

# Enfermedades infecciosas en pediatría: cambios y avances en los últimos 50 años

---

F. de Juan Martín

Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2020; 50: 34-38]

## RESUMEN

Las enfermedades infecciosas son una carga importante para la salud pública. Muchos cambios y avances han ocurrido en el campo de las enfermedades infecciosas pediátricas durante los últimos 50 años. Se describen algunos de los aspectos más destacados de estos cambios. Reducción en la incidencia de algunas enfermedades infecciosas. Aparición de nuevas enfermedades infecciosas (emergentes) y el rápido aumento de la incidencia de otras ya conocidas (re-emergentes) que a veces ocasionan un impacto global. Aumento de la resistencia a los antimicrobianos que amenaza la seguridad sanitaria mundial y que ha provocado un aumento en la utilización de las nanomedicinas. Uso y abuso de pautas terapéuticas antibióticas empíricas. Escasez en la comercialización de nuevas familias de antibióticos. Infecciones en niños inmunocomprometidos por un mejor diagnóstico de inmunodeficiencias primarias y adquiridas. Inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, palvizumab en la profilaxis del virus sincitial respiratorio. Uso de nuevas pruebas de diagnóstico molecular.

## PALABRAS CLAVE

Infecciones emergentes y re-emergentes, resistencia microbiana, terapeutica antimicrobiana, empiricismo, nanomedicinas, diagnóstico molecular.

## *Paediatric Infectious Diseases: Changes And Advances During The Past 50 Years*

### ABSTRACT

*Infectious diseases are a significant burden on public health. Many changes and advances have occurred on the field of paediatric infectious diseases during the past 50 years. Some of the highlights are described: reduction in the global burden of the some infectious disease. Continued emergence of new infectious disease (emerging) and rapid increase in incidence of old ones (re-emerging) of global impact. Emergence of antimicrobial resistance, threatens global health security and the past decade has witnesset substancial upsurge in the utilization of nanomedicines. Use and abuse of empirical antibiotic therapeutic guidelines. Shortage in the marketing of new antibiotic families. Infections in the immunocompromised children because better diagnosis of congenital and acquired immunodeficiencies. Immunotherapy with monoclonal antibodies, palvizumab in respiratory syncytial virus prophylaxis. Use of new molecular diagnostic tests.*

### KEYWORDS

*Emerging and re-emerging infections, microbial resistance, antimicrobial therapy, empiricism, nanomedicines, molecular diagnostic.*

---

Correspondencia: Fernando de Juan Martín  
San Vicente Mártir 2, 5.º B. 50008 Zaragoza  
Teléfono 636 904 821  
med005937@saludalia.com  
Recibido: enero de 2020. Aceptado: enero de 2020.

---

Las enfermedades infecciosas (EIs) suponen una causa importante de morbilidad y mortalidad en la especie humana, superados solo por las enfermedades cardiovasculares. En países subdesarrollados son las principales responsables de muertes, especialmente en niños. Alrededor del 25% de los 60 millones fallecimientos que ocurren en el mundo son debidas a las EIs y son la causa de más del 50% de la mortalidad global de la infancia entre 1 mes y 5 años. Existen muchos ejemplos del impacto de las enfermedades infecciosas en la historia de la humanidad: las epidemias de viruela en el siglo XVIII que ocasionaron 300-500 millones de muertes; el sarampión que ha diezmado poblaciones nativas de América y que actualmente sigue apareciendo en forma de brotes epidémicos; las diarreas especialmente por rotavirus que producen más de 760.000 muertes en niños cada año; y las epidemias de gripe como la ocurrida en 1918-1919 que ocasionó más de 40 millones de defunciones en todo el mundo<sup>(1)</sup>.

En los últimos 50 años ha habido una disminución sustancial en la incidencia de las EIs, debido a las mejoras en las medidas higiénicas, a los antibióticos y especialmente a las vacunas. El ejemplo más evidente ha sido la desaparición de la viruela que se declaró el último caso en octubre de 1977. Se ha asistido también a una significativa reducción del resto de las enfermedades prevenibles con vacunas, pero siguen circulando microorganismos de estas enfermedades, como el virus del sarampión que origina brotes epidémicos localizados en varias partes del mundo y causó 114.900 muertes en el año 2014<sup>(2)</sup>.

En las últimas décadas se ha asistido a un cambio sustancial en las EIs que ha repercutido en su manejo, especialmente diagnóstico y terapéutico. Este cambio ha sido debido a la concurrencia simultánea de diferentes factores<sup>(3, 4)</sup>.

