

REVISTA LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

VOLUMEN 33, NÚMERO 4 OCTUBRE-DICIEMBRE 2020

Órgano Oficial de la
Sociedad Latinoamericana
de Infectología Pediátrica



Órgano Oficial de la
Asociación Mexicana de
Infectología Pediátrica, A.C.



Órgano Difusor de la
Sociedad Española de
Infectología Pediátrica



Indexada entre otras en:
Medigraphic; Biblioteca Virtual en
Salud (BVS, Brasil); LATINDEX;
PERIODICA; Biblioteca del Instituto de
Biotecnología UNAM; Memorial University of
Newfoundland, Canada.

EDITORIAL

Situación actual de las infecciones osteoarticulares en pediatría
Nancy Evelyn Aguilar Gómez

SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA SLIPE

Diferencias entre niños y adultos por el nuevo coronavirus 2019,
SARS-CoV-2/COVID-19
Iván Benavides Reina, Eduardo López Medina, Pio López López

HIGHLIGHTS

Virus Madariaga (VMAD): una encefalitis latente para América Latina
Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

ARTÍCULO ORIGINAL

Behavior of influenza in the state of Mexico and its climatic correlation:
analysis of 2009-2018
*José de Jesús Coria Lorenzo, Enrique Rafael Ortiz García, Leo Edgar Mancilla,
Nurse Evelyn Pla Esquivel, Xóchitl Mirón Calderón, Andrea Coria Guerrero*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en Pediatría
Raymundo Rodríguez Herrera, Mauricio Rivera Díaz, Alfonso Huante Anaya

CASOS CLÍNICOS

Simultaneous pleural and peritoneal tuberculosis in adolescent: case report
Gleydson Martins de Matos, Tiago Jordão dos Santos, Edson Vanderlei Zombini

Burkholderia cepacia, la evolución en una paciente con fibrosis quística
hasta el desarrollo del síndrome cepacia
*Yolotl Hilario Sánchez-Carrillo, Tania Romero-López, Cyntia Ibanes-Gutiérrez,
Napoleón González-Saldaña*

Desafío diagnóstico de tuberculosis peritoneal en niño de 10 años
*Leonardo Moura Ferreira de Souza, Mylena Taise Azevedo Lima Bezerra,
Ícaro Fioravante Germano Feitosa, Maria Eugênia Barros Chagas Bastos,
Marina Maria Vieira de Figueiredo Caldas, Maria Tamires de Carvalho Freitas*





Senovital®

Control a largo plazo

Senovital es un antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos en el tracto respiratorio.

Diversos estudios han demostrado que Montelukast previene la agudización de los cuadros asmáticos a largo plazo.



Indicaciones:

-
- 1 Asma crónica
 - Alérgica
 - 2 Rinitis alérgica
 - Estacional
 - Perenne
 - 3 Prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio



Cetus®

Senosiain®

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Junta Directiva 2019-2021

Presidente	Dr. Pío López López	(Colombia)
Vicepresidente	Dr. Roberto Debbag	(Argentina)
Secretaria	Dra. Cristina Mariño	(Colombia)
Tesorera	Dra. Alexandra Sierra	(Colombia)
Vocal	Dr. Antonio J González	(Venezuela)
Vocal	Dr. José Brea del Castillo	(República Dominicana)
Vocal	Dr. Juan Pablo Torres	(Chile)
Vocal	Dr. Javier Aristegui	(España)
Vocal	Dr. Marco Aurelio Safadi	(Brasil)

Asesores de la presidencia

Dr. Napoleón González	(México)
Dr. Abiel Mascareñas	(México)

Presidentes de Capítulos

México,	Dr. Antonio Luévanos	(México)
C. América y Caribe	Dr. Enrique Gutiérrez	(Colombia)
Andino	Dr. Marco Safadi	(Brasil)

Consejo Científico

Dr. Xavier Sáez-Llorens	(Panamá)
Dr. Miguel O'Ryan	(Chile)
Dr. Eduardo López Medina	(Colombia)
Dra. María Luisa Ávila	(Costa Rica)
Dra. Luiza Helena Falleiros	(Brasil)

Delegados por país

Dra. Gabriela Ensinck	(Argentina)
Dr. Juan Pablo Rodríguez	(Bolivia)
Dr. Eitan Berezin	(Brasil)
Dr. Rodolfo Villena	(Chile)
Dr. Enrique Gutiérrez	(Colombia)
Dra. Alejandra Soriano	(Costa Rica)
Dra. Mildred Zambrano	(Ecuador)
Dra. Lourdes Dueñas	(El Salvador)
Dr. Javier Aristegui	(España)
Dr. Carlos Fernando Grazioso	(Guatemala)
Dr. Olbeg Desinor	(Haití)
Dr. Renato Valenzuela	(Honduras)
Dr. Antonio Luévanos	(México)
Dra. María Mercedes Somarriba	(Nicaragua)
Dra. Dora Estriepaut	(Panamá)
Dra. Celia Martínez	(Paraguay)
Dra. María Esther Castillo	(Perú)
Dra. Carmen Deseda	(Puerto Rico)
Dr. Edgar Allan Vargas	(República Dominicana)
Dra. Mónica Pujadas Ferrer	(Uruguay)
Dr. Antonio José González	(Venezuela)

Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Junta Directiva

Presidente	Tesorero
José Tomás Ramos Amador	Fernando Baquero Artigao
Antigua Presidenta	Vocales
María Luisa Navarro Gómez	Luis Miguel Prieto Tato
Vicepresidenta	Ana Méndez Echevarría
Cristina Calvo Rey	Jose Rumbao Aguirre
Secretario	Maria Dolores Falcón Neyra
Roi Piñeiro Pérez	Leticia Martínez Campos
	José Antonia Couceiro Gianzo
	Maria del Carmen Suárez Arrabal

Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Editor Científico

Dr. Napoleón González Saldaña Dr. Marte Hernández Porras

Comité Editorial Internacional

Dr. Raúl O. Ruvinsky	(Argentina)
Dra. Ángela Spagnulo De Gentile	(Argentina)
Dr. Miguel Tregnaghi	(Argentina)
Dra. Luiza Helena Falleiros Arlant	(Brasil)
Dr. Calli Farhat †	(Brasil)
Dr. Francesc Asensi-Botet	(España)
Dr. Javier Aristegui Fernández	(España)
Dr. José Brea Del Castillo	(Rep. Dominicana)
Dra. Miriam de Lourdes Dueñas	(El Salvador)
Dr. Eduardo Suárez	(El Salvador)
Dra. Carmen Deseda	(Puerto Rico)

Colaboración Especial

Dra. Virginia Díaz Jiménez	(México)
Dr. Iván Renato Zuñiga Carrasco	(México)
Dra. Janett Caro Lozano	(México)
Dra. Ilse María Julia Herbas Rocha	(México)
Dr. Joel Villanueva Domínguez	(México)
Dra. Valeria Gómez Toscano	(México)

La **Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica** es el Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, Órgano Oficial de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y Órgano difusor de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Año 33, número 4, octubre-diciembre de 2020, es una publicación trimestral editada por la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, A.C. y Graphimedic S.A. de C.V. Web: www.slipe.org.mx www.medigraphic.org.mx. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2019-013113032800-102, ISSN 2683-1678. Ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Editor responsable: Dr. Napoleón González-Saldaña. Copyright® Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C. Los conceptos publicados en los artículos son responsabilidad exclusiva de los autores y no reflejan necesariamente las opiniones o recomendaciones de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados reverte a sus autores. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos y imágenes de la publicación en cualquier medio impreso o digital sin previa autorización por escrito del Editor.

Arte, diseño, composición tipográfica, prensa, impresión y distribución por **Graphimedic, S.A. de C.V.** Tels: 8589-8527 al 32. Correo electrónico: emyc@medigraphic.com

En internet indizada y compilada en **Medigraphic Literatura Biomédica** www.medigraphic.org.mx

Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C.

Mesa Directiva 2018-2020

Presidente AMIP	Dr. Luis Xochihua Diaz
Vicepresidente	Dr. Enrique Rodríguez Barragán
Secretario General	Dr. Carlos Humberto Castellanos González
Tesorero	Dr. José Luis Gutiérrez Ledesma
Vocal de Asuntos Generales	Dra. Lucila Martínez Medina
Asesores Académicos	Dr. Napoleón González Saldaña
Secretarios Académicos	Dr. Mercedes Macías Parra
Asesores de Ética y Buenas Prácticas	Dr. Armando Rentería Cárdenas
Vocal de Enlace con la Secretaría de Salud	Dra. Juana Del C. Chacón Sánchez
Vinculación y Extensión	Dr. Enrique Baltazar Guerrero
Vocal de Asuntos Internacionales	Dr. Abiel Mascareñas de los Santos
Asesoría de Innovación, Calidad y Nuevos Proyectos	Dra. Jetzamín Gutiérrez Muñoz
Comité Editorial	Dr. José Luis Castañeda Navárez
Comité de Investigación	Dr. Gerardo Del C. Palacios Saucedo
Vocal de la Ciudad de México	Dr. Francisco J. Otero Mendoza
Vocales del Interior del País	Dra. Rocio Arias Cruz
Comité asesor permanente	Dr. Andrés Nób Torales Torales
Editor Responsable	Dr. Napoleón González Saldaña
Coordinación Editorial	Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez
Publicidad y ventas	Lic. Graciela González Casañas

Dr. Marte Hernández Porras
Dr. F. Javier Ibarra
Dr. Carlos Nesbitt Falomir
Dra. Mercedes Macías Parra
Dra. Lucila Martínez Medina
Dra. Patricia Saltigerl Simental
Dra. Mirella Vázquez Rivera
Dr. José Luis Castañeda Navárez
Dra. Amalia Becerra Aquino
Dr. José Carlos Pérez Escobedo
Dr. Alfredo Morayta Ramírez
Dr. Antonio Luévanos Velázquez

Delegados estatales de la AMIP

Aguascalientes	Dr. Benjamín Madrigal Alonso
Baja California	Dra. Lucila Martínez Medina
Chihuahua	Dr. Jorge Field Cortázares
Coahuila	Dr. Enrique Rodríguez Barragán
Hidalgo	Dr. Carlos Nesbitt Falomir
Jalisco	Dr. Germán Sorchini Berón
Michoacán	Dr. Ramón Cárdenas Barragán
Morelos	Dr. Eduardo Zermeno González
Nayarit	Dr. Joaquín Rincón Zuno
Nuevo León	Dr. Manuel de Anda Gómez
Oaxaca	Dra. Mónica L. Reyes Berlanga
Puebla	Dr. Rafael Hernández Magaña
Querétaro	Dr. Arturo Plascencia Hernández
San Luis Potosí	Dr. Carlos H. Castellanos González
Tlaxcala	Dr. Antonio Calderón Rodríguez
Veracruz	Dra. Juanita del C. Chacón Sánchez
Yucatán	Dr. Andrés Nób Torales Torales
Zacatecas	Dr. Ulises Reyes Gómez
	Dr. Antonio Osuna Huerta
	Dr. José Carlos Pérez Escobedo
	Dr. Manuel Yábar Muñiz
	Dr. Enrique Fuente Florencia
	Dr. Marco Antonio Macías Flores

Dirección Científica
Dr. Napoleón González Saldaña
Dr. Marte Hernández Porras



Comité Editorial Nacional

Dra. Griselda Hernández Tepichin	(AMIP)
Dr. José de Jesús Coria Lorenzo	(HIM)
Dr. Agustín de Colsa Ranero	(INP)
Dra. Mercedes Macías Parra	(INP)
Dr. Gerardo Palacios Saucedo	(IMSS)
Dr. Luis Xochihua Díaz	(INP)
Dra. Patricia Saltigerl Simental	(INP)
Dra. Hilda Guadalupe Hernández Orozco	(INP)
Dr. Luis Carbajal Rodríguez	(INP)
Dr. Raymundo Rodríguez Herrera	(INP)
Editor Responsable	Dr. Napoleón González Saldaña
Coordinación Editorial	Dra. Ma. de la Luz Rosales Jiménez
Publicidad y ventas	Lic. Graciela González Casañas
	Tel.: 8589-8527 al 32
	E-mail: graciela@medigraphic.com

