetes Mellitus y su resistencia a los antifúngicos en el Hospital del día IESS” determinó que en los pacientes que padecen de diabetes, son propensos a las infecciones micóticas, en donde la cepa más frecuente fue la *C. albicans*, la cual presentó una resistencia del 23% al fluconazol ^(20,21).

Al hablar de la resistencia antiparasitaria, Alkhamis et al. realizó una revisión sistemática y un metaanálisis publicado en 2020 por en donde examinaron la prevalencia de la resistencia a los fármacos antiparasitarios en humanos en todo el mundo. Incluyeron 60 estudios realizados entre 2008 y 2018 y encontraron que la prevalencia general de resistencia fue del 18,8% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 14,3-24,3). Los parásitos más comunes para los que se informó resistencia fueron *Plasmodium falciparum* (agente causal de la malaria) y *Schistosoma* spp. (agente causal de la esquistosomiasis). En el cual López coincide que, la Cloroquina y la sulfadoxina-pirimetamina al ser de los fármacos de elección para el tratamiento de la malaria, en los últimos años se ha determinado las primeras resistencias de *P. falciparum*, destacando sectores del continente africano y Latinoamérica ^(25,26).

Un ejemplo claro en el continente africano, Jalei et al. a inicios del presente año, su estudio realizado en Somalia denominado “Monitoring antimalarial drug-resistance markers in Somalia” determinó que la resistencia del *P. falciparum* a la cloroquina estaba mediada por ciertas mutaciones, entre ellas; K76T, A220S, Q271E, N326S y R371I. Identificando que el gen de la multiresistencia estaba presente en el 84,7% de los

microorganismos mencionados, alegando además la recomendación de la artemisinina a estas cepas debido a su alta sensibilidad ⁽²⁸⁾.

Por otro lado Vera Lizcano et al. destaca la resistencia del *P. vivax* hacia la cloroquina, haciendo referencia que su resistencia se reportó casi tres décadas después de la resistencia al *P. falciparum* en Papua, Nueva Guinea, y posteriormente en Latinoamérica, sin embargo menciona que, a pesar de casi 20 años de evidencia sobre la resistencia menciona “los mecanismos de actividad de este antimalárico contra el parásito aún no están bien comprendidos, y además, pocas técnicas han sido estandarizadas para la determinación de la resistencia a la cloroquina” ⁽²⁹⁾.

Un estudio publicado en 2019 por Castro et al. evaluó la resistencia a los medicamentos antiparasitarios en América del Sur con base en datos de 2007 a 2017. Encontraron información relevante sobre la resistencia en 22 de 32 países, con la mayor prevalencia en la región andina (Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela). Los parásitos más comunes para los que se notificó resistencia fueron *Plasmodium* spp, *Trypanosoma cruzi* (agente causal de la enfermedad de Chagas) y *Leishmania* spp (agente causal de la leishmaniasis). Lamentablemente, no se han podido establecer porcentajes específicos de prevalencia de la resistencia en el conjunto de Sudamérica ⁽³³⁾.

En Ecuador un estudio publicado en 2018 por Padilla et al. evaluó la resistencia a los medicamentos antiparasitarios en Ecuador basándose en datos de 2000 a 2016. Descubrieron que se notificó resistencia en 11 de las 20 provincias, con la mayor prevalencia en la región amazónica. Los parásitos más comunes para los que se notificó resistencia fueron *Plasmodium* spp, *Giardia* spp (agente causal de la giardiasis) y *Entamoeba histolytica* (agente causal de la amebiasis). La prevalencia de la resistencia varió en función del fármaco y del parásito, oscilando entre el 0% y el 34,5% ⁽³⁴⁾.

Un estudio realizado por Balouz et al. en 2018 en Argentina, reportó que un 26,5% de las cepas de *T. cruzi* aisladas de pacientes infectados con la enfermedad de Chagas presentaron resistencia in vitro al benznidazol, el fármaco de primera línea utilizado para tratar la enfermedad. De igual manera coincide en Colombia, un estudio publicado en 2019 en Colombia por Thomas et al. encontró que la resistencia al benznidazol en cepas de *T. cruzi* aisladas de pacientes con enfermedad de Chagas varió entre el 0% y el 32,3% dependiendo de la región geográfica de origen de las cepas. Por otro lado, en nuestro país, Hernandez et al. en 2021 evaluó la respuesta clínica y

parasitológica de pacientes con enfermedad de Chagas tratados con benznidazol y encontró que un 28,9% de los pacientes no respondió adecuadamente al tratamiento, sugiriendo la presencia de resistencia ⁽³⁵⁻³⁷⁾.

CONCLUSIONES

Ante todo, lo expuesto en este trabajo podemos decir que debemos tomar acciones que eviten la resistencia antimicrobiana, ofreciéndole al paciente una atención de calidad y calidez, brindándole la información correcta sobre el manejo de la enfermedad, el abordaje terapéutico, su cumplimiento, etc. Puesto que especialmente la resistencia está producida por el mal empleo de estos en la medicina, por parte de la sociedad. Tomando en cuenta que este problema de salud pública se puede controlar a tiempo, tomemos consciencia de la magnitud de esto, y trabajemos en ello, como actores de la salud.

La resistencia antimicrobiana es uno de los problemas más grandes a los que se enfrentan los sistemas de salud mundial, y es que año con año crece la necesidad de antimicrobianos más potentes puesto que los que tenemos a disposición en muchos casos nos resultan obsoletos, es por eso que en el año 2015 durante una asamblea de la OMS se planteó la creación del “Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos”, manuscrito en el cual se apunta al cumplimiento de 5 objetivos específicos que buscan: mejorar la educación las personas acerca del uso adecuado de los antimicrobianos y generar conciencia sobre la resistencia de los mismos; Reforzar conocimientos de la realidad individual de cada nación y el mundo por medio de la investigación y la labor de vigilancia epidemiológica; Promover la programas de saneamiento, higiene y prevención de las enfermedades infecciosas; Gestionar controles sobre la venta, distribución, administración y uso de antimicrobianos tanto para humanos como para animales; y por ultimo promover la inversión pública de cada país en el área de la salud poniendo énfasis en métodos diagnósticos, vacunas y medicamentos actuales.

Es importante como país ser autocríticos y pensar en que tan cerca de cumplir los objetivos planteados por OMS nos encontramos, a lo largo de esta investigación hemos comprobado como en nuestro país la resistencia antimicrobiana es un problema latente que ha sido desatendido por mucho tiempo partiendo por la poca importancia que le dan los gobiernos de turno al campo epidemiológico y de salud pública, el pobre

control a la venta de antimicrobianos y las escasas campañas de concientización sobre resistencia antimicrobiana.

Un punto de partida para empezar a combatir este problema en nuestro país es investigar, crear y difundir, tres puntos clave que debes ser adoptados por los miembros del cuerpo de salud, investigar acerca de los patógenos más comunes de nuestra comunidad y con base en el historial disponible en bases de datos del ministerio de salud pública (MSP) determinar niveles de resistencia y sensibilidad de los mismos; crear una base de datos en la cual basada en la evidencia de la realidad local se pueda sugerir antimicrobianos para el uso empírico en el tratamiento de nuestros pacientes; y finalmente difundir estos manuales creados con colegas de la comunidad para así evitar el uso indiscriminado de fármacos al tratar pacientes resistentes o no resistentes.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. 2020 [citado 8 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. Organización Panamericana de la Salud. La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud mundial - OPS/OMS | [Internet]. 2021 [citado 8 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial>
3. Giraldo-Hoyos N. Historia de la penicilina: más allá de los héroes, una construcción social. Iatreia. junio de 2021;34(2):172-9.
4. Fernández Riverón F, López Hernández J, Ponce Martínez LM, Machado Betarte C. Resistencia bacteriana. Revista Cubana de Medicina Militar. marzo de 2003;32(1):0-0.
5. Díaz G, Alberto J, Rojas M, Padilla V, Eduardo D, Díaz M, et al. Resistencia bacteriana: organismos del grupo ESKAPE. 2021;41. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2021/ei213e.pdf>
6. Troncoso C, Pavez M, Santos A, Salazar R, Barrientos L. Implicancias Estructurales y Fisiológicas de la Célula Bacteriana en los Mecanismos de Resistencia Antibiótica. Int J Morphol. diciembre de 2017;35(4):1214-23. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v35n4/0717-9502-ijmorphol-35-04-01214.pdf>
7. Pérez DQ. Resistencia Antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque «Una salud». Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2 de octubre de 2017 [citado 8 de febrero de 2023];69(3). Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/263>
8. Bisso-Andrade A. Resistencia a los antimicrobianos. Rev Soc Peru Med Interna. 2018;31(2):50-9. Disponible en: <https://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/32/31>
9. OMS. La OMS determinará cuáles son los patógenos capaces de causar futuros brotes y pandemias. En Ginebra; 2022 [citado 8 de febrero de 2023]. p. 1. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/21-11-2022-who-to-identify-pathogens-that-could-cause-future-outbreaks-and-pandemics>
10. HIRIS. Informe sobre Resistencia Antimicrobiana [Internet]. España: HIRIS; 2021 p. 48. (Hiris Care). Report No.: 1. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2021/10/Informe-RAM-2021.pdf>
11. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Rayo Morfin-Otero M del, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD, Giono-Cerezo S, et al. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0016-38132020000200172&lng=es&nrm=iso&tlng=es
12. Durán L. Resistencia antimicrobiana e implicancias para el manejo de infecciones del tracto urinario. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 1 de marzo de

- 2018 [citado 8 de febrero de 2023];29(2):213-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018300294>
13. Organización Panamericana de la Salud. La resistencia a los antimicrobianos, acelerada por la pandemia de COVID-19. Síntesis de política, noviembre del 2021 [Internet]. IRIS PAHO; 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55928>
 14. Rodríguez D, Patiño S. Presentación atípica anogenital de virus herpes simple en un adulto VIH positivo, manejo exitoso con foscarnet: reporte de caso. INFECTIO. 23(2) Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342018000100022
 15. Rojas C, De la cruz G, Vilacarromero S, Villacaqui R. Reporte de caso de resistencia al ganciclovir en enfermedad por citomegalovirus postrasplante cardíaco. Rev Perú Med [Internet]. 2019;35(1). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342018000100022
 16. Quiles-Melero I, García-Rodríguez J. Antifúngicos de uso sistémico. Rev Iberoam Micol. 1 de abril de 2021;38(2):42-6.
 17. Kidd SE, Crawford LC, Halliday CL. Antifungal Susceptibility Testing and Identification. Infect Dis Clin North Am. junio de 2021;35(2):313-39.
 18. Diniz-Neto H, Silva SL, Cordeiro LV, Silva DF, Oliveira RF, Athayde-Filho PF, et al. Antifungal activity of 2-chloro-N-phenylacetamide
 19. Herreras Gómez LR, López VC, Herreras Gómez LR, López VC. Perfil de resistencia antifúngica en el tratamiento de candidiasis vaginal: Un diagnóstico de agentes etiológicos. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]. abril de 2022 [citado 8 de febrero de 2023];21(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2022000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 20. Vásquez-Zamora KG, Villalobos-Barboza K, Vergara Espinoza MA, Ventura-Flores R, Silva-Díaz H, Vásquez-Zamora KG, et al. Frecuencia y susceptibilidad antifúngica de *Candida* spp. (no *C. albicans*) aislada de pacientes de unidades de cuidados críticos de un hospital de tercer nivel del norte del Perú. Horizonte Médico (Lima) [Internet]. octubre de 2020 [citado 8 de febrero de 2023];20(4). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2020000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 21. Icaza JDL. Cepas de *Candida albicans*, aisladas en pacientes con diabetes Mellitus y su resistencia a los antifúngicos en el Hospital del día IESS. RECIMUNDO. 30 de enero de 2019;3(1):329-44.
 22. Wiederhold NP, Najvar LK, Olivo M, Morris KN, Patterson HP, Catano G, et al. Ibrexafungerp Demonstrates In Vitro Activity against Fluconazole-Resistant *Candida auris* and In Vivo Efficacy with Delayed Initiation of Therapy in an

- Experimental Model of Invasive Candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 65(6):e02694-20.
23. Dong Y, Chen L, Zhang X, Zou G, Xie J, Chen J. Melanin synthesis inhibitors: promising antifungal agents for aspergillosis treatment. *Cell reports.* 2020;32(13).
24. Sanchez JD, <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS | Resistencia a los antimaláricos [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. [citado 8 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2405:resistance-antimalarials&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0
25. Alkhamis AM, Alkhamis MA, Alghamdi SS, Alrabiah ZM. Prevalence of antiparasitic drug resistance in humans: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2020;22:38-47.
26. López Ferro JM. Resistencias de la Malaria a los fármacos antipalúdicos en 2021. Resistencias da Malaria aos fármacos antipalúdicos no 2021 [Internet]. junio de 2022 [citado 8 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/29745>
27. Zhong A, Zhang H, Li J. Insight into molecular diagnosis for antimalarial drug resistance of *Plasmodium falciparum* parasites: A review. *Acta Tropica.* 1 de mayo de 2023;241:106870.
28. Jalei AA, Na-Bangchang K, Muhamad P, Chaijaroenkul W. Monitoring antimalarial drug-resistance markers in Somalia. *Korean Journal of Parasitology.* 2023;61(1):78-83.
29. Vera Lizcano O, Grassini Gomes C, Gustavo Zalis M. Marcadores genéticos de resistencia a la cloroquina en *Plasmodium vivax*. En: *Plasmodium, Trypanosoma y Salmonella: marcadores moleculares* [Internet]. Colombia; 2020. p. 15-59. Disponible en: <https://libros.usc.edu.co/index.php/usc/catalog/download/407/565/7715?inline=1>
30. Sundar S, Chakravarty J, Meena LP. Leishmaniasis: treatment, drug resistance and emerging therapies. *Exp Opin Orphan Drugs.* 2 de enero de 2019;7(1):1-10.
31. García-Hernández R, Manzano J, Castanys S. Drug resistance in leishmaniasis: current status and new strategies for prevention and treatment. *Rev Int Parasitol.* 2019;9(2):55-66.
32. Domagalska MA, Barrett MP, Dujardin JC. Drug resistance in *Leishmania*: does it really matter? *Trends in Parasitology.* 2023;39(4):251-9.
33. Castro MC, Espinosa B, Vargas M. Resistant neglected tropical diseases in South America: A mapping of the current evidence. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2019;13(12).
34. Padilla C, Moncayo AL, Ortiz-Prado E, Tello R. Drug resistance in parasitic diseases in Ecuador: Systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica.* 2018;178:276-81.
35. Balouz V, Agüero F, Buscaglia C, Chiribao M, Cura C, Fichera L. Uncovering *Trypanosoma cruzi* diversity through whole-genome sequencing of Chagas disease patients. *PLoS Pathog.* 2018;14(12).

36. Thomas M, Talyuli O, Soares Medeiros L, Lescano S, Secundino N, de Castro A. Molecular characterization of *Trypanosoma cruzi* populations in a region at high risk of transmission of Chagas disease in Brazil. *Acta Trop.* 2019;197.
37. Hernández C, Cucunubá Z, Flórez C, Olivera M, Valencia-Hernández C, Zambrano P. Molecular diagnosis and treatment monitoring of congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* to an infant with Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2021;116.
38. Van Duin D, Ferrer D, Dillon A, Wilson W, Halliday B. Global antimicrobial resistance: from surveillance to stewardship. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020;20(10):250-61.
39. González Mendoza J, Maguiña Vargas C, González Ponce F de M. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Médica Peruana.* abril de 2019;36(2):145-51.
40. World Health Organization. Antibiotic resistance [Internet]. WHO. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
41. Santevecchi A, Diaz s, Salas d, Aceituno Z. Economic and clinical impact of antibiotic resistance in nosocomial infections. *Antimicrobial Resistance & Infection Control.* 2020;9(1):1-9.
42. Collignon P, Halliday g, Riley n, Najvar t. The need to adopt One Health in the fight against antibiotic resistance. *The Lancet Planetary Health.* 2020;4(9).
43. Romero CE, Morales KRDP, Oviedo DKA, Zapata KSH. Etiología y susceptibilidad antimicrobiana de urocultivos de pacientes gestantes del cantón Rumiñahui, Ecuador. *Rev Eugenio Espejo.* 2022;16(2):47-54.
44. Matta-Chuquisapon J, Valencia-Bazalar E, Sevilla-Andrade C, Barrón-Pastor HJ. Filogenia y resistencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido a los antibióticos en pacientes con cáncer hospitalizados en Perú. *Biomédica.* septiembre de 2022;42(3):470-8.
45. Paucar LLZ, Romero ACG, Tenempaguay REC, Martínez M del CC. Etiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en sepsis neonatal. *Rev Eugenio Espejo.* 2022;16(1):4-17.
46. Rodríguez-Herrera D, Patiño-Giraldo S, Rodríguez-Herrera D, Patiño-Giraldo S. Presentación atípica anogenital de virus herpes simple en un adulto VIH positivo, manejo exitoso con foscarnet: reporte de caso. *Infectio.* junio de 2019;23(2):212-

CAPÍTULO VII

RESISTENCIA ANTIVIRAL

Abad J., Alcívar M., Espinoza J., González V.
DOI: 10.55204/pmea.35.c81

Jhuleidy Nathaly Abad Ordoñez ¹ [0000-0002-3608-4811] 
jhulynathaly20@gmail.com

Marcela Lissette Alcívar Zambrano ¹ [0000-0002-1679-5341] 
marcealcivarz@gmail.com

Jennifer Angelina Espinoza Bustos ¹ [0009-0000-7129-4737] 
angibustos0417@gmail.com

Viviana Elizabeth González Merchán ¹ [0000-0001-8086-1430] 
elivi357@gmail.com

¹Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

Resumen: En los últimos diez años, la aparición de nuevos medicamentos antivirales ha coincidido con una mayor concienciación sobre la resistencia a los antivirales. Aunque la importancia clínica de tales aislamientos de virus resistentes es predominante en personas inmunodeprimidas, también se han notificado la aparición y transmisión de tales mutaciones. Hoy en día se pueden tratar las enfermedades provocadas por el virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela-zóster (VVZ), el citomegalovirus (CMV), el virus de la gripe A y el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1). Pero no siempre estos tratamientos son efectivos ya que pueden producir resistencia siendo fatal en pacientes inmunodeprimidos y convirtiéndose en un problema de salud pública e incrementando costos en el mismo y en los pacientes.