## APARICIÓN DE NUEVAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS (EMERGENTES) Y REAPARICIÓN DE OTRAS ANTIGUAS (RE-EMERGENTES)

Han surgido EIs debidas a microorganismos hasta entonces desconocidos y que plantean inicialmente dificultades diagnósticas y terapéuticas. En los últimos 30 años han aparecido al menos 30 nuevos agentes infecciosos que afectan a la especie humana, la mayoría son zoonosis. Re-emergen también EIs que después de un aparente control o erradicación se presentan de manera más patógena e incrementan rápidamente su incidencia y alcance geográfico. Ejemplo de enfermedad emergente puede considerarse la infección por VIH y como enfermedad re-emergentes la tuberculosis<sup>(5, 6)</sup>.

La aparición de estas infecciones es debida a complejas interacciones entre el microorganismo, el huésped y el ambiente. Por parte del microorganismo, los cambios o mutación en el genoma le confieren propiedades que le permiten adaptarse a nuevos huéspedes, especialmente inmunodeprimidos. Modificaciones en el ambiente como expansión de explotaciones agropecuarias; deforestación y desastres naturales; factores socioeconómicos como aumento en la densidad de población, disminución del nivel de vida y de las infraestructuras, viajes e inestabilidad social, asistencia a guarderías, etc. Todos estos factores producen cambios en los nichos ecológicos microbianos y conducen a una adaptación microbiana al huésped<sup>(7)</sup>.

Las EIs emergentes y re-emergentes más frecuentes en pediatría y en nuestro medio se detallan en la tabla I.

Tabla 1. Enfermedades infecciosas emergentes y re-emergentes en pediatría más frecuentes en nuestro medio.

EMERGENTES			RE-EMERGENTES		
Año	Microorganismo	Enfermedad	Año	Microorganismo	Enfermedad
1973	Rotavirus	Diarrea	1980	<i>Bordetella pertussis</i>	Recién nacidos y lactantes
1975	Parvovirus B19	Megalocitopenia	1990s	<i>Rickettsia conorii</i>	Fiebre botonosa
1976	<i>Cryptosporidium spp</i>	Diarrea	1990	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria. Europa
1977	<i>Campylobacter jejuni</i>	Diarrea	1991	Mycobacterias ambientales	Linfadenitis cervical
1981	Toxina stafilocócica	SSSS	1993	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MDR	Tuberculosis multirresistentes
1982	<i>E. coli</i> O157H7	Colitis hemorrágica	2001	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Fascitis necrotizante
1982	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Enfermedad de Lyme	2005	Virus del sarampión	Brotes en países desarrollados
1983	VIH	SIDA			
1986	<i>Helicobacter pylori</i>	Úlcera gástrica			
1988	Virus herpes tipo 6	Exantema súbito			
1989	Virus hepatitis C	Hepatitis crónica			
1992	<i>Bordetella henselae</i>	Enfermedad arañazo de gato			

## EPIDEMIAS GLOBALES DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Las Els emergentes y re-emergentes son potencialmente epidémicas y pueden originar un importante problema de salud pública, debido al fenómeno de globalización.

La OMS desde diciembre de 2015 elabora periódicamente una lista denominada Blueprint, donde incluye aquellas Els consideradas de máxima prioridad, que representan un riesgo para la salud pública por su potencial epidémico y contra las que no existen medidas suficientes preventivas y curativas. En la lista Blueprint de 2018 se destacan aquellas enfermedades infecciosas emergentes que tienen mayor riesgo de producir epidemias o pandemias debido a la globalización: 1) Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo; 2) Enfermedad del virus del Ébola y enfermedad del virus de Marburg; 3) Coronavirus del Síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS Co-V) y del Síndrome respiratorio agudo severo (SARS); 4) Fiebre de Lassa; 5) Nipah y enfermedades henipavirales; 6) Fiebre del valle del Rift y 7) Zika. Agrega la Enfermedad X «nueva enfermedad» refiriéndose a cualquier enfermedad que pueda aparecer subitamente, producir una epidemia internacional grave y necesitar una actuación urgente para evitar una epidemia<sup>(8)</sup>.

Durante las últimas décadas las Els emergentes y re-emergentes que han supuesto una amenaza para la seguridad sanitaria mundial, que deben ser combatidas con medidas coordinadas específicas para cada enfermedad, incluidas las de la lista Blueprint, se exponen en la tabla II<sup>(9)</sup>.

## RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

La aparición de manera generalizada de resistencia a los antibióticos probablemente ha sido el principal factor responsable de la dificultad encontrada en la lucha contra las Els en los últimos años. Los antibióticos no tienen actualmente la misma eficacia que cuando fueron introducidos, a diferencia lo que ocurre con otras especialidades en las que los fármacos siguen mostrando la misma eficacia. Hasta mediados de 1980s, la disponibilidad de antibióticos era suficiente para luchar contra las resistencias que iban surgiendo, sin embargo a partir de esa década la producción de nuevos antibióticos era insuficiente para combatir la gran variedad de microorganismos resistentes<sup>(10)</sup>.

Actualmente la mortalidad por Els causadas por estos patógenos alcanzan las 700.000 muertes por año en todo el mundo y se espera que si no existe un cambio drástico lleguen a los 10 millones anuales en 2050<sup>(11)</sup>.

**Tabla 2.** Enfermedades infecciosas que amenazan la seguridad sanitaria mundial (tomada de cita 9. Modificada).

<p><b>Infecciones virales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Síndrome respiratorio del medio oriente*</li> <li>–Síndrome respiratorio agudo severo*</li> <li>–Gripe pandémica</li> <li>–Ebola*</li> <li>–Marburg*</li> <li>–Fiebre Lassa*</li> <li>–Fiebres hemorrágicas virales (fiebre hemorrágica de Crimea-Congo)*</li> <li>–Fiebre del valle del Rift*</li> <li>–Fiebre del Nilo</li> <li>–Dengue</li> <li>–Polio (Virus polio tipo salvaje)</li> <li>–Zika*</li> <li>–Nipah y enfermedades por henipavirus*</li> <li>–Chikungunya</li> <li>–Sarampión</li> <li>–Fiebre amarilla</li> <li>–Hepatitis viral</li> </ul> <p><b>Infecciones bacterianas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Tuberculosis</li> <li>–Enfermedad invasiva meningocócica</li> <li>–Enfermedad invasiva neumocócica</li> <li>–Resistencia a drogas de infecciones bacterianas, víricas y protozoarias</li> <li>–Cólera</li> <li>–Tifoidea</li> <li>–Difteria</li> <li>–Tos ferina</li> </ul> <p><b>Otras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>–Malaria resistente a drogas</li> <li>–VIH/SIDA resistente a antiretrovirales</li> <li>–Enfermedad X. Representa cualquier enfermedad que pueda aparecer subitamente y producir una epidemia internacional grave*</li> </ul> <p><small>*OMS. Enfermedades incluidas en la lista Blueprint de 2018</small></p>
--

La exposición a agentes químicos y antimicrobianos origina en ocasiones una alteración genética responsable de que surjan patógenos resistentes que pueden ocasionar fracasos del tratamiento<sup>(12)</sup>. Ejemplos típicos son el VIH y el bacilo tuberculoso que necesitan la asociación de varias drogas.

En la infección por el VIH la resistencia surge por la presión de los fármacos, junto con una tasa alta de variación genómica durante la replicación viral, que produce

un importante obstáculo para el éxito del tratamiento. Es necesario emplear una combinación de al menos dos clases de fármacos con diferentes mecanismos de acción sobre la replicación del VIH<sup>(13)</sup>.

La resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* es el mayor obstáculo que se presenta en la lucha contra esta enfermedad. La tuberculosis multiresistente, con resistencia al menos a isoniazida y rifampicina (TB-MDR), se ha convertido en un problema de salud pública. Según la OMS, en el año 2017 hubo alrededor de 600.000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina, de los cuales el 82% fueron TB-MDR, y el número de casos sigue aumentando cada año. A pesar de ello, se estima que la incidencia mundial de tuberculosis disminuye un 2% anualmente, el objetivo es alcanzar una disminución del 4-5% para conseguir acabar con esta enfermedad en el año 2050, alcanzando tasas por debajo de 1 caso por millón en un año<sup>(14)</sup>.

Algunas bacterias se han caracterizado por desarrollar con frecuencia resistencias a antibióticos y crear importantes problemas terapéuticos especialmente en la infancia. Ejemplos notables son el *Staphylococcus aureus* methicilin-resistente, el *Streptococcus pneumoniae* resistente a cefotaxima, el enterococo resistente a la vancomicina y los microorganismos productores de beta-lactamasa de espectro extendido. Esta resistencia ha sido favorecida por el uso excesivo de antibióticos en las personas y en los animales, especialmente de aquellos que se utilizan para la producción de alimentos<sup>(6)</sup>.