Revista Latinoamericana de
Infectología Pediátrica

CONTENIDO / CONTENTS

Vol. 33 • Núm. 4 • Octubre - Diciembre 2020

Editorial

- 163 **Situación actual de las infecciones osteoarticulares en pediatría**

Current status of osteoarticular infections in pediatrics

Nancy Evelyn Aguilar Gómez

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica SLIPE

- 165 **Diferencias entre niños y adultos por el nuevo coronavirus 2019, SARS-CoV-2/COVID-19**

Differences between children and adults by the new coronavirus 2019, SARS-CoV-2 (COVID-19)

Iván Benavides Reina, Eduardo López Medina, Pio López López

Highlights

- 174 **Virus Madariaga (VMAD): una encefalitis latente para América Latina**

Madariaga Virus (MADV): a latent encephalitis for Latin America

Iván Renato Zúñiga Carrasco, Janett Caro Lozano

Artículo original

- 178 **Behavior of influenza in the state of Mexico and its climatic correlation: analysis of 2009-2018**

Comportamiento de la influenza en el Estado de México y su correlación climática: análisis del 2009-2018

José de Jesús Coria Lorenzo, Enrique Rafael Ortiz García, Leo Edgar Mancilla,
Nurse Evelyn Pla Esquivel, Xóchitl Mirón Calderón, Andrea Coria Guerrero

Artículo de revisión

- 191 **Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en Pediatría**

SARS-CoV-2 (COVID-19) infection in pediatrics

Raymundo Rodríguez Herrera, Mauricio Rivera Díaz, Alfonso Huante Anaya

Casos clínicos

- 204 **Simultaneous pleural and peritoneal tuberculosis in adolescent: case report**

Tuberculosis pleural y peritoneal simultánea en adolescentes: informe de caso

Gleydson Martins de Matos, Tiago Jordão dos Santos, Edson Vanderlei Zombini

- 210 **Burkholderia cepacia, la evolución en una paciente con fibrosis quística hasta el desarrollo del síndrome cepacia**

Burkholderia cepacia, clinical course in a cystic fibrosis patient through the development of cepacia syndrome

Yolotl Hilario Sánchez-Carrillo, Tania Romero-López, Cyntia Ibanes-Gutiérrez, Napoleón González-Saldaña

- 215 **Desafío diagnóstico de tuberculosis peritoneal en niño de 10 años**

Challenge diagnosis of peritoneal tuberculosis in a 10-year-old boy

Leonardo Moura Ferreira de Souza, Mylena Taíse Azevedo Lima Bezerra, Ícaro Fioravante Germano Feitosa,
Maria Eugênia Barros Chagas Bastos, Marina Maria Vieira de Figueiredo Caldas, Maria Tamires de Carvalho Freitas



www.medigraphic.com/infectologiapediatrica

EDITORIAL

doi: 10.35366/96844

Situación actual de las infecciones osteoarticulares en pediatría

Current status of osteoarticular infections in pediatrics

Nancy Evelyn Aguilar Gómez*

* Médico adscrito al Departamento de Infectología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México.

Las infecciones osteoarticulares (osteomielitis, artritis séptica y osteoartritis) son patologías invasivas graves en la población pediátrica. Tienen elevada morbilidad, especialmente si el tratamiento antimicrobiano no es adecuado y tardío. Con base en algunas series pediátricas, los pacientes con osteomielitis requieren esquemas de antibióticos prolongados, larga estancia hospitalaria (promedio 13.5 días), tratamiento quirúrgico (20%) y desarrollan secuelas a largo plazo (2.3%), lo cual genera elevados costos hospitalarios.¹

Las infecciones osteoarticulares son patologías comunes en niños menores de cinco años y predominan en el sexo masculino.² El pico de edad es de dos a seis años; 50% ocurre en menores de cinco años y 25% en menores de dos años con una relación hombre-mujer de 1.4 a 3.7:1.³ Son poco frecuentes en sujetos sanos menores de cuatro meses de edad.

La incidencia de osteomielitis en el mundo es variable. En países desarrollados, la incidencia anual estimada es de 2-13 y en países en vías de desarrollo de 10-80 por 100,000 niños.⁴ Algunos países han mostrado disminución de la incidencia a lo largo del tiempo, a diferencia de otras áreas geográficas como EUA, donde existe un incremento asociado con la emergencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR).

La artritis séptica es una patología menos frecuente con una incidencia anual estimada en países desarrollados de 1-5² y en países en vías de

desarrollo de 4-10 por 100,000 niños.⁴ En México, no son enfermedades de notificación obligatoria, por lo que su incidencia y la distribución epidemiológica de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) como agente causal en la población pediátrica se desconoce.

S. aureus es el principal agente etiológico, es identificado en más del 50% de los cultivos positivos.⁵ En las últimas dos décadas, las infecciones osteoarticulares causadas por SAMR presentaron un incremento mientras que las tasas de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina (SAMS) se habían mantenido estables.⁵ Sin embargo, recientemente se ha demostrado una disminución de la proporción de infecciones causadas por SAMR y un incremento de las causadas por SAMS.⁵

Las infecciones por SAMR se han asociado con marcadores inflamatorios elevados, complicaciones, estancia hospitalaria prolongada y costos hospitalarios altos; sin embargo, en un estudio retrospectivo del 2009-2016 realizado por Weiss y colaboradores,⁵ se analizaron los datos de 584 casos con infección osteoarticular confirmada y al comparar los aislamientos de SAMR y SAMS, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los marcadores inflamatorios y hospitalización en ambos grupos.⁵ Estos hallazgos podrían explicarse por un incremento en la virulencia de SAMS a través del tiempo, y que la gravedad de los sujetos con infecciones osteoarticulares no depende de la resistencia

Financiamiento: Ninguno.
Conflictos de intereses: Ninguno.