Palabras Claves: antivirales, resistencia, fármacos, virus, inmunodeprimidos.

Abstract: In the last ten years, the emergence of new antiviral drugs has coincided with an increased awareness of antiviral resistance. Although the clinical significance of such resistant virus isolates is predominantly in immunocompromised individuals, the emergence and transmission of such mutations have also been reported. Diseases caused by herpes simplex virus (HSV), varicella-zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), influenza A virus and human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) can be treated today. But these treatments are not always effective as they can produce resistance, which can be fatal in immunocompromised patients, becoming a public health problem and increasing costs to the public health system and to patients.

Key Words: antivirals, resistance, drugs, virus, immunosuppressed.

INTRODUCCIÓN

La organización mundial de la salud (OMS) en el 2021 menciona que la morbilidad y la mortalidad asociadas a los virus pueden aumentar como consecuencia de la resistencia a los tratamientos antivirales si no se previene, poniendo en peligro la eficacia de los medicamentos utilizados para tratar las infecciones víricas. Este problema se debe al uso excesivo e inadecuado de los antivirales, desarrollando el origen de patógenos farmacorresistentes originando respuestas ineficientes a tratamientos de infecciones víricas incrementando la severidad de propagación de enfermedades ⁽¹⁾.

En cuanto a la resistencia antiviral es la facultad que tienen los virus de mutar y reproducirse ante un fármaco antiviral. Un informe emitido por la OMS en el 2021 menciona que el umbral de resistencia del VIH ante fármacos antivirales en 10 países de África Subsahariana alcanza el 10% antes del tratamiento ⁽²⁾.

En los pacientes inmunodeprimidos, en los que la replicación vírica continua y la exposición prolongada a los fármacos dan lugar a la selección de cepas resistentes, la resistencia antivírica se está convirtiendo en una preocupación creciente ⁽¹⁾.

Shamaila Kausar y colaboradores en el 2021 mencionan que los 200 medicamentos más vendidos en la década de 2010 lideraban inhibidores de la proteasa como ritonavir, atazanavir y darunavir, inhibidores de la ADN polimerasa viral como aciclovir, tenofovir, valganciclovir y valaciclovir, e inhibidores de la integrasa como raltegravir. No obstante, existen algunos medicamentos para tratar los herpesvirus, numerosos para tratar la gripe y algunos antivirales totalmente nuevos para tratar las infecciones por VIH y hepatitis C ⁽³⁾.

Este problema de deficiencia de tratamiento tiene como consecuencia un incremento de costos para el paciente y para el sistema de salud, por la necesidad de regir tratamientos de segunda y tercera línea más complejos, costosos y tóxicos ⁽⁴⁾.

La resistencia a los antivirales se produce sobre todo por el uso prolongado de este tipo de medicamentos y por la replicación vírica continua que afecta más a personas con inmunosupresión. Dado que no existen alternativas eficaces a los antivirales de segunda línea, las consecuencias de la resistencia a la medicación podrían incluir enfermedades graves e incluso la muerte por una infección vírica progresiva ⁽⁵⁾.

La preocupación por la farmacorresistencia exigirá un conocimiento más profundo de los aspectos pertinentes relacionados con el virus, el huésped y los

medicamentos, a medida que la terapia antiviral se haga más prevalente en las poblaciones de pacientes inmunodeprimidos ⁽⁶⁾.

El conocimiento de las vías genéticas y las alteraciones víricas relacionadas ha hecho posible el desarrollo de enfoques genotípicos para la rápida identificación de la resistencia. Para disminuir el peligro de resistencia cruzada, existe una necesidad constante de medicamentos antivirales novedosos, menos tóxicos, pero aún eficaces ⁽⁷⁾. Por medio de este capítulo del libro de infectología, los autores revisan, el uso y clasificación de los antivirales, resistencia a los antivirales y la forma de detección de la resistencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación fue efectuada a través de una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos como SciELO, PubMed, Taylor & Francis, Google Académico, Frontiers y en la Royal Society of Chemistry, así también diferentes sitios web entre los cuales están las páginas oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, dichas páginas y revistas científicas fueron escogidas debido a que proporcionan información de alto impacto y relevante al tema de interés que en este caso es la resistencia antiviral.

Se realizó mediante una pesquisa exhaustiva de artículos originales y de revisión, así como páginas web con información certera y relevante entre los años 2018 y 2023. Para una mejor búsqueda efectuó el uso de filtros con el fin de obtener dichas fuentes, se utilizaron palabras en español e inglés relacionados con la temática. Se logro obtener 33 fuentes de información, de las cuales se procedió a realizar una lectura y análisis profundo que permitieron finalmente delimitar 18 documentos que se incluirían en este trabajo de investigación.

RESULTADOS

Antivirales: Según la asociación de la academia de la lengua española el significado de antivírico es un medicamento, sustancia o procedimiento que se utiliza para combatir los virus. A principios de la década de 1960 aparecieron los primeros antivirales autorizados, pero ninguno de ellos consiguió cumplir las expectativas ya que la mayoría de los científicos creían desde hacía tiempo: que, como el virus y la célula están tan estrechamente relacionados, las infecciones víricas no se pueden cura, debido a que los fármacos antivíricos eran mínimamente efectivos y tóxicos ⁽⁸⁾.

El mecanismo de acción en el que se basa un agente microbiano es el disminuir o eliminar por completo la actividad del virus infectante, tratando de causar los menos efectos posibles en el huésped. Pues básicamente este mecanismo se basa en obstaculizar la unión de las células del huésped con el virus, además de inhibir tanto la transcripción como la traducción del virus y por ende su ensamblaje ⁽⁹⁾.

Los antivirales son medicamentos que combaten las enfermedades víricas. Los inhibidores de la unión al virus, los inhibidores de la entrada del virus, los inhibidores de la cubierta, los inhibidores de la polimerasa, los inhibidores de la proteasa, los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos y los inhibidores de la integrasa son algunos medicamentos antivirales dirigidos específicamente contra los virus ⁽³⁾. Entre estos antivirales tenemos:

Aciclovir que es un derivado de la guanosina acíclico inhibiendo el ADN polimerasa y replicación del ADN viral, en especial del herpes simple tipo 1 y 2, Epstein-Barr y varicela. La timidina quinasa del virus del herpes simple está directamente relacionada con su presencia. El monofosfato de aciclovir producido por el virus es transformado por enzimas celulares en un compuesto antiviral llamado trifosfato de aciclovir. Los efectos adversos son mínimos ⁽¹⁰⁾.

Valaciclovir es un fármaco en su forma inactiva, el mismo que al ser consumido por vía oral se convierte en aciclovir teniendo una similar eficacia y mayor biodisponibilidad, por medio de la hidrólisis enzimática que cursa con el mismo mecanismo de acción ⁽¹⁰⁾.

Ganciclovir es un acíclico nucleósido análogo derivado de la guanosina. Su acción virostática actúa inhibiendo la síntesis del ADN viral, bloqueando el trascurso de elongación del ácido nucleico, se activa contra todos los herpes virus humanos, actuando contra los citomegalovirus (CMV). Además, su toxicidad es superior al aciclovir y, como resultado, se usa principalmente para tratar infecciones graves por CMV en personas inmunocomprometidos y en infección severa por el virus de la hepatitis B ⁽¹⁰⁾.

Valganciclovir es considerado un profármaco del aciclovir teniendo una similar eficacia y mayor biodisponibilidad, se usa para el tratamiento de infecciones por el virus de la varicela zoster y virus de herpes simple ⁽¹⁰⁾.

Cidofovir es un fármaco nucleotídico-cistidínico, que actúa de gran manera ante los virus herpéticos. El cidofovir retrasa la elongación de la cadena, inhabilitando la síntesis del ADN del virus ⁽¹⁰⁾.

Famciclovir – Penciclovir este es un profármaco esterdiacetílico del 6-desoxipenciclovir, además este fármaco por medio de la desacetilación de la cadena lateral y oxidación de un anillo purínico llega a convertirse en penciclovir, y este se encarga de inhibir la síntesis del ADN viral ⁽¹⁰⁾.

Foscarnet o fosfonofarmato trisódico este fármaco disminuye la síntesis del ácido nucleico viral ya que ejerce su acción en contra del ADN polimerasa de los virus del herpes (CMV) o en la retrotranscripción del VIH ⁽¹⁰⁾.

Idoxiuridina este fármaco es un semejante timidínico yodado, el mismo que con su acción da como resultado mutaciones en la síntesis de ADN, también existe una equivocación en el desarrollo de proteínas y una disminución de la replicación del virus, por medio de una síntesis de la replicación viral al incorporarse al ADN del genoma ⁽¹⁰⁾.

Trifluridina este medicamento no permite la activación de la timidilato-sintasa. Sabiendo que la trifluridina está incorporada en el ADN viral ⁽¹⁰⁾.

Interferones (IFN) activan la vía JAK-STAT e incitan a la transcripción de genes que son necesarios para el anabolismo de 20 o más proteínas, que interfieren en gran medida en las diferentes fases de la penetración del virus. En este grupo se encuentra el interferón alfa con actividad antiviral para el tratamiento de infecciones severas por virus de hepatitis B y C, de igual forma se usa para infecciones como el retrovirus, rinovirus y papilomavirus ⁽¹⁰⁾.

Telbivudina es similar a la timidina. Produce la aparición de anticuerpos contra el virus del antígeno E de la Hepatitis y del antígeno de superficie ⁽¹⁰⁾.

Oseltamivir es un inhibidor de la glicoproteína de la superficie viral, este medicamento tiene gran eficacia tanto en el tratamiento como en la prevención del virus de la influenza A y B ⁽¹⁰⁾.

Zanamivir el ácido sálico es su análogo, pues este elimina de manera muy efectiva la neuraminidasa de los virus de influenza A y B. Este medicamento desarrolla una adherencia viral en el área celular y así, no se reproduce el virus en las vías respiratorias ⁽¹⁰⁾.

Ribavirina tiene una semejanza a la guanosina en su estructura y funcionalidad. Es un derivado de nucleósido, inhibiendo la enzima deshidrogenasa la cual es importante en la síntesis de trifosfato de guanosina. La ribavirina In vitro, es eficaz contra una variedad de virus de ADN y ARN, pero in vivo es ineficaz. Sin embargo, la inhibición de la terminación o punto final del ARN mensajero viral es su efecto antiviral más importante ⁽¹⁰⁾.

Por ende, los antivirales son distinguidos y empleados en la práctica médica por modificar la replicación del microorganismo viral a través su amplio modo de acción, puesto que su objetivo es alterar la actividad celular tanto en el organismo del huésped para mejorar la respuesta ante el cuadro infeccioso, como también para bloquear el mecanismo de conjugación del patógeno invasor ⁽¹¹⁾.

Éstas, comprenden propiedades de gran relevancia clínica y de estudio que comparten diversos grupos de virus o gérmenes virales específicos, especialmente aquellos donde se aplican dianas terapéuticas dirigidas a enzimas, como es el caso de la influenza, donde se actúa contra la neuraminidasa ⁽¹¹⁾.

A nivel proteico, se distinguen múltiples herramientas de tratamiento orientadas a estos elementos clave en la estructura viral; para lo cual se han investigado y empleado los inhibidores de la proteasa, dirigidas para el manejo del virus de la hepatitis C (VHC) y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); otros complejos de partículas distinguidos en este grupo terapéutico que impiden acciones moleculares son los bloqueantes de la polimerasa y los inhibidores de pan-coronavirus ⁽¹¹⁾.

Los antivirales permiten conseguir una adecuada respuesta terapéutica en el curso de infecciones y, desempeñan un papel tanto profiláctico como coadyuvante ante contagios que, subsecuentemente, se tornan en brotes epidémicos que han sido desencadenados por agentes patógenos para los cuales no se cuenta con tratamientos eficientes ni seguros ⁽¹¹⁾.

Por lo cual, mediante las vacunas administradas a la población, se obtiene una gran medida de prevención y varios otros aprovechamientos en beneficio para la comunidad de pacientes, así también para la sociedad científica ⁽¹¹⁾.

Con ello en mención, se han permitido diversas investigaciones respecto al avance de fármacos a través de ensayos clínicos donde se valora la repercusión clínica de las vacunas empleadas a la comunidad, y, se han desarrollado estudios donde se analiza de la resistencia viral generada por las barreras genéticas, conferidas precisamente por aquellos microbios virales que codifican el ARN polimerasa dependiente de ARN (RNA-dependent RNA polymerase: RdRp), lo cual se debe a la incrementada replicación viral que poseen y su mecanismo de recombinación ⁽¹¹⁾

Al identificar los factores que conllevan hacia la resistencia viral, se han realizado determinaciones objetivas respecto a los componentes celulares del organismo hospedador, enfocadas en las vías celulares fisiológicas comunes que se encuentran

implicadas y alteradas por virus que compartan mecanismos y conductas patógenas similares para desarrollar dicha resistencia ⁽¹¹⁾.

Para este tipo de casos, se han empleado y se continúan desarrollando terapias combinadas en pro de mejorar la respuesta inmune del huésped a nivel molecular ante la presente infección, como es el caso de la hidroxiquinolina, las cinasas, las proteínas de choque térmico, el factor de iniciación eucariota 2 α y las ciclofilinas ⁽¹¹⁾.

Estas últimas cuentan con gran valor significativo puesto que se encargan de múltiples funciones, tanto inmunomoduladoras como transcripcionales, ya sean propias de estas proteínas o en combinación con la calcineurina; entre las principales destacan: la estimulación y quimiotaxis de las células blancas, modulan el mecanismo infeccioso de los viriones como corresponde en el VIH, gradúan la señalización celular, participan en el procesamiento del ARNm y median la transcripción, son fundamentales en el correcto plegamiento proteico, regulan la capacidad de impregnación en la mitocondria, poseen actividad antioxidante, y al combinarse con la calcineurina logran bloquear la reactivación de las células T ante estímulos externos, y, subsecuente liberación de citoquinas, especialmente IL-2 ejercen, especialmente, sobre el paciente con diabetes, patología hipertensiva, y demás repercusiones tóxicas en órganos nobles como es el riñón y el sistema nervioso central ⁽¹²⁾.

Indirectamente, se cuenta también con otros medicamentos considerados antivirales, como los inhibidores de entrada/fusión y los anticuerpos que regulan el sistema inmunitario. Los primeros se han dirigido terapéuticamente para el manejo del VIH, puesto que actúan a nivel molecular con el objetivo de bloquear los procesos de invasión patógena en el organismo del huésped; los segundos impiden la entrada del virus, potencian al sistema y la respuesta inmunológica ante el germen viral, como lo ofrece los IFN, los cuales se hayan aceptados para el manejo de VHC y VHB ⁽¹²⁾.

Los pseudovirus comprenden también alternativas de interés para conocer el mecanismo de invasión y comportamiento viral. Estos elementos genómicos, se comportan como agentes que informan respecto a las funciones propias de replicación y cinética, otorgadas por componentes específicos del virus, sus proteínas de envoltura, las cuales han sido inmersas en la célula huésped. Mediante la detección de la actividad de la Luciferasa, un gen indicador, se distinguen las características fenotípicas del patógeno en mención; por ende, delimita estudios en cuanto a su mecánica de acción dirigida a los componentes fenotípicos y sus propiedades, tanto de acoplamiento molecular, como fisicoquímicas ⁽¹²⁾.

Estos datos e investigaciones han tomado gran relevancia debido a los estudios de cribado, permiten conocer el comportamiento viral a partir de componentes biológicos, especialmente las proteínas, y demás estructuras que conforman el virus; así mismo, se puede analizar la capacidad y actividad de estos elementos virales para atravesar e invadir los tejidos en el hospedador; de tal manera que se logre enfocar las investigaciones respecto a la introducción de fracciones estructurales, similares a las que componen los fármacos, y permitiendo conocer el comportamiento posterior a la invasión, su mecanismo de acción molecular, abarcando desde el nivel enzimático hasta proteico, junto con su repercusión sistémica ⁽¹²⁾.

Al hablar de resistencia a los fármacos antivirales se hace referencia a un conjunto de virus que en sus proteínas presentaran variaciones, es decir mutaran. Este cambio perjudica la acción del fármaco debido a que estas estructuras son sus dianas. En gran parte dicho proceso puede llegar a ser inevitable, y se encuentra relacionado directamente con la replicación viral, su aparición y posterior propagación se rigen a través de las reglas que se describen por Darwin en su obra de la selección natural. ^(5,13)

Los principios del surgimiento de la resistencia a un antiviral son esencialmente dos. El primero menciona que esta surge cuando un microorganismo en presencia de un fármaco o droga continua su replicación, y el segundo parámetro trata de que la replicación ocurre de manera esporádica, sin embargo, prevalece a la variante común, lo que tendrá como resultado que el virus tenga una mayor descendencia que no será sensible al medicamento. ⁽¹⁴⁾

En ciertas ocasiones además se puede llegar a desarrollar una resistencia cruzada a un conjunto de fármacos que provienen de la misma clase o familia, en varias ocasiones esto representara un fracaso en la terapia de varias enfermedades que tienen como etiología los virus, provocando graves consecuencias en el ámbito de la salud del paciente, como de su economía debido a que según datos de la OMS esta situación genera un costo a la sociedad de aproximadamente 55 mil millones de dólares anuales. Por tales motivos es indispensable buscar estrategias que permitan evitarla. ⁽¹⁵⁾

En la actualidad este tema es de suma importancia ya que es considerado como una amenaza en la salud pública, en los últimos años se ha observado un aumento en sus cifras. La OMS estima que en conjunto la resistencia a los antimicrobianos ocasiona anualmente en el mundo 700 000 muertes, cifra que va a en aumento y que se espera que para el año 2050 alcance los 10 millones. En Ecuador se ha establecido el Plan Nacional para la Prevención y Control de la resistencia antimicrobiana RAM 2019-

2023, con el cual se plantea como objetivo disminuir el riesgo de la resistencia a los antimicrobianos, 60 hospitales se encuentran dentro de la vigilancia que se estableció en este acuerdo. ^(15,16)

Esta resistencia a los fármacos antivirales se detecta de diferentes formas:

- **Fenotípica:** La resistencia fenotípica, se verifica por medio de métodos in vitro, pues este método tradicional se da por cultivos de tejido, donde el virus crece en un campo que tiene concentraciones crecientes de un fármaco antiviral. Se da la concentración inhibitoria de 50% (IC50), que se descifra como la concentración del medicamento que disminuye el 50% de la replicación viral catalogándolo como el criterio de valoración (17). La concentración inhibitoria de 50% (IC50) susceptibles es menor a la del virus resistente, pues en este método se cuenta las placas virales o se mide la agrupación del antígeno o ácido nucleico viral, para obtener el grado de la replicación viral, la IC50 aumenta en base al porcentaje de la población viral que tiene la mutación. Sin embargo, es una pena conocer que la técnica fenotípica consta de mucho tiempo para su valoración (17).
- **Genotípica:** Este método requiere información de la mutación esperada, por ende, es rápido, sin embargo, no da a conocer un porcentaje de la cantidad de la población que tiene el virus con mutación. Si la población muestra como resultado que del 1 al 5% poseen una mutación este puede no detectarse, especialmente si hay una comparación con un 90% de la población que esta mutada (17).