Factor importante en la aparición de resistencias es el desarrollo de pautas de tratamiento empírico antibacteriano que ante la falta de un diagnóstico etiológico se administra un antibiótico de amplio espectro. El uso abusivo del tratamiento empírico puede ocasionar resistencias en microorganismos que no son los responsables de la infección a tratar. Para evitar el empirismo hay que fomentar el uso de los test de diagnóstico rápido<sup>(4, 15)</sup>.

## ESCASEZ EN LA COMERCIALIZACIÓN DE NUEVAS FAMILIAS DE ANTIBIÓTICOS

Después de la introducción de la penicilina en el arsenal terapéutico en 1943 vino un periodo de descubrimiento de múltiples fármacos antibacterianos y se llegaron a comercializar hasta 10 familias nuevas de antibióticos. Después de este fructífero período, denominado edad de oro de la antibioterapia, desde 1970 solo cuatro nuevas clases de antibacterianos se han introducido: mupirocinas, estreptograminas, oxazolidinonas y lipopéptidos. En 1978, el primer miembro de la familia de las oxazolidinonas, el linezolin, fue aprobado por la FDA en el año 2000. El pri-

mer lipopéptido, la daptomicina, fue descubierto en 1987 e introducido al mercado en 2003. Ambos compuestos corresponden a nuevas entidades moleculares que tienen un nuevo mecanismo de acción y no están relacionados con ningún antibiótico predecesor. Después de la introducción de daptomicina, no han sido aprobadas nuevas familias de antibióticos durante los últimos 14 años. En la última década 293 fármacos han sido autorizados por la FDA y solamente 9 eran antibióticos y ninguno pertenecía a una nueva clase de antibióticos. Es evidente que no es suficiente para hacer frente al aumento de microorganismos resistentes<sup>(11)</sup>.

La aparición en la última década de gérmenes multiresistentes, especialmente en UCIS y en inmunodeprimidos, y la presencia de infecciones asociadas a biofilm, ha inducido el tratamiento con nanopartículas que liberan iones metálicos libres que dañan la membrana celular de los microorganismos y son eliminados por efecto bactericida o bacteriostático<sup>(16, 17)</sup>.

## INFECCIONES EN EL HUESPED INMUNOCOMPROMETIDO

En la respuesta a la infección es muy importante la respuesta inmunitaria del huésped. En los últimos 50 años hemos asistido a un incremento notable en el número de huéspedes con inmunidad disminuida. Se inició con los niños afectados de inmunodeficiencias congénitas y el uso de la terapia con corticoides y se continuó con fármacos antineoplásicos. Posteriormente se sumaron los pacientes afectados de trasplantes de órganos y de infección por VIH.

Han surgido importantes problemas en el tratamiento de estos niños por las consecuencias derivadas de la inmunodepresión: mayor susceptibilidad a las infecciones, elevada carga de microorganismos, tratamientos menos efectivos y mayor incremento en la aparición de resistencias<sup>(1)</sup>.

## INMUNOTERAPIA

En los últimos 50 años se han desarrollado múltiples anticuerpos monoclonales para el tratamiento de diversas enfermedades como cáncer, enfermedades inflamatorias, asma, etc. Sin embargo solo tres han sido aprobadas para el tratamiento de EIs: palivizumab para la profilaxis de la infección por el virus respiratorio sincytial, especialmente en lactantes de riesgo; obiltoximab como tratamiento inhalatorio de la infección pulmonar por el *Bacillus anthracis*; y el bezlotoxumab para prevenir la recurrencia de la colitis por *Clostridium difficile*<sup>(4)</sup>.

La problemática que plantea el uso de estos fármacos en Els es que tienen que ser utilizados de forma muy precoz, para lo cual es necesario la necesidad de pruebas diagnósticas rápidas de las que no se disponen suficientemente en el momento actual<sup>(15)</sup>.

## NUEVAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Ha habido grandes avances en el diagnóstico etiológico de Els en las últimas décadas. Inicialmente el diagnóstico de laboratorio de estos enfermos se realizaba mediante el aislamiento y cultivo del microorganismo y posteriormente con la medición de la respuesta inmune del huésped, detectando los anticuerpos IgG e IgM específicos<sup>(18)</sup>.