Citar como: Aguilar GNE. Situación actual de las infecciones osteoarticulares en pediatría. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33 (4): 163-164. <https://dx.doi.org/10.35366/96844>



a meticilina sino de la expresión de diversos factores de virulencia.

S. aureus es portador de más de 20 genes de virulencia, establece infección por la expresión de diferentes factores patogénicos, lo cual ayuda al microorganismo a promover la adhesión, invasión, colonización, producir lesión tisular, evadir la respuesta inmune y la diseminación a múltiples órganos. En las infecciones osteoarticulares, la más estudiada es la leucocidina de Panton Valentine (PVL) y diversos estudios han reportado la asociación de su producción y enfermedad invasiva que implica que la PVL es un marcador epidemiológico de síndrome de infección grave; sin embargo, existen diversos factores de virulencia que pueden estar implicados en las infecciones osteoarticulares hasta el momento no estudiados.

A pesar de la gravedad de las infecciones osteoarticulares, no existen protocolos bien establecidos para su diagnóstico y tratamiento. Por lo anterior, es necesaria la participación de un equipo multidisciplinario durante la evaluación y tratamiento de estos casos conformado por urgencias, pediatría, ortopedia, infectología, radiología y el laboratorio clínico para realizar un diagnóstico oportuno, identificación de microorganismo implicado, disminuir complicaciones y mejorar el pronóstico.

En la actualidad, el diagnóstico de las osteomielitis continúa siendo un reto, ya que en etapas tempranas de la enfermedad los datos clínicos son inespecíficos y sutiles. Además, si bien el cultivo

es el estándar de oro, la aplicación de técnicas de biología molecular ha mostrado utilidad en identificación rápida del agente etiológico y genes de virulencia; sin embargo, no se encuentran disponibles de forma rutinaria. En cuanto al tratamiento óptimo, existe la necesidad en la realización de estudios prospectivos en pediatría para evaluar las diferentes opciones de tratamiento, transición temprana a la vía oral, duración del tratamiento y efectividad de la utilización de terapia local. Por último, se requieren estudios epidemiológicos en México para conocer la incidencia e identificar el comportamiento epidemiológico de *S. aureus* y la resistencia a meticilina en las infecciones osteoarticulares en pediatría.

REFERENCIAS

1. Agarwal A, Aggarwal A. Pediatric osteoarticular infections. Bangladesh: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.
2. Alvares PA, Mimica MJ. Osteoarticular infections in pediatrics. J Pediatr (Rio J). 2020; 96 Suppl 1: 58-64.
3. Gutierrez K. Bone and joint infections in children. Pediatr Clin North Am. 2005; 52 (3): 779-794, vi.
4. Arnold JC, Bradley JS. Osteoarticular Infections in Children. Infect Dis Clin North Am. 2015; 29 (3): 557-574.
5. Weiss L, Lansell A, Figueiroa J, Suchdev PS, Kirpalani A. Declining prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* septic arthritis and osteomyelitis in children: implications for treatment. Antibiotics (Basel). 2020; 9 (3): 101.

Correspondencia:

Nancy Evelyn Aguilar Gómez

E-mail: nancyevelyn_061004@hotmail.com

Diferencias entre niños y adultos por el nuevo coronavirus 2019, SARS-CoV-2/COVID-19

Differences between children and adults by the new coronavirus 2019, SARS-CoV-2 (COVID-19)

Iván Benavides Reina,* Eduardo López Medina,‡ Pio López López§

* Fellow en Infectología Pediátrica.

† Infectólogo Pediatra, Epidemiólogo. Centro Médico Imbanaco, Centro de Estudios en Infectología Pediátrica (CEIP).

‡ Infectólogo Pediatra. CEIP. Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE).

Universidad del Valle. Cali, Colombia.

RESUMEN

En diciembre de 2019 desde China se reportaron casos que fueron llamados inicialmente «neumonía de origen desconocido»; el agente causal de esta neumonía es un nuevo coronavirus, el cual fue nombrado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). El término COVID-19 se utiliza para definir la enfermedad clínica causada por SARS-CoV-2. En niños la enfermedad parece ser más leve que en los adultos, por lo que se han propuesto varias hipótesis para explicar este comportamiento. Sin embargo, los lactantes, niños y adolescentes con comorbilidades tienen cuadros relativamente más severos. En esta revisión presentamos las diferencias entre niños y adultos con COVID-19, las manifestaciones clínicas (enfatizando en el síndrome postinflamatorio multisistémico), las pruebas diagnósticas y el papel de los niños en la transmisión comunitaria de la infección.

Palabras clave: Coronavirus, SARS, COVID-19, SARS-CoV-2, 2019-nCoV, niños, SIMS-TAC.

DIFERENCIAS ENTRE NIÑOS Y ADULTOS CON COVID-19

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de China reportó que de los 72,314 casos de COVID-19, sólo 2% se presentó en menores de 19 años, 1% en menores de 10 años y no se informaron muertes. La realidad en mayores de 19 años es distinta con una mortalidad de 2.3% siendo mayor en pacientes entre 70 años.¹

ABSTRACT

In December 2019, cases that were initially called «pneumonia of unknown origin» were reported in China. The causative agent of this pneumonia is a new coronavirus, named coronavirus 2 of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). The term COVID-19 is used to define the disease caused by SARS-CoV-2. In children the disease appears to be milder than in adults, and several hypotheses have been proposed to explain this presentation. However, infants, adolescents, and children with comorbidities have more severe conditions. In this review, we present the differences between children and adults with COVID-19; their clinical manifestations emphasizing post-inflammatory multi-system syndrome, diagnostic tests and the role of children in community transmission of infection.

Keywords: Coronavirus, SARS, COVID-19, SARS-CoV-2, 2019-nCoV, children, MIS-C.