Cuantificación Viral En Respuesta Al Tratamiento: Métodos cuantificables como cultivo, reacción en cadena de polimerasa, o valoración de antígeno, son de rápida detección y no requieren información de una mutación esperada como el método detallado anteriormente. Pues la resistencia al medicamento se da si no ocurre un descenso de la afectación del huésped en base a que se sigan las indicaciones establecidas y con una dosis adecuada, y también si la afectación o la carga viral del paciente al inicio disminuye, pero luego se exacerba ⁽¹⁷⁾.

DISCUSIÓN

Según Holmes, la resistencia antiviral está conferida por sus proteínas estructurales y que el mecanismo replicativo es la clave para entender el comportamiento patógeno del germen viral; esto, difiere respecto a lo mencionado por Adamson, quien puntualiza que la resistencia en mención está dada por las barreras

genéticas que presentan únicamente aquellos virus que codifican el ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRps). ⁽¹⁶⁾

Acorde a Hiscox, la farmacorresistencia ha tomado gran relevancia en los pacientes con compromiso en el sistema inmune, hallazgo que concuerda con el trabajo de Genude, aunque en este último se agregan los efectos tóxicos que se manifiestan en los pacientes con patología diabética y/o hipertensiva. ⁽¹³⁾

En lo que respecta al impacto socioeconómico, la OMS ha indicado que la inadecuada respuesta a la infección viral y un mayor requerimiento de medicamentos coadyuvantes, implican manejos terapéuticos más complicados y, en ciertos casos según la disponibilidad de recursos del establecimiento de salud y variables demográficas, inasequibles para el paciente. ⁽¹⁷⁾

Estos resultados guardan relación con lo que sostiene Matthew et al, quien señala que las personas polimedizadas con varios agentes antivirales, desarrollan resistencia cruzada a los fármacos y culminan en fracaso terapéutico. ⁽¹²⁾

Shamaila Kausar y colaboradores han mencionado a los inhibidores enzimáticos que logran bloquear a la proteasa, éstas comprenden herramientas terapéuticas las cuales guardan relación con lo que Adamson ha indicado respecto a los inhibidores de la polimerasa; además, señala un manejo integral y significativamente mejor, puesto que ha demostrado la potenciación de la respuesta inmune del hospedador al emplear inmunomoduladores como el INF y ha adicionado medicamentos esteroideos, como es la dexametasona, para el control del cuadro inflamatorio sistémico. ^(16,17)

Los descubrimientos de Holmes y Agut concuerdan que la resistencia viral y la sensibilidad a los fármacos es detectada a través de estudios in vivo e in vitro, específicamente a través de la IC50; sin embargo, estas pruebas en mención, han sido desplazadas por estudios más específicos y veloces como lo ha indicado la Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Matthew et al, quienes por su parte postulan que al analizar la reacción de la cadena la de polimerasa, la cuantificación de antígenos y emplear medios de cultivo para el desarrollo del patógeno, no se requiere que el virus mute para conocer el comportamiento, las resistencias y sensibilidades que estos agentes virales presenten ante los cultivos en mención. ^(12,16,17)

CONCLUSIONES

La resistencia viral puede ser detectada por varios métodos ya sea el fenotípico que es un método que se desarrolla por medio de un cultivo de un tejido donde el virus crece en un campo que tiene concentraciones crecientes de un fármaco antiviral, donde

da la concentración inhibitoria de 50% (IC_{50}), pues en esta técnica la resistencia fenotípica, se verifica por medio de métodos in vitro, y por lo cual una desventaja seria que tarda mucho tiempo en detectarse. También existe la técnica genotípica, el mismo que requiere una mutación esperada del virus para poder detectarla, sin embargo, este procedimiento es rápido. Y por último la Cuantificación viral en respuesta al tratamiento, los cuales son de rápida detección y no requieren información de una mutación esperada como el método detallado anteriormente. Pues la resistencia al fármaco se da cuando a pesar de que el tratamiento y las indicaciones son las adecuadas y son cumplidas rigurosamente el paciente al inicio disminuye la infección, pero luego esta se exacerba.

Además, con el pasar de los años, investigadores mencionan que la clave para comprender el comportamiento patógeno del virus es el mecanismo replicativo, por otro lado, también difieren con la idea de que dicha resistencia está dada por las barreras genéticas que presentan únicamente aquellos virus que codifican el ARN polimerasa dependiente de ARN. Sin embargo, varios concuerdan que esta farmacorresistencia, se presenta con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos.

REFERENCIAS

1. Resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [cited 2023 Mar 12]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. La OMS publica el informe de 2021 sobre la farmacoresistencia del VIH [Internet]. [cited 2023 Mar 12]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/24-11-2021-who-releases-hiv-drug-resistance-report-2021>
3. Kausar S, Said Khan F, Ishaq Mujeeb Ur Rehman M, Akram M, Riaz M, Rasool G, et al. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 14];35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33726557/>
4. Farmacoresistencia del VIH - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2023 Mar 12]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/farmacoresistencia-vih>
5. Agut H. Antivirales (a excepción del virus de la inmunodeficiencia humana y la hepatitis). *EMC - Tratado Med* [Internet]. 2022 May [cited 2023 Mar 14];26(2):1. Available from: [/pmc/articles/PMC9167942/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33726557/)
6. Strasfeld L, Chou S. Antiviral Drug Resistance: Mechanisms and Clinical Implications. *Infect Dis Clin North Am*. 2010 Jun 1;24(2):413–37.
7. Uriarte Villares E. Quimioterapia antiviral a comienzos del siglo XXI. *Offarm* [Internet]. 2001 Apr 1 [cited 2023 Mar 15];20(4):80–104. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-quimioterapia-antiviral-comienzos-del-siglo-12004005>
8. Adams P. Gertrude Elion: conoce a la científica que le dio al mundo medicamentos antivirales | National Geographic [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 15]. p.1. Available from: <https://www.nationalgeographicla.com/ciencia/2020/09/gertrude-elion-cientifica-antivirales>
9. Pérez Herra VH, Barquero M. Agentes antivirales retrovirus para infecciones causadas no por retrovirus. *Acta Pediátrica Costarric* [Internet]. 2001 [cited 2023 Mar 12]; 15(3):95–105. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00902001000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=es
10. Romero HR, Rojas PN, De La Parte-Pérez MA, Villegas Blanco Y, Barrios HR, Ceballos GV. Agentes antivirales. *Bol Venez Infectol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 14]; 27:14. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/10/2180/01-reyes-h-65-78.pdf>
11. Adamson CS, Chibale K, Goss RJM, Jaspars M, Newman DJ, Dorrington RA. Antiviral drug discovery: Preparing for the next pandemic. *Chem Soc Rev* [Internet]. 2021 Mar 21 [cited 2023 Mar 13];50(6):3647–55. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2021/cs/d0cs01118e>
12. Gegunde S, Alfonso A, Alvarino R, Alonso E, Botana LM. Cyclophilins A, B, and C Role in Human T Lymphocytes Upon Inflammatory Conditions. *Front*

- Immunol [Internet]. 2021 Mar 30 [cited 2023 Mar 13];12:1–11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.609196/full>
13. Holmes EC, Hurt AC, Dobbie Z, Clinch B, Oxford JS, Piedra PA. Understanding the Impact of Resistance to Influenza Antivirals. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Mar 14];34(2):1–13. Available from: </pmc/articles/PMC7950363/>
 14. Hiscox JA, Khoo SH, Stewart JP, Owen A. Shutting the gate before the horse has bolted: is it time for a conversation about SARS-CoV-2 and antiviral drug resistance? J Antimicrob Chemother [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Mar 14];76(9):2230. Available from: </pmc/articles/PMC8361339/>
 15. Matthew AN, Leidner F, Lockbaum GJ, Henes M, Zephyr J, Hou S, et al. Drug design strategies to avoid resistance in direct-acting antivirals and beyond. Chem Rev [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2023 Mar 14];121(6):3238. Available from: </pmc/articles/PMC8126998/>
 16. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Reporte de datos de resistencia a los antimicrobianos en Ecuador. Minist Salud Publica [Internet]. 2018;2(1):1–10. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/gaceta_ram2018.pdf
 17. Ryan Kenneth, Ray George. Fármacos antivirales y resistencia | Sherris. Microbiología médica, 6e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. 2011 [cited 2023 Mar 14]. p. 750. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookId=2169§ionId=162980099>

CAPÍTULO VIII

SÍNDROME FEBRIL AGUDO

Velecela J., Bustos J., Latacela M., Rivas A.
DOI: 10.55204/pmea.35.c82

John Anthony Velecela Cruz ¹[0000-0003-1893-4322] 
john.velecela@est.ucacue.edu.ec

Jorge Israel Bustos Avendaño ¹[0000-0002-3104-7464] 
jorge.bustos@est.ucacue.edu.ec

María Cristina Latacela Bravo ¹[0000-0002-4441-1931] 
maria.latacela@est.ucacue.edu.ec

Adriana Lizeth Rivas Ordoñez ¹[0000-0003-0603-532X] 
adriana.rivas@est.ucacue.edu.ec

¹Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador.

Resumen: El síndrome febril agudo representa un grave problema de salud pública, debido principalmente a que cuenta con muchas manifestaciones clínicas que no representan una enfermedad en concreto, sino que más bien engloban un conjunto de patologías que pueden desencadenarlo, dificultándole al médico realizar un diagnóstico etiológico adecuado. Es así, que varios autores sugieren descartar primero la enfermedad de la Covid-19 y la malaria, para posteriormente investigar otras patologías tropicales que pueden ser las causales; dentro de ellas, las más frecuentes son leptospirosis, hepatitis virales, dengue, fiebre amarilla, rickettsiosis, Chikungunya, entre otras; las cuáles dependerán principalmente de la región geográfica, el clima y las medidas sanitarias empleadas por los gobiernos locales. Además, hemos clasificado a las enfermedades desencadenantes dependiendo los síndromes que se evidencian, en aquellos acompañados con ictericia, hemorragia y por último a los síndromes febriles agudos inespecíficos, con la finalidad de especificar en cada una la etiología, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos, medidas y tratamientos a seguir para evitar complicaciones graves e incluso mortales en la mayor parte de los pacientes, consiguiendo así, orientar al médico con respecto a la etiología más probable del episodio febril.

Palabras Clave: Síndrome febril agudo, síntomas inespecíficos, ictericia, hemorragia, enfermedades tropicales.

Abstract: Acute febrile syndrome represents a serious public health problem, mainly because it has many clinical manifestations that do not represent a specific disease, but rather encompass a set of pathologies that can trigger it, making it difficult for the physician to make a proper aetiological diagnosis. Thus, several authors suggest first ruling out Covid-19 disease and malaria, and then investigating other tropical pathologies that may be the cause; among these, the most frequent are leptospirosis, viral hepatitis, dengue, yellow fever, rickettsiosis, Chikungunya, among others, which will depend mainly on the geographical region, the climate and the sanitary measures employed by local governments. In addition, we have classified the triggering diseases depending on the syndromes that are evidenced, in those accompanied by jaundice, haemorrhage and, finally, non-specific acute febrile syndromes, in order to specify in each one the aetiology, clinical manifestations, diagnostic methods, measures and treatments to follow to avoid serious and even fatal complications in the majority of patients, thus orienting the physician with respect to the most probable aetiology of the febrile episode.

Key words: Acute febrile syndrome, non-specific symptoms, jaundice, haemorrhage, tropical diseases.

INTRODUCCIÓN

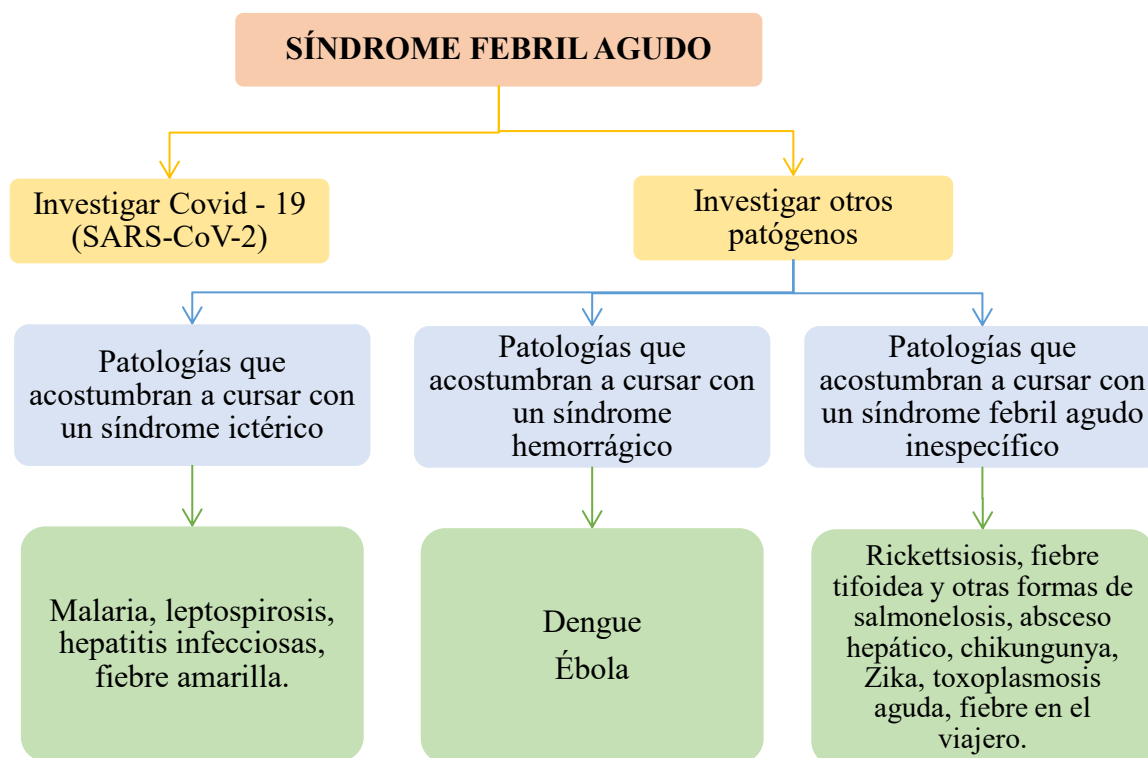
Una de las principales respuestas desencadenadas por el organismo frente a cualquier proceso infeccioso o inflamatorio, es la fiebre; la cual se considera como un incremento de la temperatura corporal que supera los 38°C, sabiendo que los valores normales establecidos por la OMS se encuentran en un rango de 36,5°C a 37°C, con ligeras variaciones dependiendo el sitio anatómico en donde se realice la medición, además de factores como la edad, el nivel de actividad física, la temperatura del ambiente, entre otros. La fiebre es un síntoma, más no una enfermedad; sin embargo, puede ocultar una gran variedad de causas que pueden ir desde infecciones autolimitadas, hasta procesos patológicos más graves, que requieren un tratamiento adecuado para evitar complicaciones graves en los pacientes ⁽¹⁾.

Ecuador es un país que cuenta con muchas áreas húmedas y tropicales, las cuales en la mayoría de los casos son consideradas el lugar de origen ideal para enfermedades infectocontagiosas que cursan con fiebre. Es así, que en algunos pacientes se realizará un diagnóstico rápido y acertado con respecto al factor etiológico; pero, existirán ocasiones en las cuáles no se identifique de manera temprana el microorganismo causal y como consecuencia, el proceso febril podría agravarse. Consideramos al síndrome febril agudo como aquel estado patológico, que cursa con fiebre de inicio súbito y una duración menor a 7 días, que se presenta en pacientes entre 5 y 65 años, con la característica de no evidenciarse manifestaciones clínicas correspondientes a un foco infeccioso evidente ^(2,3).

Existen países en los cuáles, enfermedades como la malaria son autóctonas; sin embargo, hoy en día el descubrimiento de agentes etiológicos diferentes a esta, constituyen una grave preocupación en la salud pública. Los principales grupos de agentes patogénicos causantes del síndrome febril, en orden de frecuencia fueron: infecciones virales, fundamentalmente aquellas ocasionadas por el virus del dengue y demás tipos de hantavirus y arbovirus; infecciones bacterianas, frecuentemente causadas por *Staphylococcus* spp, especies de *Rickettsia* y *Leptospira* ⁽²⁾.

Otras causas están representadas por infecciones parasitarias, micóticas y aquellas ocasionadas por más de un solo agente etiológico. Una particularidad de las patologías que originan un síndrome febril es que cursan con manifestaciones clínicas inespecíficas para una enfermedad en concreto; es por ello, que las hemos clasificado dependiendo sus características más importantes en ⁽²⁾:

Figura 1. Principales enfermedades que originan el síndrome febril agudo.



Fuente: “Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia” elaborado por Cortes J, Romero L, Aguirre C, Pinzón L, Cuervo S ⁽³⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente capítulo de libro está basado en una revisión bibliográfica sistémica, utilizando una metodología de tipo cualitativa descriptiva, analítica no experimental mediante el análisis de bases de datos, artículos científicos, sitios web del área de la salud tales como la Organización Mundial de la Salud o el Ministerio de Salud Pública del Ecuador y tesis de grado y posgrado que se enfoquen en el síndrome febril agudo sin importar el año de publicación.

Para la selección de la información, realizamos una búsqueda exhaustiva en revistas científicas provenientes de bases de datos como Scopus, PubMed, Scielo, Redalyc, Medigraphic, Elsevier, tesis de grado y posgrado además de páginas web de la Organización mundial de la salud y documentos oficiales del Ministerio de Salud Pública, utilizando principalmente los comandos de comillas y palabras clave como síndrome febril agudo, agentes causales, fiebre, sintomatología inespecífica, enfermedades tropicales, malaria, leptospirosis, etc.