Las técnicas de detección y análisis del genoma de un organismo (diagnóstico molecular) se iniciaron en la década de 1970s y se generalizaron en la de 1980s. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utiliza actualmente de forma rutinaria como elemento imprescindible para el diagnóstico de muchas infecciones por ser muy específica, rápida y sensible<sup>(18)</sup>.

Una PCR positiva demuestra el agente infeccioso, mientras que la presencia de anticuerpos en el suero necesita unos días para conocer los resultados, varias semanas en determinados microorganismos, incluso una serología negativa obliga a repetir la prueba para demostrar una seroconversión.

La PCR ha sido muy importante para el progreso en el diagnóstico de las enfermedades virales pero no ha sido tan útil en las debidas a bacterias y hongos donde no han conseguido reemplazar totalmente a los métodos de cultivo. Para las enfermedades debidas a parásitos se dispone de PCR para muchas de ellas.

La PCR cuantitativa sirve para el control de la evolución de la enfermedad. En la infección por VIH y hepatitis C la carga viral nos informa de la eficacia del tratamiento. Es de destacar su importancia en la profilaxis de la infección por VIH en el recién nacido mediante la administración de zidovudina en la embarazada infectada, en el parto y en el niño durante el periodo neonatal con resultados muy satisfactorios<sup>(20)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nii-Trebi NI. Emerging and neglected infectious diseases insights, advances, and challenges. *BioMed Research International* 2017; 2017: 5245021. doi:10.1155/2017/5245021.
- WHO. Who-measles. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/en/>. Accessed December 15, 2019.
- Starr M. Paediatric Infectious Diseases: The last 50 years. *J Pediatr Child Health* 2015; 51: 12-5.
- Casadevall A. Crisis in infectious diseases: 2 decades later. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 823-8.
- Taylor LH, Lathan SM, Woolhouse EJ. Risk factors for human disease emergence. *Phil Trans R Soc Lond* 2001; 356: 783-9.
- Racaniello VR. Emerging infectious disease. *J Clin Invest*. 2004; 113: 264-301.
- Mackey TK, Liang BA, Cuomo R, Hafen R, Brouwer KL, Lee DE. Emerging and reemerging neglected tropical diseases: a review of key characteristics, risk factors, and the policy and innovation environment. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 940-79.
- WHO. List of blueprint priority diseases. 2018 annual review. Available at: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/en/>. Accessed December 15, 2019.
- Zumla A, Hui D. Emerging and reemerging infectious diseases: global overview. *Infect Dis Clin N Am* 2019; 33: xiii-xix.
- Gould IM, Bal A. New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. *Virulence* 2013; 4: 185-91.
- Campanini-Salinas J, Andrades-Lagos J, Mella-Raipan J, Vazquez-Velazquez D. Novel classes of antibacterial drugs in clinical development, a hope in a post-antibiotic era. *Curr Top Med Chem* 2018; 18: 1188-202.
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 1057-98.
- De Clercq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Intern J Antimicrob Agent* 2009; 33: 307-20.
- Cano-Portero R, Amillategui-Dos Santos R, Boix-Martinez R, Larrauri-Camara A. Epidemiología de la tuberculosis en España. Resultado obtenido por la Red de Vigilancia Epidemiológica en el año 2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019; 37: 179-86.
- Patel P, Fana FC. Diagnostic stewardship: Opportunity for a laboratory-infectious diseases partnership. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 799-801.
- Hemeg HA. Nanomaterials for alternative antibacterial therapy. *Intern J Nanomed* 2017; 12: 8211-25.
- Yang G, Chen S, Zhang J. Bioinspired and biomimetic nanotherapies for the treatment of infectious diseases. *Frontiers Pharmacol* 2019; 10: 1-17.
- Kozel TR, Burmam-Marusich AR. Point-of-care testing for infectious diseases: past, present, and future. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 2313-20.
- Dumoulin A. Diagnostic moleculaire des maladies infectieuses pour la pratique ambulatoire. *Rev Med Suisse* 2014; 10: 1886-70.
- Vrazo AC, Firth J, Amzel A, Sedillo R, Ryan J, Phelps R. Interventions to significantly improve service uptake and retention of HIV-positive pregnant women and HIV-exposed infants along the prevention of mother-to-child transmission continuum of care: systematic review. *Tropical Med Int Health* 2018; 23: 136-48.