Otro reporte de casos retrospectivo en China (exclusivamente de población pediátrica) incluyó 2,146 pacientes, 90% presentaron síntomas respiratorios leves y moderados o fueron asintomáticos. La proporción de casos graves y críticos fue de 10.6% en menores de un año, 7.3% entre 1-5 años, 4.2% entre 6-10 años, 4.1% entre 11-15 años y 3.0% para el grupo de edad de ≥ 16 años. Sin embargo, la mayoría de los casos con síntomas graves pertenecían al grupo de sospecha clínica de COVID-19 (no tenían prueba de laboratorio confirmatoria). Queda por determinar si estos casos graves y críticos en el

Financiamiento: Ninguno.
Conflictos de intereses: Ninguno.



Citar como: Benavides RI, López ME, López LP. Diferencias entre niños y adultos por el nuevo coronavirus 2019, SARS-CoV-2/COVID-19. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33 (4): 165-173.https://dx.doi.org/10.35366/96845

grupo sospechoso fueron por COVID-19 o infecciones por otros patógenos (por ejemplo el virus sincitial respiratorio [VSR]). Sólo se reportó una muerte en un adolescente de 14 años. La mayoría de los casos confirmados fueron secundarios a su exposición a contactos familiares y se recuperaron de una a dos semanas después del inicio de los síntomas.²

En Italia, el reporte de 22,512 casos publicado en JAMA, sólo 1.2% correspondía a menores de 18 años y no se reportaron muertes.

En tiempos en los que recibimos abundante información sobre COVID-19, es importante recordar que los menores de cinco años especialmente, presentan a menudo infecciones respiratorias y éstas se incrementan con la llegada del invierno. En un estudio retrospectivo al comienzo del brote en Wuhan, se incluyeron 366 niños con infecciones respiratorias. Los patógenos detectados con mayor frecuencia fueron el virus de la influenza A (en 23 pacientes) y el virus de la influenza B (en 20 pacientes) y el SARS-CoV-2 se detectó en seis pacientes (1.6%).³

Por otro lado, se ha visto que la eliminación del virus en las secreciones respiratorias y en las heces es más prolongada en los niños con síntomas leves que en los adultos, hecho que ocasiona un gran desafío para el control de la infección.¹

Hay escasa evidencia de la transmisión vertical en mujeres embarazadas y COVID-19 en el tercer trimestre de embarazo. Está por demostrar si la infección perinatal puede tener efectos adversos sobre recién nacidos. El riesgo de infectar a un recién nacido por gotas o por contacto es igual que en la población general.³

La presencia de comorbilidades médicas como hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar crónica y enfermedad cardiovascular son factores de riesgo de enfermedad grave en adultos, y la relativa falta de comorbilidades en los niños puede contribuir a la disparidad en la gravedad de COVID-19 entre los grupos de edad. Dada la baja prevalencia de enfermedad grave y crítica en niños, es difícil determinar la contribución de las comorbilidades preexistentes a la gravedad de COVID-19.

Possiblemente las comorbilidades en pediatría como displasia broncopulmonar, enfermedad cardíaca congénita, asma, pueden dar lugar a un aumento en el riesgo de COVID-19 grave.

Hay pocos informes de enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos con COVID-19 a pesar de ser receptores de agentes inmunosupresores y quimioterapias. La mayoría tienen un curso leve

que podría aludir al papel sustancial que el sistema inmunitario del huésped juega en el desarrollo de enfermedades graves.⁴

¿POR QUÉ LA ENFERMEDAD EN NIÑOS POR COVID-19 ES MENOS SEVERA?

Se desconoce por qué la mayoría de los casos de COVID-19 de los niños fueron menos graves que en los adultos. Esto puede estar relacionado con una menor expresión de los factores del huésped requeridos para la replicación viral y las diferencias en la magnitud de las respuestas inmunes innatas y adaptativas. Los altos niveles de citocinas (tormenta de citocinas) se han asociado con una mayor carga viral, pérdida de la función pulmonar, lesión pulmonar y un desenlace fatal.

Las tasas del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) son más bajas en los niños y aumentan con la edad, lo que sugiere un papel para factores protectores del huésped en los pulmones de los niños, por ejemplo, las bajas concentraciones de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-II), conocida como receptor celular del SARS-CoV. El SARS-CoV-2 tiene cierta homología de aminoácidos con el SARS-CoV y puede usar ECA-II como receptor y la proteasa celular transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) para activar la proteína viral Spike (S) implicada en la fusión de membranas.

ECA-II modula la vasoconstricción para mantener homeostasis y se expresa en la mucosa oral, nasal, el tracto respiratorio y el intestino, lo que explica en cierta parte los síntomas a nivel olfatorio, respiratorio y gastrointestinal. El factor nuclear NF-κB implicado en enfermedades inflamatorias también se encuentra en menor concentración en niños y debe evaluarse como un factor protector del huésped en el SARS-CoV-2 pediátrico versus adulto, incluso fuera del contexto de las infecciones por SARS-CoV-2. Los análisis de biopsias pulmonares de adultos de casos de SARS-CoV-1 sugieren que la infección por SARS-CoV-2 más leve en niños puede ser impulsado por niveles intrínsecamente más bajos de citocinas inflamatorias (por ejemplo menores concentraciones de IL-6), una mayor proporción de linfocitos respecto a neutrófilos en sangre y menor infiltración monocítica que los adultos. Por lo tanto, el estudio del papel de los neutrófilos y macrófagos en las infecciones por SARS-CoV-2 debe seguir siendo evaluado y compararse entre niños y adultos. El aumento observado en la patología pulmonar en lactantes menores de

un año puede deberse a niveles inapropiados de actividad de las células T CD8+, que juegan un papel importante en la eliminación viral, y esta inmadurez del sistema inmune puede ser explicado por el efecto de la inmunidad fetal tolerogénica.⁴

Las nuevas preocupaciones en niños es la descripción de un síndrome inflamatorio multisistémico asociado temporalmente a SARS-CoV-2 (PIMS-TS) que podría representar un síndrome inflamatorio postinfeccioso mediado por anticuerpos o inmuno-complejos. La comprensión de este fenómeno inflamatorio podría proporcionar información vital sobre las respuestas inmunes al SARS-CoV-2 y podría tener relevancia tanto para adultos como para niños.⁵