Para sistematizar la información aplicamos filtros principalmente para elegir publicaciones actuales, aunque no se descartaron las de años previos al 2018.

Así, se encontraron 62 artículos, tesis y sitios web, donde después de aplicar filtros correspondientes fueron 50 las fuentes seleccionadas para la investigación. Finalmente se aplicaron los criterios de inclusión de: artículos de revistas indexadas, páginas web oficiales, tesis de grado y posgrado que contengan información adecuada para el síndrome febril, tanto en idioma inglés como en español y se excluyeron aquellas fuentes sin autoridad, con estudios diferentes al síndrome en cuestión y con acceso restringido.

RESULTADOS

El síndrome febril y sus principales desencadenantes

Es muy frecuente observar casos de enfermedades infecciosas que cursan con síntomas que no son específicos para un solo microorganismo, tal es el caso del dengue, malaria, rickettsiosis, leptospirosis, entre otras; en las cuales incluso con los resultados obtenidos en los exámenes de laboratorio habituales, no se puede establecer la causa del síndrome. Es por ello, que es importante clasificar la enfermedad dependiendo de los signos y síntomas que predominen en los pacientes, siendo importante primero efectuar pruebas diagnósticas de exclusión para la Covid-19. Así, los principales síndromes manifestados son ⁽²⁾:

Patologías que acostumbran a cursar con un síndrome icterico

Malaria

La malaria o también conocida como paludismo, es una patología de carácter infeccioso, transmitida por la picadura de mosquitos del género anófeles infectados con el parásito Plasmodium. Según la OMS, a nivel mundial en el año 2017 la malaria ocasionó enfermedad en aproximadamente 213 millones de personas, en donde fue mortal en casi 430 000 casos, siendo representados la mayoría por pacientes pediátricos de África. En el mismo año, en el continente americano se reportaron 568 000 enfermos de malaria, ocasionando la muerte a 220 personas ⁽⁴⁾.

En Ecuador, el paludismo se evidencia con mayor frecuencia en las regiones costaneras y amazónicas; sin embargo, en los últimos años ha sido considerado uno de los países con la menor incidencia de esta, ya que en el periodo del 2002 hasta el 2014, se vio una marcada disminución de estos contando solamente con un máximo de 212 casos. Pero, más recientemente, en los años 2018 y 2019 se ha visto un incremento en el número de pacientes infectados, donde las cifras representan 1701 y 1808 casos respectivamente, ascendiendo hasta el 2021 a 1973 enfermos confirmados con el

parásito; lo que alerta al sistema de salud a tomar medidas preventivas y de vigilancia para el control de esta enfermedad ⁽⁵⁾.

A pesar de que existen 4 especies de este tipo de parásito, *P. vivax* y *P. falciparum* son los más frecuentes, y en el caso de este último, el que ocasiona sintomatología de mayor gravedad. Las manifestaciones clínicas evidenciadas en esta infección pueden ser inespecíficas en un inicio, cursando con cefaleas, mialgias, náuseas o vómitos; con el transcurso de la enfermedad, aproximadamente al día 10 o 15 después de haberse producido la infección, aparecerá fiebre, escalofríos, sudoración y otros síntomas tanto gastrointestinales como respiratorios ^(3,4).

Al realizar un examen físico son comunes hallazgos como piel y mucosas pálidas, esplenomegalia e incluso hepatomegalia; además, esta enfermedad puede cursar con afecciones hematológicas como anemia o ictericia. La gravedad puede ser muy variable, dependiendo el tipo de parásito; así, la forma leve o no complicada cursa con los síntomas antes mencionados, mientras que la malaria complicada cursa con alteraciones neurológicas, cardíacas, dificultad para respirar, temperaturas corporales extremas, episodios repetitivos de vómitos o diarreas, deshidratación, entre otros. Los cuales deben ser identificados prontamente como signos de alarma, para evitar complicaciones severas que pueden ocasionar la muerte en los pacientes ^(3,4).

Los métodos diagnósticos más utilizados en esta infección corresponden a la observación del parásito en un frotis de sangre periférica o una gota gruesa; además, son útiles los estudios inmunocromatográficos donde se detectan antígenos correspondientes al parásito, y la reacción en cadena de polimerasa (PCR) útil en ciertos tipos de *Plasmodium*. Hoy en día los casos han ido disminuyendo gracias a las estrategias preventivas empleadas en cada nación; sin embargo, en caso de presentarse la enfermedad, el tratamiento de elección consiste en combinaciones de artemisinina, evitando la monoterapia por la consecuente resistencia a los fármacos ^(3,4).

Leptospirosis

Esta patología es causada por bacterias de tipo espiroquetas, denominadas *Leptospira*, donde el principal género patógeno corresponde a *L. interrogans*. Es una zoonosis que usa como reservorio a perros, caballos, roedores, vacas, entre otros; y es transmitido a los humanos mediante la contaminación de las aguas, suelos o alimentos, con la orina de los animales que portan el patógeno. El ingreso de la bacteria al organismo se produce mediante lesiones o abrasiones en la piel, mucosas o conjuntivas y de manera más rara por la vía digestiva cuando se consumen alimentos o agua

contaminados. El principal factor de riesgo lo representa la ocupación de los individuos, principalmente aquellos que trabajan en el ámbito agrícola, veterinario, militares, en mataderos, entre otros ^(6,7).

Según cifras de la OMS, globalmente se reportan cifras superiores a 500.000 infectados con leptospirosis cada año, en donde dependiendo el clima aumenta la incidencia; así, en áreas templadas se reportan 0,1 a 1 infectado por cada 100.000 habitantes, en contraste, en áreas tropicales los casos incrementan notablemente, teniendo incluso 10 infecciones por cada 100.00 personas ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

A nivel de América, la incidencia registrada es de aproximadamente 3,9 infectados por cada 100.000 individuos, en donde claramente se ven manifestados en países sudamericanos como Brasil, Perú y Colombia. Por otra parte, en el Ecuador la enfermedad ha demostrado manifestarse en 1 infectado en 100.000 personas, teniendo entre el 2016 y 2018 solamente 363 casos confirmados, los cuales disminuyeron para el año 2019 a 137 infectados, de los cuales la mayoría se encontraron en provincias de la costa ecuatoriana ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Las formas clínicas de presentación son muy diversas; se puede presentar de manera asintomática o con una variedad de síntomas inespecíficos como cefaleas, náuseas, dolores musculares, emesis, diarrea, erupciones en la piel, fiebre, esplenomegalia, eritema en las conjuntivas, dolor abdominal y en casos de severidad mayor, el proceso puede cursar con shock séptico, miocarditis, vasculitis, hemorragias, ictericia, disfunción del sistema respiratorio, hepático, renal y finalmente la muerte ^(6,7).

Debido al gran parecido que tiene con otras enfermedades infecciosas, el diagnóstico se debe realizar mediante un análisis detallado de los antecedentes, factores de riesgo y manifestaciones clínicas; así como también con el uso de distintos métodos como la detección de IgM en ELISA, PCR, pruebas serológicas, aglutinación microscópica y microscopía de campo oscuro ^(3,7).

Se puede tratar la leptospirosis con antibióticos como penicilina G benzatínica, ceftriaxona, doxiciclina, cefotaxima, amoxicilina dependiendo la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. Sin embargo, el pilar fundamental de esta patología se centra en la prevención, mediante el control del contacto con roedores y la supervisión del estado de salud de los animales con los que se convive diariamente; así como la administración de profilaxis a personas expuestas a riesgos ^(3,7).

Hepatitis A

Es una hepatitis de carácter viral frecuente en países de escasos recursos con un descuido en las medidas higiénicas; en la cual el virus es transmitido mediante la vía fecal – oral, agua o alimentos contaminados; y provoca una infección que puede no manifestar ningún síntoma o que se encuentre representada por una fase prodrómica con manifestaciones inespecíficas como anorexia, astenia y debilidad; progresando a fiebre y sintomatología que se podría confundir con un proceso gripal ⁽¹¹⁾.

Posteriormente, surge una fase denominada icterica, en donde existe acolia, coluria, ictericia y picos muy elevados de las aminotransferasas; y finalmente aparece una fase de convalecencia, caracterizada por la resolución de la mayor parte de la sintomatología, persistiendo únicamente la fatiga por un periodo más largo; sin embargo, en un escaso porcentaje de pacientes aparece como complicación la hepatitis fulminante, en donde se evidencia una insuficiencia hepática acompañada con encefalopatía; por lo cual el diagnóstico y tratamiento precoz deben ser imprescindibles ⁽¹¹⁾.

Su epidemiología varía dependiendo la zona geográfica y las condiciones alimentarias e higiénicas; aproximadamente existen más de 1 millón de casos de infección por el virus de la hepatitis A en todo el mundo. En países con mal estado socioeconómico se habla de que alrededor del 90% de los niños contraen la infección, mientras que en regiones más desarrolladas los casos no llegan ni al 5% ^(12,13).

En el caso de Ecuador, estudios realizados en el 2015 demuestran que en el país existieron aproximadamente 33 casos en 100.000 individuos, donde el 54% está representado por personas de sexo masculino y el 39% fueron niños de entre 5 a 9 años, es importante tener en cuenta que, de igual manera la sanidad influyó de manera importante en el contagio del virus ^(12,13).

El diagnóstico debe enfocarse en analizar las manifestaciones clínicas del paciente y los valores de las aminotransferasas que son el resultado de laboratorio más significativo, acompañados de la evidencia de anticuerpos anti – HAV ya sean IgM en el caso de ser aguda, o IgG al ser crónica. Una vez identificada la enfermedad, el tratamiento debe estar orientado al manejo de las manifestaciones clínicas, asegurándose de mantener una nutrición e hidratación óptimas, manteniendo una monitorización constante y evitando los diversos hepatotóxicos existentes ⁽¹¹⁾.

Hepatitis B

Es un virus ADN considerado pequeño perteneciente a la familia Hepadnaviridae, transmitido por contacto con sangre o con fluidos corporales y que cuenta con un período de incubación de 30 a 180 días. Pueden presentarse casos asintomáticos, como por ejemplo en pacientes jóvenes, o infecciones crónicas que pueden evolucionar a cirrosis o cáncer hepatocelular. En el caso de sujetos con enfermedad aguda sintomática, ésta se manifiesta con coluria, ictericia, náuseas, dolor abdominal, vómito y adinamia extrema ^(14,15).

Según la OMS, se estima que a nivel mundial existen 50 millones de nuevas infecciones al año con mayor número en el continente africano, más de 10 000 infecciones nuevas cada año en el continente americano y en el caso de Ecuador si bien es un país en vías de desarrollo se ha evidenciado una baja de casos de nuevas infecciones, en el año 2021 existieron 144 casos mientras que para el año pasado se presentaron 39 casos ^(14,15).

Para el diagnóstico, en el caso de hepatitis B aguda existe la presencia del antígeno de superficie (HBsAg) y anticuerpos IgM dirigidos contra el antígeno nuclear o core (IgM anti-HBC), y luego se producen los anticuerpos dirigidos contra el antígeno de superficie (anti-HBs). En cuanto a la hepatitis B crónica se caracteriza por presentar por lo menos 6 meses el HBsAg. El tratamiento consiste en el alivio sintomático de la enfermedad, en la rehidratación, que puede ser por vía parenteral u oral y, además se deben evitar hepatotóxicos. Hay que tener en cuenta que se puede prevenir la enfermedad con la vacunación y mediante la inmunización pasiva al administrar inmunoglobulina específica dirigida contra la hepatitis B luego de la exposición ^(16,17).

Fiebre Amarilla

Es una enfermedad viral, transmitida a través del mosquito del género *Haemagogus*, su periodo para incubarse va desde 3 a 5 días, produce un síndrome febril de carácter ictero-hemorrágico. Inicialmente, se presenta fiebre (39°C), dolor abdominal, ictericia, hepatomegalia dolorosa a la palpación y bradicardia. De manera tardía, por el compromiso hepático, se presenta carencia de los factores de coagulación, lo que produce coagulación intravascular diseminada, además se asocia con prolongación de los tiempos de coagulación, leucopenia, elevación de las transaminasas y bilirrubinas. A nivel mundial según la OMS se calcula que existen 200 000 casos de fiebre amarilla, la misma que es endémica en muchos países de África y algunos de

Sudamérica, a nivel de Latinoamérica existe mayor prevalencia en Brasil, Bolivia y Perú, en el caso de Ecuador desde el año 2017 no se han reportado nuevos casos ^(16,17).

El diagnóstico de esta enfermedad se da a través de IgG e IgM específicas para el virus de fiebre amarilla. Además, mediante ELISA IgM la muestra se debe tomar 7 días después de iniciados los síntomas, en el caso de los IgG suelen aparecer días más tarde, por ello no se emplean en el caso del síndrome febril agudo. Al hablar del tratamiento, se lleva a cabo mediante el aislamiento de la persona infectada (para que no se produzca un brote) y el manejo de los síntomas, juntamente con la indicación de medicamentos para protección gástrica como es el caso del omeprazol intravenoso; es importante recordar que está contraindicado el uso de medicamentos hepatotóxicos. Las tasas de mortalidad reportadas se encuentran entre el 25 y el 50% ^(14,15).

Patologías que acostumbran a cursar con un síndrome hemorrágico

Dengue

Enfermedad viral considerada endémica en muchos países de Latinoamérica, transmitido por *Aedes aegypti* y *A. albopictus*, su período de incubación consta de alrededor de 7 días y las manifestaciones clínicas se presentan en 3 etapas: en la primera existe fiebre por 2 a 7 días asociada a: dolor retro ocular, artralgias, cefalea, a veces exantema, eritema facial y mialgias; una etapa crítica, inicia con la defervescencia, su manifestación más grave es el choque y otros signos de alarma; y etapa de recuperación, con mejoría clínica, se elimina el exceso de líquido, pero pueden persistir algunos síntomas. En el mundo la OMS estima que se producen 390 millones de nuevas infecciones cada año, en la región de las américas existen más de 2 millones de contagios al año, y en el caso de Ecuador en el año 2022 se reportaron 16 017 casos debido a que el contagio se da debido a la condición climática en las zonas cálidas del país ^(18,19).

El diagnóstico se basa en tomar una muestra de sangre luego del sexto día de iniciados los síntomas para solicitar prueba de IgM para identificar anticuerpos contra el virus, también puede realizarse PCR para aislar el virus con la muestra obtenida en los primeros 5 días de iniciados los síntomas. El tratamiento se lleva a cabo según la sintomatología y con un soporte adecuado, en el caso de pacientes con enfermedades crónicas, embarazadas, pacientes de menos de 5 años, adultos mayores o con riesgo social se deben manejar en el ámbito hospitalario en base a hidratación, recomendablemente por vía oral. En casos de dengue grave, la reanimación hídrica por vía intravenosa debe garantizar la perfusión tisular y óptima diuresis ^(18,19).

Ébola

Es una enfermedad viral que consta de 3 fases: una fase inicial que presenta un cuadro febril agudo no específico, una fase con síntomas gastrointestinales luego del tercer día, donde en el 20% de individuos pueden manifestarse además síntomas hemorrágicos; y una fase de resolución en la cual el paciente se recupera o fallece por falla multiorgánica. Tiempo de incubación de 3 a 21 días. Según datos de la OMS este virus tiene su principal prevalencia en África y pequeñas cantidades en Europa, en el caso de América Latina y en el caso específico de Ecuador no existen reportes de contagios provocados por el virus del ébola ^(20,21).

El diagnóstico se lleva a cabo principalmente mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR - RT), otras pruebas como ELISA de captura de antígeno y anticuerpos IgM e IgG. El tratamiento es de acuerdo con los síntomas y se debe hacer énfasis en evitar que se transmita en la población, por lo que las medidas de bioseguridad son indispensables para disminuir el riesgo de transmisión del virus por lo que se usan desinfectantes como el hipoclorito ^(20,21).

Patologías que acostumbran a cursar con un síndrome febril agudo inespecífico

Rickettsiosis

La rickettsiosis anteriormente llamada fiebre de Tobia o también fiebre manchada de las Montañas Rocosas, pertenece al grupo de enfermedades febriles agudas, cuyos agentes causales son bacilos gramnegativos intracelulares obligados que corresponde a la familia Rickettsiaceae, género Rickettsia, se clasifican en: grupo de tifus endémico (*Rickettsia Typhi*), y epidémico (*Rickettsia prowazekii*); el grupo de fiebre maculosa y tercer grupo de tifus de los matorrales del género denominado *Orientia tsutsugamushi*. Esta infección bacteriana es ocasionada por la picadura de diferentes artrópodos hematófagos como son las pulgas, piojos, garrapatas y ácaros, que afectan al hombre, con un periodo de incubación entre 10 a 14 días ^(2,22,23).

Dentro de las manifestaciones clínicas frecuentes de la enfermedad está la fiebre superior a 38°C, astenia, cefalea; entre los 2 a 7 días posteriores suele presentarse en la piel de las extremidades, tronco, región periaxilar incluso en las palmas de las manos unos brotes; además, casi la mitad de los pacientes generalmente tienen náuseas, vómito entre otras manifestaciones gastrointestinales, también hipovolemia, isquemia en las extremidades u órganos, edema cerebral, estupor, coma, y CID de manera ocasional ^(2,22).

Para el diagnóstico se usan pruebas directas e indirectas, dentro de estas últimas se encuentra la reacción de inmunoperoxidasa y la IFA es decir la inmunofluorescencia indirecta considerada como prueba Gold estándar para el diagnóstico serológico de rickettsiosis cuyo objetivo es la detección de anticuerpos circulantes, y los estudios directos se emplean para detectar antígenos, ácidos nucleicos o también para cultivo, para analizar los brotes se realiza un PCR a través de muestras de sangre. El pilar básico para el tratamiento en la rickettsiosis es 200mg de doxiciclina al día por 10 días ⁽²⁾.

Fiebre tifoidea y otras formas de salmonelosis

La fiebre tifoidea es una patología infectocontagiosa aguda gravemente mortal, su nombre se deriva del latín typhos que significa mente turbia, el agente etiológico de esta afección bacteriana sistémica es la Salmonella Entérica Typhi, la cual es un bacilo gramnegativo, móvil, anaerobio facultativo, oxidasa negativa, que afecta tanto al tejido linfático intestinal como al sistema retículo endotelial, cuyo periodo de incubación es de 3 a 60 días aproximadamente ⁽²⁴⁻²⁶⁾.

El agente etiológico de la fiebre paratifoidea es la Salmonella Paratyphi A, B y C, con un periodo de incubación de 1 a 10 días. El modo de transmisión de esta enfermedad es por el consumo de agua y alimentos contaminados ya sea por material fecal u orina, de personas infectadas o portadores crónicos. En Ecuador se han reportado 180 casos de fiebre tifoidea y paratifoidea hasta la semana epidemiológica 7 del año 2023, con mayor prevalencia en Morona Santiago con un total de 45 casos, afectando más al sexo masculino, y entre las edades de 20 y 49 años ⁽²⁴⁻²⁶⁾.

El cuadro clínico de la enfermedad se caracteriza porque al inicio es insidioso, los síntomas no son específicos, puede presentar fiebre generalmente vespertina, astenia, cefalea, dolor abdominal difuso, constipación, diarrea que puede estar acompañada de moco, sangre; además, en la exploración física se puede observar úlceras en paladar y lengua saburral. Pueden encontrarse otros hallazgos clínicos en formas invasivas como bradicardia, delirio, letargia, hepatomegalia, esplenomegalia, exantema rosado o roséola tífica en el tronco. La mortalidad de la enfermedad está relacionada al desarrollo de complicaciones de tipo gastrointestinales principalmente, como son la hemorragia digestiva y la perforación del intestino. Además, otras complicaciones asociadas a infecciones a distancia como miocarditis, neumonía, meningoencefalitis, etc ⁽²⁴⁾.

El diagnóstico para fiebre tifoidea se basa en varios estudios, como pruebas de antígenos febriles: suspensión de antígenos paratífico A y B, de antígenos de brucella

abortus, de antígenos de Proteus, y la reacción de Widal que sirve para detectar anticuerpos contra los antígenos O y H de la S.Typhi, esta prueba presenta múltiples reacciones cruzadas por lo que no es un método confirmatorio ^(24,27).

Otros estudios serológicos como la prueba de ELISA, pruebas rápidas tubex y typhidot y las pruebas de hemoaglutinación son de mucha utilidad; además, se puede realizar un hemograma dentro de los primeros 7 días del cuadro febril (podemos encontrar leucocitos con valores aumentados o disminuidos, neutrófilos, plaquetas bajas, transaminasas elevadas); el estudio Gold estándar para confirmar fiebre tifoidea es el cultivo en sangre o el aislamiento del ADN de salmonella Typhi mediante PCR; otros estudios menos invasivos como el coprocultivo y el urocultivo dan positivo a partir de la segunda y tercera semana de evolución respectivamente ^(24,27).

El tratamiento va dirigido en primer lugar a las manifestaciones clínicas, por ejemplo, el manejo de la fiebre, dolor, y en el caso de diarreas profusas es necesario la administración de líquidos y electrolitos. En cuanto al tratamiento antibiótico para la fiebre tifoidea se usa ceftriaxona como tratamiento empírico, de elección la ciprofloxacina, también puede ser el uso de trimetropin-sulfametoxazol y ampicilina, con una duración de 10 a 14 días como mínimo de tratamiento y en casos graves se recomienda asociar a un corticoesteroide, la dexametasona. Las vacunas son una forma prevenible de fiebre tifoidea ⁽²⁴⁾.

Absceso hepático

El absceso hepático es una patología infecciosa de tipo aguda y subaguda, caracterizada por la presencia de acúmulos de contenido purulento en el parénquima hepático causando una destrucción de mismo, cuyo agente patógeno puede ser una bacteria, un parásito, o incluso un hongo. El 13% de los abscesos hepáticos son abdominales y el 48% son viscerales, los AH más frecuentes son los de tipo bacteriano o conocidos como absceso hepático piógeno, cuya etiología actualmente es por enfermedad obstructiva biliar tanto benigna como maligna, dentro de los microorganismos causales tenemos la Klebsiella Pneumoniae, Staphylococcus, Streptococcus, Pseudomona y en los últimos años ha disminuido en gran manera la incidencia de E coli. Los abscesos hepáticos amebianos se presentan como causa secundaria a una amebiasis por Entamoeba Histolytica ^(28,29).

Existen factores de riesgo que están asociados al desarrollo de complicaciones de los abscesos hepáticos y por ende al incremento de la mortalidad como son el consumo de tabaco, alcohol, edad avanzada, aumento de los valores normales de

leucocitos, de bilirrubina, la baja de sodio, de albumina, y también está relacionado significativamente con el incremento en el volumen del absceso ^(28,29).

Lamentablemente no se cuenta con estudios de investigación sobre los abscesos hepáticos en Ecuador, pero a nivel mundial se podría decir que en los últimos 50 años se incrementado los casos de esta patología, debido a múltiples causas como la obesidad, diabetes, neoplasias hepáticas y biliares, el uso descontrolado de IBP, etc. Como lo hablamos anteriormente los abscesos hepáticos piógenos son los más frecuentes y su incidencia varía entre 1,1 a 2,3 por cada 100.000 habitantes al año y la incidencia del absceso hepático amebiano es menor, es de 0,1 por 100.000 habitantes al año ^(28,29).

El diagnóstico de absceso hepático se realiza mediante la clínica, aunque la sintomatología de la enfermedad es poco específica y no siempre se presenta en todos los pacientes, entre estos tenemos fiebre, dolor abdominal, taquicardia, hipotensión, vómito, diarrea, pérdida de peso, ictericia, ascitis, etc. Los exámenes de laboratorio que nos ayudan para el diagnóstico, pero no son específicos: PCR y FA elevadas, leucocitosis, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia; además, pruebas de imagen que se usan para identificar la causa son la ecografía, TAC, y resonancia magnética. Estudios microbiológicos como hemocultivos, pruebas serológicas, y técnicas de hemoaglutinación ^(28,29).

El drenaje percutáneo guiado mediante radiología es el tratamiento de elección en el caso de los abscesos hepáticos y solo en caso del fracaso de este drenaje se procede a realizarlo de manera quirúrgica ya sea una cirugía abierta o endoscópica. Además, de acuerdo al microorganismo causal responsable del tipo de absceso se procede a la terapia antibiótica, y en el caso de que todavía no se conozcan los resultados del cultivo se procede al tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro ^(28,29).

Chikungunya

Es una enfermedad autolimitada causada por el virus CHIKV transmitido por mosquitos, pertenece a la familia Togaviridae, género alphavirus, este tiene un genoma de ARN. El termino chikungunya proviene de la población de Makonde de Tanzania que significa postura retorcida, en ese lugar se aisló por primera vez el virus en el año de 1952, y en los 50 años siguientes se presentaron casos eventuales en Asia y África ⁽³⁰⁻³²⁾.

La tasa de mortalidad de esta patología es baja. En el año 2014 fue detectado por primera vez el virus en diversas zonas tropicales y subtropicales del Ecuador, pero en el

año 2015 en la provincia de Manabí se presentó un gran número de casos en un total de 10,229 que representa a 683,59 por cada 100.000 habitantes por lo que fue considerado el año con mayor incidencia en el Ecuador, en los años 2021 y 2022 no se ha reportado ningún caso ⁽³⁰⁻³²⁾.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad en la mayoría de los casos presentan un inicio brusco de fiebre, exantema difuso, dolor articular intenso, cefalea, mialgias que pueden permanecer por semanas incluso meses, además sintomatología atípica como artritis grave incapacitante; puede además presentar complicaciones neurológicas como meningoencefalitis, neuritis óptica y síndrome de Guillain Barré ⁽³⁰⁾.

El diagnóstico de la enfermedad se hace mediante la clínica, por lo que se debe realizar diagnóstico diferencial con dengue ya que tienen en común la clínica y el vector. Se debe realizar un diagnóstico de laboratorio clásico y molecular, el primero mediante el aislamiento del virus que se consideraba el Gold estándar, pero solo en fase aguda; prueba de ELISA de anticuerpos IgM/ IgG, IFA, PRNT, MnT. Para el diagnóstico molecular se utiliza el método RT-PCR en suero, plasma y en el caso de meningoencefalitis se utiliza muestras como saliva y orina. El tratamiento va enfocado a los síntomas y se trata en su mayoría con analgésicos; los AINE se pueden usar después del séptimo día de enfermedad solo por 5 días como máximo ⁽³³⁾.

Es muy importante para el médico identificar los denominados signos de alarma o gravedad, los cuáles nos indicarán situaciones que pondrán en riesgo la vida de los pacientes; es así como se mencionan a continuación los más destacados ⁽³⁾:

Tabla 1. Signos de alarma de algunas enfermedades que ocasionan el síndrome febril agudo.

ENFERMEDAD	SIGNOS DE ALARMA
SÍNDROME FEBRIL CON ICTERICIA	
MALARIA	Signos neurológicos, debilidad extrema y alteración de la conciencia; taquipnea o signos de dificultad respiratoria. Variaciones extremas de la temperatura, 5 o más episodios de diarrea o vómito en las últimas 24 h. Signos de deshidratación grave, sangrado espontáneo y palidez intensa, orina oscura, hematuria e ictericia. Hiperparasitemia (≥ 50.000 formas asexuales/ml de <i>P. falciparum</i> o en malaria mixta con <i>P. vivax</i> en la gota gruesa)
LEPTOSPIROSIS	Fiebre elevada que no responde a antipiréticos, vómitos persistentes, dolor abdominal intenso, ictericia, gingivorragia, hemoptisis, melena, petequias generalizadas, dificultad respiratoria, trastornos hemodinámicos (shock), oliguria, signos meníngeos.
HEPATITIS VIRALES	Anorexia persistente, ascitis, cambios neurológicos (encefalopatía), elevación de transaminasas (más de 4.000-5.000), prolongación de tiempos de coagulación, disminución de albúmina, hipoglucemia, aumento de bilirrubina total más de 20 mg/dl.
FIEBRE AMARILLA	Encefalopatía y manifestaciones hemorrágicas como hematemesis o melenas.

SÍNDROME FEBRIL CON HEMORRAGIAS	
DENGUE	Dolor abdominal intenso y mantenido, emesis, hipotermia, hipotensión, hepatomegalia dolorosa, hemorragias, somnolencia, oliguria, anuria, aumento de hematocrito con trombocitopenia, ascitis o derrame pleural.
SÍNDROME FEBRIL INESPECÍFICO	
RICKETTSIOSIS	Alteración del estado de conciencia, dificultad respiratoria.
FIEBRE TIFOIDEA	Fiebre y dolor abdominal persistente, por úlcera gástrica o perforación ileal;
Y OTRAS	diarrea y vómito que causen deshidratación grado II o III, dificultad
SALMONELOSIS	respiratoria, hemorragia.
ABSCESO	Abscesos múltiples, rotura diafragmática, derrame pleural, empiema,
HEPÁTICO	pericarditis, encefalopatía, bilirrubina mayor a 3 g/d.
CHIKUNGUNYA	Fiebre persistente por más de 5 días que no cede con paracetamol, dolor abdominal intenso o continuo, vómito persistente o intolerancia a la vía oral, petequias, hemorragias o sangrado de mucosas, alteración del estado de conciencia, mareo postural, dolor articular incapacitante por más de 5 días, oliguria, anuria, mujeres gestantes periparto.

Nota: La tabla muestra los principales signos que le indicarían al médico que se trata de un proceso grave. Tomado de “Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia” elaborado por Cortes J, Romero L, Aguirre C, Pinzón L, Cuervo S. ⁽³⁾

Virus del ZIKA

El virus Zika obtuvo su nombre porque se aisló por primera vez de monos rhesus en el bosque Zika en 1947, pero se descubrió en humanos en 1968 en Nigeria. En 2007, solo había 14 casos conocidos de la enfermedad en todo el mundo, pero desde entonces se ha extendido desde África y Asia a países del Caribe como Brasil y países de América Latina. Recientemente, en Colombia, los datos sugieren proyecciones crecientes en cuanto al número de casos, mientras que Ecuador tuvo un pico de incidencia a fines de 2014, un pico en 2015 y una disminución a partir de entonces. Entre 2014 y 2017, el país notificó más de 30.401 casos según la OPS ^(34,35).

La enfermedad por el virus Zika es causada por un virus que se transmite principalmente por *Aedes aegypti*. El período de incubación estimado (tiempo desde la exposición hasta la aparición de los síntomas) para la infección por el virus del Zika es de 3 a 14 días. Las personas con la infección pueden experimentar síntomas como febrícula, sarpullido, conjuntivitis, dolor muscular y articular, fatiga y dolor de cabeza. Estos síntomas suelen durar de 2 a 7 días. En casos raros, el virus Zika puede causar complicaciones cerebrales o neurológicas, como el síndrome de Guillain-Barré, incluso en personas que no presentan síntomas de la infección ^(35,36).

Según el primer informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los informes posteriores de la comunidad médica brasileña, es una enfermedad viral autolimitada progresiva benigna y leve caracterizada por fiebre, dolor de cabeza, erupciones maculopapulares con prurito, sin prurito sexual y no hiperemia purulenta de

la conjuntiva (conjuntivitis), artralgia/artritis (con edema, especialmente en las pequeñas articulaciones de manos y pies), mialgia, dolor de cabeza, dolor de espalda y manifestaciones gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, estreñimiento); se ha alojado o viajado en un área epidémica dentro de los 15 días anteriores al comienzo de la sintomatología ⁽³⁷⁾.

El diagnóstico se realiza con un análisis de sangre para inmunoglobulina sérica (serología) y una prueba molecular más específica, PCR. El tratamiento es sintomático. En otras palabras, no existe un tratamiento específico que cure la infección. Los diversos síntomas que presenta el paciente deben ser tratados con terapia conocida (analgésicos y tratamiento especial de las complicaciones neurológicas, si se presentan). Actualmente no existe una vacuna contra el Zika, pero la investigación ha comenzado ⁽³⁸⁾.

Toxoplasmosis Aguda

Originaria de América del Sur, la Toxoplasmosis es la enfermedad parasitaria más común en el mundo y se ha extendido a todos los continentes, con una seroprevalencia del 30-80% en humanos causada por el patógeno *Toxoplasma gondii*. Afecta aproximadamente a un tercio de la población mundial y su seropositividad varía ampliamente entre las regiones geográficas del mundo, siendo particularmente común en Europa occidental, América del Sur y África. Chile reportó seropositividad para tipificación IgG en 1996. El toxoplasma fue del 36,9%, aumentando gradualmente de norte a sur ^(39,40).

Los estudios en Ecuador han demostrado que la exposición a *T. gondii* comienza a los 4 o 5 años, y en la costa de Ecuador se encontró una prevalencia de anticuerpos del 74% antes de los 20 años. De igual manera, un estudio de 2014 de Fernández en Guayaquil En los primeros dos a cinco años de vida *T. Toxoplasma gondii* aumenta rápidamente en estos grupos de edad, es decir, hasta los 10 años. Otros resultados publicados muestran una tasa de seropositividad del 40% entre las mujeres embarazadas en Quito ^(39,41).

La toxoplasmosis es una infección causada por el parásito intracelular obligado *Coccidia*, *Toxoplasma gondii*. Los gatos son huéspedes naturales y otros animales de sangre caliente son huéspedes intermedios. Es la enfermedad zoonótica más conocida. Aunque esta infección es muy común en humanos, las manifestaciones patológicas atribuidas a *T. gondii* son raras y poco caracterizadas, y persisten en un estado latente sintomático durante toda la vida ⁽⁴²⁾.

La enfermedad se puede transmitir al feto en una variedad de entornos, incluido el contacto con gatos, el consumo de carne cruda o poco cocida, el consumo de agua contaminada, el trasplante de una persona infectada y el embarazo. Los síntomas más comunes de la toxoplasmosis aguda incluyen fiebre, dolor muscular, dolor de garganta, linfadenopatía y esplenomegalia ⁽⁴²⁾.

Se diagnostica aislando *Toxoplasma gondii* o amplificando su ADN en sangre o fluidos corporales. Detección de taquizoítos en cortes histológicos de tejidos o preparaciones citológicas de fluidos corporales; evidencia de apariencia histológica característica de ganglios linfáticos, o resultados característicos de pruebas serológicas, o evidencia de quistes tisulares placentarios, fetales o neonatales ⁽⁴²⁾.

Actualmente, los medicamentos recomendados para el tratamiento de la toxoplasmosis se dirigen principalmente a la forma de taquizoíto, por lo que no matan al parásito y existen en forma de quistes tisulares (bradizoítos). La pirimetamina es el agente antiparasitario más potente y está presente en la mayoría de los mecanismos farmacológicos. Deben incluirse otros fármacos, como sulfadiazina o clindamicina (si el paciente es hipersensible a las sulfonamidas). El cotrimoxazol, la atovacuona, la pirimetamina y la azitromicina se utilizan ampliamente como alternativas menos potentes ⁽⁴¹⁾.

Fiebre en el viajero de ciudades a sitios endémicos

Está restringida en áreas tropicales y subtropicales de África, Asia, América Central y del Sur, donde la altitud es inferior a 1500 m. Es un problema de salud pública en más de 100 países, poniendo en riesgo a más de 2.400 millones de personas (40% de la población mundial) 11.000 al año en Europa y en España 400 casos por año. La fiebre que ocurre durante o después de un viaje a países en desarrollo es un motivo común de visitas al médico, las causas son variadas y el curso es grave y no usual ⁽⁴³⁾.

La malaria es la causa más común de fiebre después de regresar de los trópicos, ya que puede ser una enfermedad grave. Por lo tanto, la fiebre en áreas endémicas debe considerarse paludismo y excluirse a menos que se demuestre lo contrario. La presentación clínica del paludismo no complicado es fiebre alta con malestar general y dolor musculoesquelético. En el análisis se observaron trombocitopenia (generalmente hasta 80-85%), anemia (30%) y leucopenia (20%). La LDH y la bilirrubina pueden estar elevadas. En casos severos, acidosis metabólica, hipoglucemia ⁽⁴⁴⁾.

El dengue, el principal virus que causa la enfermedad, es la segunda causa más común de fiebre en pacientes que regresan de áreas tropicales. Hay cuatro serotipos con

diferentes características antigénicas. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, y la Organización Mundial de la Salud estima 50 millones de casos anuales y lo considera un problema de salud pública mundial con una tasa de mortalidad del 2,5% (44).