Aunque la vacuna BCG se ha propuesto para la protección contra COVID-19, recientes estudios no respaldan la idea de que esta vacuna aplicada en la infancia tenga un efecto protector en la edad adulta.⁶

Otra explicación propuesta para el curso leve de la enfermedad en niños es la exposición frecuente a esta edad de infecciones respiratorias (por ejemplo VSR o HCoV) y vacunación. Se cree que estos efectos podrían estar mediados en parte por los efectos heterólogos sobre la inmunidad adaptativa, como la reactividad cruzada mediada por células T y el número de anticuerpos neutralizantes, pero también por la potenciación de la respuesta inmune innata.⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más comunes de COVID-19 en pediatría incluyen fiebre, tos, rinorrea, vómito, diarrea y mialgias, además hay un menor porcentaje de dificultad respiratoria si se compara con los adultos.

En la mayoría de los reportes pediátricos informan que aproximadamente 50% de los niños sintomáticos cursan con fiebre y 54% con tos, mientras que la fiebre y la tos se identificaron en 71 y 80% de los adultos, respectivamente, y faringitis en 30% de los casos.⁴ Es decir, la ausencia de fiebre no descarta COVID-19.

Las estimaciones precisas de enfermedad grave y muerte debido a COVID-19 entre los niños no son precisas debido a la ausencia de verdaderos denominadores de la población.⁵ Los niños menores de cinco años tienen mayores porcentajes de hospitalización y severidad, especialmente los menores de un año, los cuales tienen tasas de hospitalización de 90%. El uso de ventilación mecánica es más frecuente en recién

nacidos pretérmino e infantes con enfermedades congénitas respiratorias, cardíacas y neurológicas.^{8,9}

SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

En Bérgamo, Italia, la región más afectada por COVID-19, la incidencia mensual de la enfermedad de Kawasaki aumentó 30 veces a la observada en cinco años. Esta enfermedad es una vasculitis pediátrica aguda rara, con aneurismas en la arteria coronaria como su principal complicación; el diagnóstico se basa en la presencia de fiebre persistente mayor de cinco días que puede estar acompañado con varias manifestaciones clínicas (exantema, linfadenopatía en cuello, inyección conjuntival no supurativa bilateral, cambios en las mucosas y extremidades, lengua en fresa, labios fisurados, edema de manos y pies), asociado en la mayoría de las ocasiones con síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, vómito y diarrea.

Se han reportado casos de Kawasaki completo (presencia de fiebre y más de cuatro signos clínicos) e incompleto (fiebre y dos o tres signos clínicos); además estos casos se presentaron en niños de mayor edad (nueve a 17 años) al contrario que el Kawasaki clásico.⁵

En el Reino Unido y América del Norte los pediatras han identificado a un pequeño grupo de niños que se presentan con choque y que han requerido uso de inotrópicos, algunos de los cuales tienen aneurismas en las arterias coronarias, y otro grupo de niños con enfermedades menos graves similares a Kawasaki.

Las hipótesis iniciales son que este síndrome puede estar relacionado con COVID-19 de acuerdo con las pruebas de laboratorio iniciales. Los niños han sido tratados con antiinflamatorios, que incluyen inmunoglobulina parenteral y esteroides.

La OMS enfatiza la necesidad de caracterizar este síndrome y sus factores de riesgo, comprender la causalidad y describir las intervenciones de tratamiento. Se ha desarrollado una definición de caso preliminar (*Tabla 1*) y un formulario de informe de caso para el trastorno inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes. La definición de caso preliminar refleja las características clínicas y de laboratorio observadas en niños informados hasta la fecha, y sirve para identificar

Tabla 1: Definición preliminar del síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes.¹⁰

Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre > 3 días y dos de los siguientes:

- Eruzión cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies), hipotensión o choque, características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos de ecocardiograma o troponina elevada/y la porción N terminal del péptido natriurético tipo B [NT-pro-BNP]), evidencia de coagulopatía (PT, PTT y dímero D elevados), problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)
- Marcadores elevados de inflamación, como VSG, proteína C reactiva o procalcitonina y ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la sepsis bacteriana, los síndromes de choque estafilocócicos o estreptocócicos
- Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, prueba de antígeno o serología positiva), o probable contacto con pacientes con COVID-19

PT = tiempo de protrombina (por sus siglas en inglés); PTT = tiempo de tromboplastina parcial (por sus siglas en inglés); VSG = velocidad de sedimentación globular; RT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (por sus siglas en inglés).

casos sospechosos o confirmados con el fin de proporcionar tratamiento e informes de vigilancia provisionales.

LABORATORIO

Las alteraciones en el laboratorio son menos comunes en los niños en comparación con los adultos.

Mientras que la linfopenia, la elevada proteína C reactiva (PCR) y las pruebas de coagulación anormales son comunes en adultos y se correlacionan con gravedad de la enfermedad, no hay anormalidades de laboratorio consistentes en los estudios pediátricos. Sin embargo, se han reportado anormalidades de laboratorio que reflejan más de cerca los resultados de adultos en niños mayores de cinco años y en adolescentes.^{4,8-10}

En grandes series de casos COVID-19 no parece aumentar los niveles de procalcitonina (PCT) y en general son < 0.05 mg/mL en 95% de los pacientes. En niños, la elevación de la PCT se ha evidenciado, pero se ha relacionado con coinfección, principalmente influenza. En adultos con COVID-19 se ha identificado además elevación del dímero D y deshidrogenasa láctica.¹¹

Los niveles de IL-1 e IL-6 se han utilizado para evaluar la respuesta hiperinflamatoria desencadenada

por SARS-CoV-2. Las experiencias en España e Italia nos han enseñado que podemos correlacionar de manera indirecta el aumento de ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH), linfopenia y LDH con los niveles elevados de estas citocinas; esto ante la imposibilidad de medirlas en la mayoría de los laboratorios clínicos. Otro aprendizaje importante de Europa es la medición de los tiempos de coagulación, fibrinógeno, dímero D, al entender que la tormenta de citocinas tiene un gran compromiso a nivel de este sistema hematológico.