El principal vector es *Aedes aegypti* y el virus cuenta con un periodo de incubación de 10 días después de la picadura del mosquito. Existe una diferencia entre la fiebre del dengue con o sin signos de alarma y la fiebre del dengue grave. Al principio provoca fiebre alta (40°C) y síntomas inespecíficos (cefalea intensa, cefalea posterior, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos, adenopatías), pero además pueden ocurrir petequias y sangrado leve (44).

El diagnóstico se realiza mediante gotas gruesas (alta sensibilidad) y gotas finas o frotis (alta especificidad y discriminación de especies). Si existe sospecha grave y el hisopado crudo es negativo, se debe repetir cada 12 horas durante 3 días. Otro método particularmente útil cuando los microbiólogos no disponen de frotis gruesos es la prueba inmunocromatográfica de antígenos, pero no se recomienda la prueba de frotis gruesos debido a la alta tasa de falsos negativos. También se pueden realizar métodos de PCR, pero esto no es práctico en situaciones de emergencia debido al tiempo y costo de la prueba (44).

El tratamiento está relacionado con los resultados de las pruebas realizadas, que permiten un diagnóstico rápido y un tratamiento específico de la enfermedad diagnosticada. Los antipiréticos generalmente se recetan para el síndrome febril. El paracetamol es la primera opción después de viajar al trópico. El ácido salicílico y sus derivados están contraindicados en determinadas enfermedades arbovirales porque pueden provocar hemorragias. Si el diagnóstico no se confirma en el primer examen, se recomienda derivar a un especialista (43).

COVID-19

En respuesta a los informes recibidos, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades envió un grupo de trabajo el 31 de diciembre de 2019 para realizar una investigación epidemiológica y etiológica del patógeno del SARS. El 7 de enero de 2020, el agente responsable del brote fue identificado como un nuevo coronavirus, inicialmente denominado 2019-nCoV. La OMS lo renombró SARS-CoV-2 (45).

El 11 de marzo de 2020 se declaró emergencia de salud pública en Ecuador, debido a la creciente propagación de la pandemia del SARS-CoV-2. El día 13 del

mismo mes se contagiaron 205 personas y 1 falleció. Con datos de los primeros 9468 casos confirmados se elaboró el primer reporte epidemiológico sociodemográfico de Ecuador. La mortalidad fue particularmente alta, con hombres (6,86%) más altos que mujeres (3,35%). Por tanto, la tasa de mortalidad es del 1,6%. En países como Italia (0,4%) y China (0,4%), esta proporción es aún mayor ⁽⁴⁵⁾.

El virus se llama síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La enfermedad que causa se llama enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Pertenece a la familia de los coronavirus, un gran grupo de virus que causan enfermedades en animales y humanos. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de COVID-19 como una pandemia ⁽⁴⁶⁾.

Muchos pacientes con COVID-19 desarrollan síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea, así como anosmia y senescencia, antes de la fiebre y los síntomas de las vías respiratorias inferiores. Estos últimos síntomas son más comunes en pacientes de mediana edad que no requieren hospitalización. La fiebre ocurre en el 30-90% de los pacientes, más a menudo en pacientes hospitalizados, con menos frecuencia en pacientes ambulatorios y ancianos. La vitalidad, el dolor de cabeza y las mialgias fueron los síntomas más comunes en los pacientes ambulatorios, pero también fueron comunes el dolor de garganta, la secreción nasal y la conjuntivitis ⁽⁴⁶⁾.

La prueba de diagnóstico utiliza la tecnología PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para identificar secuencias únicas en el genoma del SARS-CoV-2. Se basa en la generación de millones de fragmentos de ADN descubiertos durante la síntesis. Este proceso se llama amplificación. Al limitar la amplificación de la región seleccionada a moléculas pequeñas cuya secuencia es complementaria al ADN que se está analizando, la reacción es altamente específica solo para esa región ⁽⁴⁷⁾.

Los pacientes infectados o sospechosos de estar infectados por el SARS-CoV-2 deben recibir tratamiento sintomático y mejorar la higiene y el agua potable. El tratamiento sintomático incluye antipiréticos y analgésicos para la fiebre, mialgia y dolor de cabeza. Se prefiere el paracetamol porque tiene un perfil de seguridad superior en comparación con los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con respecto a los riesgos cardiovasculares, hemorrágicos y renales, especialmente en los ancianos y en múltiples afecciones médicas ⁽⁴⁸⁾.

De nuestros medicamentos existentes, remdesivir es el único medicamento aprobado para esta indicación en Europa. Esto se basa en los resultados de un estudio que mostró una mejoría clínica ligeramente más rápida, pero solo en pacientes que

requerían oxígeno suplementario; sin embargo, los resultados recientes que muestran poco o ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas en pacientes hospitalizados con COVID-19 aumentan la incertidumbre en torno a su uso ⁽⁴⁸⁾.

DISCUSIÓN

Las enfermedades infectocontagiosas suelen cursar con manifestaciones clínicas muy parecidas entre ellas, donde la fiebre es una de las más destacadas. Según diversos artículos, dependiendo el tiempo de evolución de esta, la podemos clasificar en crónica a aquella que se prolonga más allá de 14 o 21 días, mientras que un síndrome febril agudo se caracteriza por durar menos de 7 días, además de estar asociada al desconocimiento del foco infeccioso y el agente causal ^(3,49).

Por otra parte, desde el punto de vista clínico y epidemiológico, diversos autores manifiestan clasificar según la etiología aparente al síndrome febril como palúdico y a aquel ocasionado por patógenos tropicales diferentes a éste, donde dependiendo las enfermedades típicas de cada región las patologías que con más frecuencia se observan son el Dengue, Leptospirosis, Chikungunya, Rickettsiosis e incluso enfermedades hepáticas de carácter infeccioso ^(3,49).

La malaria al presentarse de manera muy frecuente a nivel mundial, debe ser una de las primeras enfermedades a descartar en el síndrome febril; según la OMS, en el mundo se han reportado millones de casos de malaria que han llegado a causar la muerte a miles de pacientes; sin embargo, manifiesta que en la región americana según un informe del 2021, se logró reducir la enfermedad en aproximadamente un 60%, disminuyendo los casos de 1,5 millones a menos de 0,6 millones; además, se evidenció que también la mortalidad disminuyó un 65% donde en lugar de ocasionar cerca de mil muertes, se redujo a cerca de 335 ^(4,31).

Después de realizar la detección del parásito mediante la visualización del mismo en una gota gruesa, se debe instaurar el tratamiento que usualmente solía ser la cloroquina; sin embargo, Jadan y colaboradores manifiestan una resistencia del microorganismo a este compuesto, por lo que recomiendan que el tratamiento de elección debe contar con combinaciones de artemisinina, evitando la monoterapia para prevenir resistencias futuras ^(4,31).

Por su parte, la leptospirosis según diversos estudios incluidos de la OMS, manifiestan que es una enfermedad prevalente en todo el mundo donde cada año se puede presentar una incidencia de 0,1 a 10 infectados por cada 100.000 individuos dependiendo del tipo de clima que predomine; sin embargo, Cedano, et al, refieren que,

en China, Brasil y el sudeste asiático la frecuencia es de hasta 100 infectados por cada 100.00 personas. Pero, a nivel nacional, según datos del Ministerio de Salud Pública, en Ecuador solamente se observan incidencias de 1 en cada 100.000 individuos cada año, con una marcada tendencia a disminuir, ya que para el año 2022 solamente se documentaron 134 casos confirmados de la enfermedad en todo ese periodo anual ^(6,31).

De acuerdo con los estudios realizados por Cedano, et al, la sintomatología de la leptospirosis puede variar, desde asintomáticos, casos leves, hasta casos graves con afectación multiorgánica y el progreso en el 10% de los pacientes a la enfermedad de Weil, donde existe daño renal y hepático. Lo cual coincide con las observaciones realizadas por Bautista, et al, en donde refieren que la enfermedad cursa de manera leve en el 90% al 95% de los pacientes, mientras que acontece de forma severa en el 5% a 10% restante. Con respecto al tratamiento, Hernández y colaboradores mencionan la importancia de la vacunación y profilaxis a las personas expuestas a riesgos, así como el uso de antibióticos como penicilina o doxiciclina; dependiendo la gravedad de la enfermedad y las características fisiológicas del individuo ⁽⁶⁻⁸⁾.

Según el Ministerio de Salud, en el 2022 solamente se registraron 458 casos de hepatitis A en el país. En el caso de la hepatitis B, según Zapata, et al, menciona que la prevalencia es más alta en países de Asia y África Subsahariana en donde se presenta en el 5 al 8% de la población por transmisión perinatal; por otro lado, el autor menciona en países Europa, Sudamérica y Norteamérica existe una baja prevalencia menor al 2% transmitida vía transversal mediante relaciones sexuales ^(16,17).

En cuanto a la prevención Yuste y Valcárcel al igual que Zapata, et al, concuerdan que la vacuna de desarrollo de anti-HBs >10 mUI/mL tiene una eficacia de protección entre el 90 y 95%, según varios estudios la memoria inmunológica está presente por lo menos 12 años, pero así mismo existen factores que provocan una disminución de la eficacia como lo son la obesidad, edad, tabaquismo y enfermedades crónicas. Villacreces en un estudio realizado con estudiantes universitarios en Ecuador, el grado de inmunidad para hepatitis B se encuentra en 80,32%, es decir la mayoría están bajo protección, pero otro porcentaje está susceptible a una infección, y aunque la mayoría de los estudiantes es decir el 75% está vacunado solo el 14% ha completado el esquema de vacunación ^(16,17).

En el mundo la fiebre amarilla sigue representando un riesgo, según Odette, et al, en 47 países esta infección es considerada endémica, de estos, 34 se ubican en África, esta zona contribuye con más del 90% de morbilidad y mortalidad en el mundo, pero

como como tal según el estudio se evidencia que la fiebre amarilla representa el 50% de letalidad en los pacientes que llegan a la fase tóxica ^(14,15).

En el caso de los dos autores Cárdenas, et al, y Odette, et al, coinciden que la vacuna 17D es segura, accesible y en medida proporciona inmunidad en los 10 días en más del 90 % de los vacunados y en los 30 días en el 99 %. Aplicar una dosis de 0,5 ml provoca inmunidad duradera luego del décimo día y según estos autores se ha evidenciado que previene la enfermedad por un periodo de 10 años o que su duración puede ser de por vida. Según Cárdenas, et al, en el caso de Ecuador se recomienda para todas las personas que viajen a zonas de alto riesgo como lo son Brasil, Colombia, Perú y varios países de África oriental^(14,15).

El dengue en el mundo causa muchos contagios, según Baldi, et al, su incidencia en el mundo es de alrededor de 400 millones de infectados, de ellos 75% en el continente asiático, luego con más incidencia en Latinoamérica y África. Según la OMS, ocurren de 50 a 100 millones de contagios al año, de las cuales 500 000 son de tipo hemorrágico, el porcentaje de mortalidad es del 2.5%, y la población con mayor riesgo son niños con menos de 15 años. Según Burgos, et al, en Ecuador desde el año 2017 al 2019 se evidenció que no existen casos de dengue grave, tampoco muertes debido a la infección a pesar de que el dengue es considerado endémico en este país, esto según el autor se cree que es gracias a las medidas del control llevadas a cabo a cargo del Ministerio de salud Pública de Ecuador ^(18,19).

En el caso del ébola, según Romero, et al, el virus es endémico en el continente africano y su tasa de mortalidad llega hasta el 90%, según la organización panamericana de la salud, en América se han registrado solo dos casos de este virus los cuales han sido importados, se han reportado en Estados Unidos. En un estudio realizado por Miranda, et al, durante un brote en África se evidenció que el 47,1% de los pacientes con ébola, menores a 60 años, sobrevivieron a la enfermedad, por el contrario de los pacientes con 60 o más años sobrevivió el 23,5%; por lo que es importante analizar el tiempo de supervivencia que es de alrededor de 10 días en el caso de los pacientes menores a 60 años y para los pacientes con 60 o más años el tiempo de supervivencia es alrededor de 5 días ^(20,21).

En el caso de la rickettsiosis, según Álvarez y Santamarina- Arza et al, el aumento de la incidencia de la enfermedad radica en que se ha convertido en un problema social de gran importancia ya que la mayoría de los casos viven en áreas rurales y en condiciones económicas deficientes, además los niños menores de 10 años

presentan la mayor tasa de mortalidad que llegan al 30%. Según Lugo- Caballero et al en Sonora norte de México se han reportado un elevado número de casos en niños entre 5 y 9 años cuya tasa de mortalidad es mayor en relación con otros países como Estados Unidos ⁽⁵⁰⁾.

La fiebre tifoidea es una enfermedad cuya incidencia ha ido disminuyendo de manera progresiva en países desarrollados, mientras que sigue siendo endémica y potencialmente epidémica en países en vías de desarrollo, la fiebre tifoidea ha afectado a nivel mundial a 21.7 millones de personas y causa 217.000 muertes al año, según Acuña y Cols en el periodo de 1990 al año 2000 en Uruguay se reportaron solamente 14 casos de *S. Typhi* por lo que este microorganismo no es muy frecuente como causa de enfermedad infecciosa en dicho país. Otro estudio realizado en el periodo 2005-2010 en el centro Hospitalario Pereira Rossell no se registró el serotipo *Typhi* en los niños que presentaban infecciones por *salmonella* spp ⁽²⁴⁾.

En el caso de los abscesos hepáticos, se realizó un estudio en Estados Unidos en el periodo de 1952-1993, según Huang et al señalan un incremento de la incidencia de AH de 13 a 40 casos por cada 100.000 hospitalizaciones, en el Sudeste Asiático específicamente en Taiwán los abscesos hepáticos son muy frecuentes ya que se presentan 446 casos por cada 100.000. Según Ndong A et al realizó un estudio de los factores de riesgo que contribuyen a la ruptura de los abscesos hepáticos son aumento del contenido y del diámetro del absceso, que el origen del absceso sea piógeno y que la ubicación sea subescapular ^(28,29).

Según Halstead et al, el primer caso de Chikungunya en el año 1960 impulsó a que se dé el inicio del desarrollo de vacunas contra el virus. Además, según Gao et al, la búsqueda de vacunas continua con el fin de proporcionar un equilibrio entre la inmunogenicidad y la patogenicidad del virus causante de la fiebre chikungunya. Un estudio realizado en el 2019 según Reisinger et al, Se creó una inmunización vectorizada del virus MV-CHIK que es del virus del sarampión con el objetivo de observar su eficacia frente a la prevención de la fiebre Chikungunya, se utilizó como modelo a primates no humanos y se pudo comprobar que la eficacia de la vacuna por lo que se considera que promete resultados buenos mediante los ensayos clínicos durante la fase I y II ⁽³³⁾.

Espinoza, Lopez, Debach y Cruz nos dicen que la toxoplasmosis es una de las enfermedades parasitarias zoonóticas más comunes en humanos. Puede presentarse como una enfermedad grave en neonatos congénitos, pacientes con cierto grado de

inmunosupresión y, en ocasiones, también en inmunocompetentes. con referencia lo que ocurre en Ecuador, Sanchez, et al., indican que ocurre normalmente entre la primera década de vida y la infección es muy común por agua y comida contaminada. ⁽³⁷⁾.

Como bien sabemos el covid-19 llegó para quedarse, y cada vez es más de lo que conocemos sobre este nuevo virus, lo que menciona Sánchez, et al, fue que en diciembre del 2019 en China aparecieron los primeros contagios, y esta cifra iba aumentando, con ellos las defunciones. Por otro lado, Martínez, Ramos y Vidaltamo mencionan que el virus no es un ser vivo y por ende no era capaz de reproducirse por sí mismo y que necesitaba muchos ensamblar virus, también nos dejaba con la inquietud de que el virus podría haber sido prefabricado ^(47,48).

CONCLUSIONES

A nivel global, el síndrome febril y sus enfermedades etiológicas representan grandes casos anuales de consulta e incluso hospitalizaciones ocasionadas por las manifestaciones clínicas, que pueden variar desde pacientes asintomáticos a aquellos con síntomas leves e incluso graves que incrementan las tasas de mortalidad año tras año. Debido a la gran variedad de enfermedades presentes en este episodio febril agudo, se las han clasificado dependiendo la sintomatología que permita diferenciar un síndrome de otro; así, se ha agrupado al síndrome febril en aquel acompañado con ictericia, hemorragias y finalmente el denominado inespecífico.

El síndrome febril agudo puede cursar con enfermedades que producen síndrome icterico, esto es característico de patologías como malaria, leptospirosis, hepatitis A y B, y fiebre amarilla enfermedades aún latentes en la población a nivel mundial. En el caso del síndrome febril agudo asociado a patologías que pueden asociarse a un síndrome hemorrágico están presentes el dengue y ébola, por el un lado el dengue un virus muy presente en América del Sur responsable de miles de contagios al año y por el otro el virus del ébola que no se ha presentado en Latinoamérica, pero es considerado endémico en varios países de África.

El síndrome febril agudo también puede ser de tipo inespecífico, el mismo que cursa con ciertas enfermedades como la rickettsiosis o fiebre manchada de las montañas rocosas conocida así antiguamente, ocasionada por la picadura de garrapatas, piojos, pulgas y ácaros. La fiebre tifoidea enfermedad potencialmente mortal que se trasmite al consumir agua o alimentos contaminados con heces u orina de personas infectadas, esta patología en lo que lleva del año 2023 en Ecuador ya se han reportaron varios casos lo que se considera todavía una afección no controlada. Abscesos hepáticos que pueden ser

de varios tipos ya sean piógenos, bacterianos o menos frecuentes los fúngicos. Y la fiebre chikungunya es una afección viral causada por mosquitos cuyas especies también pueden ocasionar otras enfermedades como el dengue y el Zika.

De lo mencionado sobre la enfermedad del Zika, podemos saber que se trata de una infección vírica asociada a una alta incidencia del síndrome de Guillain-Barré. La infección por el virus Zika durante el embarazo puede causar diversas complicaciones, como defectos de nacimiento como microcefalia, anomalías oculares y pérdida de la audición. Entre los síntomas más comunes de la enfermedad se encuentran el exantema, la fiebre, la conjuntivitis, los dolores musculares y articulares, el malestar general y el dolor de cabeza, que suelen durar de 2 a 7 días.

En la toxoplasmosis la mayoría de los casos suelen ser asintomáticos, es causado por el parásito llamado *Toxoplasma gondii*, y principalmente se obtiene esta enfermedad por medio de heces de gatos, o por consumir carne cruda. También hay que considerar que las mujeres en periodo de gestación pueden transmitirlo al bebé.

La fiebre del viajero es muy común en los países tropicales, pero para poder lograr un buen diagnóstico, es necesario conocer sobre el trayecto del viaje de quién presenta el cuadro febril, conocer que tipo de comida o agua ingirió, los lugares donde estuvo entre otros, destacándose la enfermedad de la malaria como la causa más común de fiebre después de regresar de los trópicos, pero sin excluir al paludismo como motivo posible.

El covid-19 es un virus infeccioso, en donde las personas infectadas, van a presentar afecciones respiratorias, algunos pacientes enfermarán más gravemente que otros, en especial aquellos que tengan una enfermedad subyacente, entre los síntomas más comunes está la cefalea diarrea, vómitos, fiebre entre otros síntomas.

REFERENCIAS

1. Sanz S. Fiebre. Farmacia Profesional [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 9];31(6):18–23. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-fiebre-X0213932417620584>
2. Villamil W. Protocolo diagnóstico del síndrome febril con focalidad respiratoria en áreas geográficas de riesgo endémico de infecciones tropicales. Medicine [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 9];13(58):3432. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9183391/#:~:text=Se%20define%20el%20s%C3%ADndrome%20febril,un%20foco%20infeccioso%20aparente2>
3. Cortés J, Romero L, Aguirre C, Pinzón L, Cuervo S. Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. Infectio [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 14];21(1):39–50. Available from: https://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/640
4. Jadan K, Alban C, Salazar A, Cruz L, Torres I, Srich A. Caracterización del paludismo como enfermedad endémica en Ecuador. AMC [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 10];23(4):540–58. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552019000400540
5. Ministerio de Salud Pública. Ecuador, un país con potencial para combatir y eliminar la malaria [Internet]. MSP. 2022 [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/ecuador-un-pais-con-potencial-para-combatir-y-eliminar-la-malaria/>
6. Cedano J, Rodríguez S, Kujundzic W, Arana JS, Pacheco R, Rosso F. Clinical characterization in patients with severe leptospirosis in a tertiary hospital in Cali, Colombia, 2010-2016. Biomedica [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 10];39(1):108–16. Available from: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3985/4119>
7. Hernández P, Cristina L, Fabiola M. Leptospirosis, una zoonosis que impacta a la salud: diagnóstico, tratamiento y nuevas alternativas de control. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 10];73(1):1–24. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedtro/cmt-2021/cmt211n.pdf>
8. Bautista B, Bulla D, López H, Díaz A, Pulido M. Leptospirosis: enfermedad de importancia en salud pública. Rev colombiana cienc anim Recia [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 13];11(2):108–18. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2027-42972019000200108&lng=en&nrm=iso&tlng=es
9. Cedeño G, Gómez J, Chica M, Polo A, Perdomo W, Tafurt Y. Epidemiología de la Leptospirosis en el departamento del Huila, Colombia. 2011- 2017. Revista Médica de Risaralda [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 13];27(1):10–20. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672021000100010&lng=en&nrm=iso&tlng=es

10. Ministerio de Salud Pública. Enfermedades zoonóticas: Leptospira SE 1 a SE 35 Ecuador 2020 [Internet]. MSP. 2020 [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/09/Leptospira-SE-35.pdf>
11. Herrera J, Badilla J. Hepatitis A. Med leg Costa Rica [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 11];36(2):101–7. Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000200101
12. Rojas Y, Smith E, Reyes A, Trujillo Y, Carmenates B, Pérez M. Actualización sobre hepatitis A. Archivo Médico Camagüey [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 13];26(1). Available from: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/8858>
13. Pérez J, Useche L, Isea F, Cuello M, Canchingre E. Evaluación de la hepatitis A como enfermedad transmitida por alimentos en Ecuador durante el 2015. Revista Cumbres. 2017;3(1):25–32.
14. Odette A, Duran N, Rosabal L. Actualizacion sobre fiebre amarilla en el contexto de la reemergencia de la enfermedad. Rev Cub Salud Publica [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 13];47(3):1–17. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662021000300015&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Cárdenas M, Pech N, Arias J. Fiebre Amarilla: Una amenaza histórica. Ciencia Y Humanismo En La Salud [Internet]. 2018;4(3):97–105. Available from: <http://revista.medicina.uady.mx/revista/index.php/cienciayhumanismo/article/view/83/Descarga>
16. Villacreces B, Fernández M, Merchán H, Valero N. Conocimientos, actitudes y prácticas en estudiantes del área de la salud en una universidad ecuatoriana y su asociación al perfil serológico para Hepatitis B por inmunización. Dominio de las Ciencias [Internet]. 2019;5:792–817. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7343664>
17. Zapata R, Mezzano G, Soza A, Gómez F, Izquierdo G, Zamora F, et al. Orientación técnica: manejo y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B (VHB). Revista Gastroenterología Latinoamericana [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 14];32(2):49–77. Available from: <https://gastrolat.org/gastrolat2021002-02/>
18. Baldi G, Hernández S, Gómez R. Actualización de la fiebre del dengue. Revista Medica Sinergia [Internet]. 2020;5(1):10. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7399386>
19. Burgos B, Loaiza G, Solórzano M, Vásconez L. Fisiopatología del dengue. Recimundo [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Mar 14];3(3):622–42. Available from: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/614/905>
20. Romero C, Palma F, Campos J, Viteri L. La enfermedad por el virus del Ébola (EVE): Generalidades y la situación de la República Democrática del Congo. RECIAMUC [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 14];2(2):624–42. Available from: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/158>
21. Rebollo García L, Rincón Elvira EE, León Gómez VE, García Murciego MEGl. Las enfermedades emergentes y reemergentes del siglo XXI [Emerging and

- reemerging diseases of the 21st Century]. Sanum [Internet]. 2021;5(1):48–61. Available from: https://revistacientificasanum.com/pdf/sanum_v5_n1_a7.pdf
22. Ngamprasertchai T, Hanboonkunupakarn B, Piyaphanee W. Rickettsiosis in Southeast Asia: Summary for International Travellers during the COVID-19 Pandemic. Tropical Medicine and Infectious Disease 2022, Vol 7, Page 18 [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 14];7(2):18. Available from: <https://www.mdpi.com/2414-6366/7/2/18>
23. Alvarado D. Fiebre botonosa mediterránea, un problema de salud pública en América [Internet]. [Machala]: Universidad Técnica de Machala; 2019 [cited 2023 Mar 14]. Available from: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/13679/1/ALVARADO%20FLORES%20DIANA%20ESTEFANIA.pdf>
24. Goldaraz J, Casuriaga A, Pardo L, Giachetto G. Fiebre tifoidea: una etiología poco frecuente de síndrome febril prolongado en pediatría. Anales de la Facultad de Medicina [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 14];9(2). Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2301-12542022000201403&lng=es&nrm=iso&tlng=es
25. Salguero L, Fletcher E, Guerrero A, Chuy A, Morales E. Fiebre Tifoidea. Rev méd Col Méd Cir Guatem [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 14];161(1):94–7. Available from: <https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/417/700>
26. Ministerio de Salud Pública. Enfermedades transmitidas por agua y alimentos, fiebre tifoidea y paratifoidea [Internet]. Dirección nacional de vigilancia epidemiológica. 2022 [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2023/03/ETAS-SE-8.pdf>
27. Gobierno Vasco. Protocolo de vigilancia de fiebre tifoidea y paratifoidea (Salmonella Typhi y S. Paratyphi). 2019 [cited 2023 Mar 14]; Available from: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/vigilancia_protocolos/es_def/adjuntos/Fiebre-Tifoidea-Paratifoidea_cast_02-07-19.pdf
28. Correa L, Jiménez Y, Trevin M, Gámez D, Delgado A. Absceso hepático roto. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 14];26(4). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942022000400019&script=sci_arttext&tlng=en
29. Haro D. Absceso Hepático [Internet]. [Riobamba]: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2019 [cited 2023 Mar 14]. Available from: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/11986/1/94T00400.pdf>
30. Vasconcelos T, Pereira M, Oliveira S, Freitas F. A Review on Chikungunya Virus Epidemiology, Pathogenesis and Current Vaccine Development. Viruses [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 14];14(5):969. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/5/969>
31. Ministerio de Salud Pública. Enfermedades transmitidas por vectores [Internet]. Dirección nacional de vigilancia epidemiológica. 2023 [cited 2023 Mar 13].

- Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2023/03/Gaceta-Vectores-SE-8.pdf>
32. Valero N, Rodríguez D, Ávila M, Morán F, Toapanda C. Epidemiología de la fiebre chikungunya en el quinquenio 2015-2019 en la provincia de Manabí-Ecuador. *Pol Con*. 2020;5(6):606–16.
 33. Jagadesh A, Jayaram A, Babu N, Mudgal PP, Sudandiradas R, Sheik S, et al. Current Status of Chikungunya in India. *Front Microbiol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 14];12(6):1–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8274422/>
 34. Orante L. Respuesta al comentario sobre el artículo “Zika, ¿enfermedad febril?” *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 14];57(1):7–8. Available from: <https://www.redalyc.org/journal/4577/457759795006/html/>
 35. Organización Panamericana de la Salud. Zika [Internet]. OPS/OMS. [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/zika>
 36. Santos L. ¿Qué es el virus Zika? Síntomas y tratamientos [Internet]. CinfaSalud. 2016 [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://cinfasalud.cinfa.com/p/virus-zika/>
 37. Espinoza M. Aspectos clínicos de la infección por el virus zika Clinical manifestations of the Zika virus infection. *An Fac med* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 14];78(1):79–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13026>
 38. Organización Panamericana de la Salud. Perfil nacional de fiebre amarilla Ecuador [Internet]. OPS. 2022 [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078263>
 39. Sánchez R, Araujo L, Brossard E, Atair F, Ramos Y, Barba M. Prevalencia de toxoplasmosis en estudiantes de la Universidad Nacional de Chimborazo en Ecuador. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 14];37(2). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03002018000200013&script=sci_arttext&tlng=pt
 40. Rivera E. Epidemiología clínica y desarrollo de nuevos sistemas de diagnóstico de la toxoplasmosis. [Internet]. Universidad Nacional de San Martín. Universidad Nacional de San Martín; 2021 [cited 2023 Mar 14]. Available from: <http://ri.unsam.edu.ar/handle/123456789/1953>
 41. Espinoza J, López E, Dabanch J, Cruz R. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Toxoplasma gondii*. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 14];39(2):132–7. Available from: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v39n2/0716-1018-rci-39-02-0132.pdf>
 42. Gómez A, Quaranta A, Pirola M. Toxoplasmosis: sus formas clínicas. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina* [Internet]. 2007 [cited 2023 Mar 14];165. Available from: https://med.unne.edu.ar/revistas/revista165/4_165.pdf
 43. Gascón J, Corachán M. Fiebre en el viajero intercontinental. *Medicina Integral* [Internet]. 2001 [cited 2023 Mar 14];37(8):354–6. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-fiebre-el-viajero-intercontinental-12003815>

44. Jiménez F, Gil M, García E. Fiebre en el viajero retornado del trópico. Med Clin (Barc) [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 14];153(5):205. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094574/>
45. Sánchez A, Aparicio K, Miranda C, Castillo C, Arellano N. COVID-19: epidemiología, virología y transmisibilidad. Revista Eugenio Espejo [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 14];15(3):90–104. Available from: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2661-67422021000300090&lng=es&nrm=iso&tlng=es
46. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. Cuadro Clínico del DEL COVID-19. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 14];32(1):20–9. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cuadro-clinico-del-covid-19-S0716864020300912>
47. Martínez C, Ramos P, Vidaltamayo R. Coronavirus, diagnóstico y estrategias epidemiológicas contra COVID-19 en México. Educación química [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 14];31(2):12–9. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2020000200012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
48. González A, Cuenca E, Fernandez A, Escudero P, Rodríguez J, Peñasco Y. Oxigenoterapia de alto flujo en el tratamiento de la neumonía por síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus tipo 2. Med Intensiva [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 14];46(2):105. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7816877/>
49. Bhaskaran D, Chadha S, Sarin S, Sen R, Arafah S, Dittrich S. Diagnostic tools used in the evaluation of acute febrile illness in South India: A scoping review. BMC Infect Dis [Internet]. 2019 [cited 2023 Mar 14];19(1):1–14. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4589-8>
50. Puc J. Conocimientos y prácticas de mujeres de Teabo relacionados con picaduras de garrapatas y enfermedades asociadas [Internet]. [Yucatán]: Centro de investigación y de estudios avanzados del Instituto Politécnico Nacional ; 2022 [cited 2023 Mar 14]. Available from: <https://www.mda.cinvestav.mx/FTP/EcologiaHumana/maestria/tesis/19TesisPucJ22.pdf>

CAPÍTULO IX

SOPORTE NUTRICIONAL EN SEPSIS

Urgilés J., Bustos D., Chacha J., Romero L.
DOI: 10.55204/pmea.35.c83

Juan Sebastián Urgilés Beltrán ¹[0000-0003-1094-3398] 
juan.urgiles@ucacue.edu.ec

Daniel Enrique Bustos Avendaño ¹[0000-0001-9072-1909] 
daniel.bustos@est.ucacue.edu.ec

Juan Josué Chacha Verdugo ¹[0000-0002-3104-7464] 
juan.chahca@est.ucacue.edu.ec

Luis Fernando Romero Ávila ¹[0000-0001-5493-5045] 
luis.romero@est.ucacue.edu.ec

Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), Unidad Académica de Salud y Bienestar, Av. de las Américas y Humboldt 010107, Cuenca, Ecuador

Resumen: En este estudio se aborda la complejidad de la sepsis y el shock séptico, enfermedades que pueden llevar a complicaciones con alta tasa de mortalidad y que aún no tienen una definición clara y comprensible. Se realizó una búsqueda exhaustiva de documentos científicos en diversas bases médicas, como Pubmed, Taylor and Francis, Scielo, Elsevier, Medline y Scopus, y se utilizaron criterios específicos para seleccionar los estudios relevantes. El soporte nutricional se ha convertido en un aspecto fundamental en el manejo de estas complicaciones, ya que puede mejorar la respuesta frente a la infección, la sepsis y la disfunción metabólica. Se destaca la importancia de la nutrición enteral temprana en estos pacientes, ya que contribuye a la disminución de complicaciones infecciosas, tiempo de ventilación mecánica y tiempo de internación en UCI.

Abstract: This study addresses the complexity of sepsis and septic shock, diseases that can lead to complications with a high mortality rate and still do not have a clear and understandable definition. A comprehensive search of scientific documents was carried out in various medical databases such as Pubmed, Taylor and Francis, Scielo, Elsevier, Medline, and Scopus, and specific criteria were used to select relevant studies. Nutritional support has become a fundamental aspect in the management of these complications as it can improve the response to infection, sepsis, and metabolic dysfunction. The importance of early enteral nutrition in these patients is highlighted, as it contributes to a decrease in infectious complications, mechanical ventilation time, and ICU hospitalization time.

INTRODUCCIÓN

La sepsis y el shock séptico son complicaciones que no cuentan con una definición clara y comprensible debido a que involucran procesos fisiopatológicos complejos y cuyo pronóstico depende de múltiples factores. A pesar de los avances en cuanto a su diagnóstico, monitorización y tratamiento, la tasa de mortalidad sigue siendo elevada. En este sentido, el soporte nutricional se ha convertido en un aspecto fundamental en el manejo de estas complicaciones. Por lo tanto, en este texto se profundizará en este tema, ya que representa todo un reto en el abordaje de estas condiciones ^(1,2).

La sepsis se define como un síndrome que surge en respuesta a diversas complicaciones o anormalidades bioquímicas, fisiológicas y patológicas dentro del organismo, causadas por una infección que se acompaña de inflamación regional e inestabilidad hemodinámica. Esto puede llevar a alteraciones metabólicas, endocrinas e inmunitarias, y puede causar un fallo multiorgánico que puede resultar mortal. Todos estos signos y síntomas se engloban y se relacionan con el SIRS, o Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica ^(1,2).

El shock séptico se caracteriza por una hipotensión persistente o un nivel elevado de lactato sérico a pesar de la administración de una sobrecarga de líquidos al inicio de la complicación. Como consecuencia de la sepsis, se producen disfunciones multiorgánicas que se manifiestan como alteraciones fisiológicas progresivas en los órganos individuales, que pueden variar desde leves hasta graves o irreversibles, y que afectan a la mayoría de los sistemas corporales. Los sistemas cardiovascular y respiratorio son particularmente propensos a ser afectados, y la insuficiencia pulmonar suele manifestarse como un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) ^(3,4).

Fisiopatológicamente, la sepsis se considera como un síndrome que evoluciona de un estado inicial caracterizado por una inflamación sistémica e hipermetabólica, a un estado de inmunosupresión prolongada acompañado de agotamiento y presencia de apoptosis de los linfocitos. Además, hay una disminución de la capacidad de los monocitos y macrófagos para desarrollar citocinas proinflamatorias, lo que puede resultar en la aparición de infecciones secundarias. La magnitud de la inflamación y la inmunosupresión varía según el individuo y está determinada tanto por el huésped como por el patógeno (carga, tipo y virulencia), así como por factores relacionados con el tratamiento ^(3,4).

Un gran número de pacientes que sobreviven al shock séptico inicial deben pasar por una larga y compleja estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), durante la cual pueden presentar un estado de catabolismo proteico con pérdida de masa muscular, insuficiencia orgánica persistente, debilidad neuromuscular, caquexia, dificultades para la cicatrización, infecciones recurrentes y deterioro cognitivo. Este conjunto de síntomas se ha denominado "síndrome de inflamación-inmunosupresión y catabolismo persistentes" (PICS). Lamentablemente, muchos pacientes que presentan PICS no logran recuperarse completamente y tienen una probabilidad de supervivencia relativamente baja ^(4,5).

El soporte nutricional se considera una de las medidas de manejo más importantes en diversas enfermedades, incluyendo la sepsis. En pacientes sépticos, el soporte nutricional busca satisfacer las necesidades nutricionales específicas del paciente. Además, actúa de manera directa en el sistema inmunológico para mejorar la respuesta frente a la infección, la sepsis y la disfunción metabólica ^(4,5).