En el síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes los reactantes de la fase aguda también están elevados, incluyendo la ferritina, pero se caracteriza por tener pruebas de función miocárdica alteradas, elevación de troponinas y del péptido natriurético cerebral, además de linfopenia marcada y trombocitopenia, similar a un síndrome de activación macrofágica.

Reacción de la cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR)

El principal método diagnóstico para SARS-CoV-2 es la RT-PCR de secreciones respiratorias altas y bajas. Existe variedad de genes ARN diana que pueden ser uno o más de la envoltura, nucleocápside, proteína Spike (S) y ARN polimerasa dependiente de ARN y genes ORF1. Es detectable desde el día uno de los síntomas y pico a la primera semana. La positividad disminuye a las tres semanas hasta hacerse indetectable.

Para COVID-19, los centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC) recomiendan recolectar y analizar muestras de las vías respiratorias superiores (hisopado nasofaríngeo); también recomiendan analizar muestras de las vías respiratorias inferiores, si están disponibles.

Para los pacientes que desarrollan una tos productiva, el esputo se debe recolectar y analizar para detectar COVID-19. No se recomienda la inducción de esputo. Para los pacientes que están clínicamente indicados (por ejemplo aquellos que reciben ventilación mecánica invasiva) se debe recolectar un aspirado del tracto respiratorio inferior o una muestra de lavado broncoalveolar.

La sensibilidad de la RT-PCR es variable, para muestra de lavado broncoalveolar es de 93%, esputo 72%, nasofaríngeo 63% y faríngeo 32%. También se ha reportado detección del virus en materia fecal, aunque su significancia clínica aún

es incierta. La especificidad de todas las muestras es de 100%.¹²

De acuerdo con el criterio de diagnóstico actual, la prueba de ácido nucleico viral mediante el ensayo de RT-PCR desempeña un papel vital en la determinación de la hospitalización y el aislamiento de pacientes individuales. Sin embargo, su falta de sensibilidad, estabilidad insuficiente y tiempo de procesamiento relativamente largo fueron perjudiciales para el control de la epidemia de la enfermedad. Además, varios factores externos pueden afectar los resultados de las pruebas de RT-PCR, incluidas las operaciones de muestreo, la fuente de muestras (tracto respiratorio superior o inferior) y el tiempo de muestreo (tiempo de la toma de muestra desde el inicio de los síntomas).

Como tal, los resultados de las pruebas de RT-PCR deben interpretarse con cautela. En casos muy sospechosos se debe tomar una segunda muestra del tracto respiratorio inferior si la primera es negativa y se realizó de nasofaringe. Además, la RT-PCR positiva no necesariamente indica presencia del virus viable. Algunos casos de sospecha de reinfección o reactivación podrían ser por errores del test y no han mostrado crecimiento del virus en cultivos celulares. Al ser difícil la interpretación de la PCR positiva posterior de la segunda semana, los CDC sugieren una «estrategia basada en síntomas» como requisito para que el personal de salud reingrese a laborar en los hospitales: al menos 72 horas sin fiebre y sin antipiréticos, resolución de síntomas respiratorios y que se esté en más del décimo día de enfermedad desde el primer día de síntomas.¹¹

En el síndrome multisistémico de niños y adolescentes la RT-PCR en la mayoría de los casos es negativa, con IgG positiva en 80% de los pacientes, lo que hace sospechar que esta patología sea secundaria a un proceso de no regulación de la respuesta inmune y no a enfermedad aguda por SARS-CoV-2.

Los paneles respiratorios múltiples basados en reacción de cadena de polimerasa detectan los HCoV 229E, NL63, OC43 y HKU1, pero no funcionan para SARS-CoV-2, el cual requiere una RT-PCR específica. Sin embargo, una prueba positiva para HCoV u otro virus disminuye el índice de sospecha para COVID-19.

Anticuerpos

Aunque anticuerpos IgG e IgM han sido detectados desde el día cuatro, los niveles más altos están

después de la segunda semana. La IgM desaparece entre la quinta y la séptima semana.

Los anticuerpos neutralizantes son contra la proteína de ataque del huésped: el dominio de unión al receptor de la proteína S. Sin embargo, las pruebas de anticuerpos producidas actúan contra proteínas de la nucleocápside. La sensibilidad de la IgM de la nucleocápside es baja (51.9%). Existe un debate si estos anticuerpos tienen correlación con anticuerpos neutralizantes, al parecer según datos actuales los títulos elevados podrían indicar protección.

Existe preocupación por la interpretación de estos anticuerpos debido a la alta probabilidad de reacción cruzada con otros coronavirus (falsos positivos) y ante la escasa validación de estas pruebas que pueden llevar a tener falsos negativos; también desconocemos la duración y persistencia de la protección de anticuerpos neutralizantes en el tiempo.¹³

Como se mencionó anteriormente, el síndrome inflamatorio en niños y adolescentes se caracteriza por serologías positivas, lo que hace sospechar que la clínica sea secundaria a un proceso de infección por SARS-CoV-2 de dos a cuatro semanas previas a la aparición de los síntomas.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

En niños el hallazgo en la radiografía de tórax más frecuente fue la opacidad bilateral en vidrio esmerilado (32.7%). También se informan consolidados bilaterales a menudo en la periferia de los pulmones. En la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax 32% de los pacientes tenían consolidaciones en vidrio esmerilado, 18.7% consolidados irregulares localizados, 12% consolidados irregulares bilaterales y 1.2% infiltrados intersticiales.⁹ Asimismo, se ha reportado en pediatría el signo del halo. La resolución de las lesiones en la TAC de tórax pueden ser tardías, incluso podrían verse cuando el niño esté asintomático y tenga una RT-PCR para COVID-19 de control negativa.¹⁴