Los principales objetivos a considerar al brindar soporte nutricional en pacientes sépticos son: prevenir la desnutrición del paciente, suministrar las cantidades necesarias de nutrientes para resistir las complicaciones metabólicas que se producen en la sepsis, prevenir la aparición de complicaciones secundarias, como el fallo multiorgánico y la sobreinfección, reducir la duración de la estadía hospitalaria del paciente y complementar el manejo de la antibioticoterapia y la ventilación mecánica ^(4,5).

Epidemiología

En 2016, se publicó un estudio en Cuba que indicaba que la mortalidad por sepsis alcanzaba el 31%, cifra que aumentaba al 70% en casos de sepsis grave, donde ya existe daño orgánico. Estas cifras varían según la región donde se realiza el estudio. En Estados Unidos, cada año cerca de 750,000 pacientes presentan sepsis, de los cuales más de una cuarta parte fallece. Es importante destacar que la nutrición juega un papel crucial en el tratamiento de los pacientes con sepsis, ya que la malnutrición se ha relacionado con un aumento en la mortalidad, según varios informes ^(2,6).

La nutrición adecuada es esencial para la recuperación del paciente y para evitar complicaciones graves. En pacientes con sepsis, el daño celular puede inducir alteraciones metabólicas que aumentan el catabolismo, lo que provoca una disminución de la masa corporal y, en última instancia, aumenta el riesgo de complicaciones y

mortalidad. Por lo tanto, garantizar una alimentación correcta es clave para el éxito del tratamiento de la sepsis y la recuperación del paciente ^(2,6).

En México un estudio describió la prevalencia de desnutrición en paciente con sepsis indicando que era de un 51%, teniendo en cuenta diferentes focos que produjeron el origen de la infección. Mientras que en comparación a un estudio realizado en España la prevalencia en pacientes que tienen desnutrición y desarrollan sepsis fue del 69%, teniendo en cuenta una mortalidad del 10% en alrededor de 30 días ^(2,7).

Una investigación que duro casi un año en Cuba fue realizada en base a 32 personas que desarrollaron sepsis grave y que tuvieron que ser ingresados a unidad de cuidados intermedios en los cuales se les aplicaba nutrición artificial, se les valoro (circunferencia media braquial, el pliegue cutáneo, la albúmina, y conteo total de linfocitos inmunológicos), con la finalidad de clasificar su estado nutricional ^(6,7).

Los resultados obtenidos en este estudio en Cuba se mencionan que, para obtener el diagnostico de desnutrición, se evaluaron dos o más exámenes y se consideró que un paciente tenía desnutrición si los resultados de dichos exámenes estaban alterados. En contraste, los pacientes que presentaron menos de dos criterios fueron clasificados como personas sin desnutrición. La valoración nutricional se realizó durante la primera semana del ingreso de los pacientes, con el objetivo de establecer una relación entre la sepsis grave, la desnutrición y la importancia de la nutrición para una favorable evolución del paciente ^(6,8).

De la misma manera este mismo estudio se mostró que el 52% de los pacientes que recibieron nutrición artificial presentaban desnutrición severa. Además, se observó que la mayoría de los pacientes con sepsis grave también presentaban desnutrición severa, mientras que aquellos con desnutrición leve tenían una forma más leve de sepsis. Por lo tanto, se concluyó que existe una relación entre el estado nutricional y la gravedad de la sepsis ^(6,8).

MATERIALES Y MÉTODOS

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica descriptiva transversal retrospectiva para analizar la relación y la importancia del soporte nutricional en pacientes con sepsis y shock séptico. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de documentos científicos relacionados con el tema en diversas bases médicas como Pubmed, Taylor and Francis, Scielo, Elsevier, Medline y Scopus. Se utilizaron criterios específicos para seleccionar los estudios relevantes y se

recopilaron referencias bibliográficas de los artículos encontrados para identificar otros estudios potencialmente importantes para la revisión. Cabe destacar que se trató de un diseño no experimental.

Para facilitar la búsqueda, se utilizaron palabras clave como "nutrición", "sepsis", "shock séptico", "nutrition" y "septic shock". La búsqueda se realizó en inglés y español y se recolectaron alrededor de 25 artículos. De estos, se seleccionaron 15 basados en criterios como el año de publicación, idioma y confiabilidad de la información proporcionada por los autores. De los 15 artículos seleccionados, se excluyeron dos debido a la poca confiabilidad de la información, cinco por antigüedad y tres porque la información completa era de uso restringido.

RESULTADOS

A partir de la información recopilada, es importante destacar ciertos aspectos fundamentales para el correcto soporte nutricional en pacientes con sepsis o shock séptico. Uno de ellos es la vía de administración. Varios estudios multicéntricos han mostrado que la nutrición enteral, establecida tempranamente, aunque no reduce de forma considerable el índice de mortalidad, genera una serie de beneficios para alcanzar objetivos secundarios en el manejo de estos pacientes. Entre ellos, se contribuye a una disminución importante de las diversas complicaciones infecciosas, reducción del tiempo de ventilación mecánica y del tiempo de internación en UCI ^(9,10).

Otro punto importante es la evaluación de los sustratos que se pueden administrar a pacientes en shock séptico. Un estudio observacional realizado en unidades de cuidados intensivos en Alemania con 415 pacientes demostró que la administración de fórmulas inmunomoduladoras, también conocidas como DIM, por vía enteral, resultó en una reducción significativa tanto de la mortalidad como del tiempo de permanencia en UCI. Estos beneficios se obtuvieron siempre y cuando las DIM también contuvieran ácidos (omega 3) ⁽¹⁰⁾.

En otro estudio multicéntrico llevado a cabo en el Reino Unido, se evaluó el efecto de una dieta enriquecida con antioxidantes, arginina y ácidos grasos omega 3 en pacientes con sepsis grave o shock séptico que se encontraban en ventilación mecánica. Los resultados indicaron una reducción significativa en la tasa de mortalidad de aproximadamente un 19.4% y una disminución del 30% en la aparición de nuevos fallos multiorgánicos ^(10,11).

Dentro del mismo contexto, es importante mencionar que la glutamina ha sido un sustrato considerado esencial para la nutrición de pacientes con sepsis, sin embargo, en años recientes ha sido objeto de controversia a raíz del estudio REDOX. Cabe destacar que este estudio, en el que solo el 30% de los pacientes eran sépticos, encontró que la administración de dosis relativamente altas de glutamina aumentó la mortalidad y el riesgo de fallo multiorgánico en los pacientes. Por lo tanto, es fundamental tener en cuenta esta información al recomendar sustratos para la nutrición en pacientes con sepsis ^(9,11).

Otro estudio denominado MetaPlus, llevado a cabo de forma internacional, comparó los efectos de una dieta hiperproteica con otra dieta que además contenía glutamina. Este estudio se realizó en un total de 301 pacientes en estado crítico, de los cuales únicamente 66 se encontraban en sepsis. Los resultados mostraron que, a pesar de la inclusión de glutamina, la incidencia de infecciones no mejoró y, además, la mortalidad se incrementó en un lapso de 6 meses. Por lo tanto, estos resultados podrían interpretarse como perjudiciales para el paciente ^(3,13).

DISCUSIÓN

La sepsis es una condición clínica que se caracteriza por complicaciones metabólicas y aumenta el riesgo de mortalidad debido a una posible falla multiorgánica. Por esta razón, es esencial que el médico implemente tratamientos intensivos y agresivos para preservar la vida del paciente. Actualmente, es fundamental proporcionar un adecuado soporte nutricional, ya que diversos estudios han demostrado una relación entre la nutrición adecuada y la mejora del estado del paciente en casos de shock séptico o sepsis ⁽¹⁾.

Según el estudio realizado por Andrés Martínuzzi, el soporte nutricional debe ser considerado como parte del tratamiento para pacientes sépticos. El autor señala que el soporte metabólico y nutricional puede mejorar de manera proactiva la respuesta del sistema inmunológico contra la infección y la agresión metabólica que el paciente experimenta como consecuencia de la enfermedad ⁽²⁾.

En opinión de Martinuzzi, la nutrición enteral puede preservar la integridad de la mucosa intestinal y prevenir la translocación bacteriana, considerada como un desencadenante de la disfunción orgánica en pacientes sépticos. Sin embargo, es importante destacar que existe un riesgo de isquemia en pacientes hemodinámicamente inestables. Aunque la nutrición enteral temprana no ha demostrado un efecto

significativo sobre la mortalidad, su práctica puede tener beneficios como la reducción de complicaciones infecciosas, la disminución de la duración de la ventilación mecánica y la estancia en la UCI ⁽²⁾.

De acuerdo con los hallazgos de Ortiz Leyba y sus colegas en un metaanálisis que incluyó 10 estudios realizados desde 1983 hasta 2014 y que evaluó a un total de 2880 pacientes críticos, se encontró que el uso de nutrición enteral en lugar de nutrición parenteral no tuvo efecto en la mortalidad, pero sí redujo la estancia del paciente en la unidad de cuidados intensivos y las complicaciones infecciosas ⁽⁴⁾.

Este estudio sugiere que, en pacientes sépticos en fase aguda, la ingesta calórica no debe superar las 20 kcal por kilogramo al día. Además, no se recomienda la suplementación con selenio en pacientes sépticos. Uno de los hallazgos más relevantes fue que la administración temprana de nutrición enteral es segura en pacientes con shock séptico, siempre y cuando se realice una monitorización adecuada ⁽⁴⁾.

En el estudio realizado por Raquel Rodríguez Campos Machado y sus colaboradores, se encontró que de los 53 pacientes a los que se les inició una terapia nutricional enteral temprana, aquellos pacientes sépticos que consumieron menos del 80% de las calorías recomendadas tuvieron una tasa de mortalidad más alta en comparación con los pacientes que consumieron el 80% o más de las calorías recomendadas. Este resultado fue considerado como un factor determinante en el pronóstico clínico de los pacientes sépticos en el estudio ⁽¹⁰⁾.

Se ha determinado que la terapia nutricional enteral temprana es altamente recomendada, ya que se ha demostrado que reduce la incidencia de complicaciones infecciosas, la duración de la ventilación mecánica y la estancia en UCI. Los resultados son similares a los del estudio realizado por Martinuzzi. Sin embargo, se concluyó que en los pacientes que no sobrevivieron, se debe tener en cuenta el impacto del reflujo, que a menudo es la causa de interrupción de la terapia nutricional enteral. Además, la gravedad de la enfermedad de dichos pacientes también debe ser considerada ⁽¹⁰⁾.

En estudios realizados por Jun Kwon, se analizaron 834 pacientes diagnosticados con sepsis en una UCI, de los cuales 467 presentaban shock séptico. Se encontró que los pacientes con shock séptico tenían puntajes más altos en las escalas SOFA y APACHE II en comparación con los pacientes sin shock séptico. Además, se determinó que una ingesta de proteína de 0.1 g por kilogramo por día durante la primera

semana de sepsis se asoció con una disminución del 6% en la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes en el estudio ⁽³⁾.

Tanto en los estudios realizados por Jun Kwon como en los de Kott, se especificó que la nutrición enteral complementada con nutrición parenteral era mucho mejor que solo la nutrición enteral, logrando mejores resultados. Expertos coinciden en que la vía de administración de nutrición es importante, aunque no existen estudios que lo demuestren. En estos estudios se demostró que los pacientes críticos con sepsis tienen una tasa de mortalidad menor si se les proporciona un soporte nutricional adecuado durante la primera semana de la enfermedad ^(3,13).

En el estudio realizado por Hiroshi, se menciona que las guías de práctica clínica japonesa en el manejo de sepsis y shock séptico indican que aproximadamente 50 millones de personas mueren por sepsis cada año en todo el mundo. Además, se destaca que la sepsis es una enfermedad que puede afectar a cualquier grupo de edad y no tiene distinción social. En estas guías se recomienda administrar nutrición enteral en pacientes sépticos, pero no en aquellos con shock séptico, y se desaconseja su administración en pacientes hemodinámicamente inestables ⁽¹⁴⁾.

Se sugiere iniciar la nutrición enteral en un periodo temprano durante la fase aguda de la enfermedad, preferiblemente dentro de las primeras 24 a 48 horas después de iniciar el tratamiento. Los estudios sugieren que la nutrición enteral debe combinarse con nutrición parenteral si los pacientes no están recibiendo una cantidad suficiente de nutrientes por vía enteral. Las guías recomiendan la administración de vitamina C en pacientes sépticos, pero no de vitamina D. El objetivo de energía para los pacientes debe ser de 25 a 30 kcal por kilogramo por día, incluyendo proteína ⁽¹⁴⁾.

Según las guías internacionales para el manejo de sepsis séptico asociadas a la disfunción orgánica en niños desarrolladas por Scott y colaboradores, se determinó que, en un estudio realizado con 109 niños, 57 de ellos fueron administrados con nutrición enteral (NE) temprana y 52 con NE tardía. La NE no tuvo un efecto significativo sobre la duración de los días en UCI, pero sí demostró una disminución en la mortalidad en el grupo que recibió NE temprana. Además, se observó una mejora en los pacientes con necesidad de ventilación mecánica. La NE no está contraindicada en pacientes pediátricos con shock séptico, siempre y cuando estos pacientes estén hemodinámicamente estables ⁽¹⁵⁾.

Cómo podemos ver, todos los estudios realizados y guías de manejo de sepsis, como la ESPEN, coinciden en que una adecuada nutrición enteral con nutrición parenteral complementaria es beneficiosa para pacientes con shock séptico y sepsis, ya sea en adultos, adultos mayores o pacientes pediátricos. Esto demuestra la importancia de la nutrición para evitar complicaciones en estos pacientes, ya que se ha demostrado una disminución en la mortalidad, en los días de estancia en UCI y en la necesidad de ventilación mecánica ⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIONES

Existen varios aspectos fundamentales relacionados con el soporte nutricional en pacientes con sepsis o shock séptico. Uno de los factores clave es la ruta de administración. Varios estudios multicéntricos han demostrado que la nutrición enteral temprana, aunque no reduce significativamente las tasas de mortalidad, contribuye a disminuir las complicaciones infecciosas, el tiempo de ventilación y la duración de la estadía en la UCI. También se ha demostrado que el uso de fórmulas inmunomoduladoras que contienen ácidos omega-3 y dietas enriquecidas con antioxidantes, arginina y ácidos grasos omega-3 son beneficiosos para reducir las tasas de mortalidad y la aparición de fallos multiorgánicos.

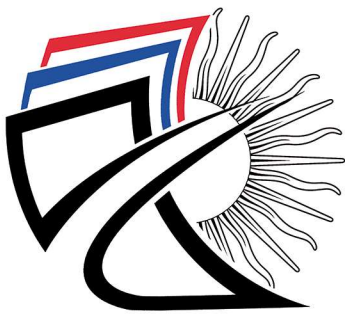
Se discute además la controversia en torno al uso de glutamina como sustrato esencial para pacientes con sepsis. El estudio REDOX encontró que la administración de altas dosis de glutamina aumentó la mortalidad y el riesgo de fallo multiorgánico, lo que causó controversia en el campo.

El soporte nutricional adecuado es esencial en el manejo de pacientes con sepsis. Si bien la nutrición enteral tiene varios beneficios, como la reducción de complicaciones, es esencial evaluar los sustratos administrados, como las fórmulas inmunomoduladoras y las dietas enriquecidas. La controversia en torno a la glutamina destaca la importancia de una consideración cuidadosa al recomendar sustratos para pacientes con sepsis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Waele E De, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in Sepsis : A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients* [Internet]. 2020;12:1–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071318/pdf/nutrients-12-00395.pdf>
2. Martinuzzi a. apoyo nutricional en la sepsis. *Rev Cuba Aliment y Nutr* [Internet]. 2016;26(Cmic). Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubalnut/can-2016/can162j.pdf>
3. Cha J, Kim H, Kim E, Lee E, Lee J, Song I. Effect of Early Nutritional Support on Clinical Outcomes of Critically Ill Patients with Sepsis and Septic Shock : A Single-Center Retrospective Study. *Nutrients* [Internet]. 2022;14:1–17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9182793/pdf/nutrients-14-02318.pdf>
4. Leyba CO, Sánchez FV, Reyes JCY. Recomendaciones para el tratamiento nutrometabólico especializado del paciente crítico : sepsis y shock séptico . Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición nola de Medicina Intensiva , Crítica de la Sociedad Espa ~ y Unidades Coronarias (SEMICYUC) *Rec. Med Intensiva* [Internet]. 2020;44:1–5. Available from: <https://www.medintensiva.org/es-pdf-S0210569120300620>
5. Carrasco OV. Sepsis y shock séptico. *Cuadernos* [Internet]. 2019;1(1562–6776):61–71. Available from: http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v60nEspecial/v60nEspecial_a10.pdf
6. Leyba CO, Martínez JL, Blesa AL. Nutrición artificial en la sepsis. *Nutr Hosp* [Internet]. 2005;20:51–3. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v20s2/15Sepsis.pdf>
7. Doctoral T, Acad C. Impacto Del Estado Nutricional [Internet]. Universidad Miguel Hernández; 2017. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=123115>
8. Wischmeyer P. nutrition therapy in sepsis. *Crit Care Clin* [Internet]. 2019;34(1):107–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6447319/pdf/nihms900274.pdf>
9. Páez Candelaria Y, Bacardí Zapata P, Romero García L, Jones Romero O, Legro Bisset G. Sepsis y nutrición artificial en pacientes graves desnutridos. *Panorama Cuba y Salud* [Internet]. 2016 [citado el 21 de marzo de 2023];11(2):6–13. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=477355398002>
10. Campos Machado RR, Caruso L, Lima P de A, Teixeira Damasceno NR, Soriano FG. La terapia nutricional en la sepsis: caracterización e implicaciones para el pronóstico clínico. *Nutrición Hosp* [Internet]. el 28 de agosto de 2015 [citado el 21 de marzo de 2023];32(3):1281–8. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112015000900044&lng=es&nrm=iso&tlng=en
11. Patel JJ, Shukla A, Heyland DK. Enteral nutrition in septic shock: A pathophysiologic conundrum. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2021;45(S2):S74-8.

12. Kott M, Hartl WH, Elke G. Enteral vs. parenteral nutrition in septic shock: are they equivalent? *Curr Opin Crit Care*. agosto de 2019;25(4):340-8.
13. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Atagi K, Inoue S, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *Acute Med Surg*. 26 de agosto de 2021;8(1):e659.
14. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020;46(Suppl 1):10-67.
15. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*. febrero de 2019;38(1):48-79.



**PUERTO MADERO
EDITORIAL**

ISBN 978-987-82912-6-0



9 789878 291260