COINFECCIONES

En tiempos en los que recibimos abundante información sobre COVID-19, es importante recordar que los menores de cinco años especialmente, presentan a menudo infecciones respiratorias y éstas se incrementan con la llegada del invierno. Existen pocos datos de coinfección viral en pacien-

tes positivos para SARS-CoV-2. Tres estudios, uno en China y dos en EUA variaron en sus resultados mostrando un porcentaje de coinfección de 2.99, 5 y 7.5%, respectivamente. *Rhinovirus/enterovirus*, otros coronavirus humanos comunes, virus sincitial respiratorio, virus de Epstein Barr e influenza fueron los principales virus encontrados. En algunos reportes también se ha encontrado la coinfección de *Mycoplasma* en 20 a 26%.¹³⁻¹⁵

Se ha propuesto que las bajas tasas de coinfección viral (especialmente con *rhinovirus*) pueda ser explicado porque algunos virus interfieren con la capacidad de establecer infección de otras especies virales.¹⁶

Además, a pesar de la baja proporción de coinfecciones, la presencia de un patógeno que no sea SARS-CoV-2 puede no proporcionar la seguridad de que un paciente tenga COVID-19, por lo menos hasta tener una RT-PCR detectada para el nuevo coronavirus.^{11,12}

TRATAMIENTO DE COVID-19

Existen algunos reportes de las terapias farmacológicas que se han utilizado en pediatría, pero no es posible concluir que modifiquen favorablemente el curso clínico de la enfermedad. En adultos cabe mencionar el uso de lopinavir/ritonavir, remdesivir, interferón, ribavirina, glucocorticoides, inmunoglobulina (IGIV), inmunomoduladores y medicina tradicional china. Uno de los primeros medicamentos utilizados fue hidroxicloroquina, pero en los últimos estudios realizados ha llamado más su atención por sus efectos adversos, además de no tener efecto significativo en el curso clínico.

Estudio solidaridad

«Solidaridad» es un ensayo clínico aprobado por la OMS en adultos, con el objetivo de encontrar un tratamiento eficaz contra COVID-19. En el ensayo se compararán tres opciones de tratamiento con la norma asistencial para evaluar la eficacia relativa de cada una de ellas frente a COVID-19. Mediante la participación en el ensayo de pacientes en múltiples países, «Solidaridad» tiene por objeto descubrir con rapidez si alguno de los medicamentos estudiados retrasa la progresión de la enfermedad o mejora la tasa de supervivencia. Podrán incluirse más medicamentos en el ensayo en función de los datos que vayan apareciendo sobre ellos.¹⁷

Mientras no haya pruebas suficientes, la Organización Mundial de la Salud advierte que los médicos y las asociaciones médicas no deben administrar estos tratamientos no probados a pacientes con COVID-19 ni recomendarlos a personas que se automedican con ellos. La OMS está preocupada por informes sobre personas que se automedican con cloroquina y que se están ocasionando daños graves.

Los medicamentos incluidos en los estudios «Solidaridad» son: remdesivir, lopinavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir + interferón beta-a.¹⁷

El 4 de julio de 2020, la OMS aceptó la recomendación del grupo directivo internacional del ensayo «Solidaridad» de interrumpir los grupos de tratamiento de COVID-19 con hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir.

Esta decisión se aplica a la continuación del ensayo «Solidaridad» en pacientes hospitalizados, pero no afecta a la posible evaluación de los efectos de la hidroxicloroquina y de la combinación lopinavir/ritonavir en pacientes no hospitalizados como profilaxis previa o posterior a la exposición a COVID-19. Se están ultimando los resultados provisionales del ensayo «Solidaridad» con el fin de someterlos a una revisión científica externa y publicarlos.¹⁷

Remdesivir

Los investigadores de un ensayo clínico que comparó el antiviral remdesivir con placebo en pacientes con enfermedad pulmonar concluyeron que se había obtenido un beneficio en disminución de la mortalidad y días de hospitalización si el medicamento se inicia antes de la ventilación mecánica, lo que sugiere que este antiviral produce un mayor beneficio cuanto antes se inicie. Otro ensayo clínico aleatorizado (ECA), de China, no mostró ningún beneficio.^{18,19} Éste es un tratamiento experimental no autorizado ni disponible en la mayoría de los países de Latinoamérica.

Lopinavir/ritonavir

Las pocas publicaciones respecto al tratamiento de COVID-19 en pediatría indican el uso de lopinavir/ritonavir, aunque su eficacia y seguridad en niños con COVID-19 es incierto. Este medicamento es un inhibidor de proteasa que inhibe la proteinasa principal del CoV, interrumriendo su replicación. Sin embargo, en un ensayo clínico en pacientes hospitalizados con COVID-19, el uso de lopinavir/ritonavir

no demuestra utilidad en la mejoría clínica cuando es utilizado en monoterapia, pero en el análisis de intención a tratar modificado y en algunos desenlaces secundarios su uso fue favorable.^{20,21} Cabe señalar que el medicamento se administró relativamente tarde en el curso de la enfermedad en este estudio. Por lo que su uso debe ser considerado en el contexto de un experimento clínico aprobado y probablemente puede tener mayor impacto clínico en el paciente si se utiliza en los primeros días de la enfermedad.

Inmunomoduladores

Los resultados preliminares del ensayo «CONVACTA» que evalúa la eficacia y seguridad de tocilizumab en COVID-19 no alcanzó su objetivo primario: mejorar el estado clínico de pacientes adultos hospitalizados con neumonía grave asociada con COVID-19. Tampoco se ha detectado ningún problema de seguridad. Por el momento no se considera necesario adoptar ninguna medida regulatoria para suspender o paralizar temporalmente el reclutamiento de pacientes en ensayos clínicos.²² Se espera futuras investigaciones para definir su efectividad. Se encuentran en marcha estudios con otros inmunomoduladores como anakinra (IL-1) y están en desarrollo anticuerpos monoclonales específicos para SARS-CoV-2.

Plasma convaleciente

El plasma convaleciente o anticuerpos neutralizantes que contienen suero contra el SARS-CoV-2 se ha propuesto como un tratamiento útil.^{23,24} Sin embargo, un ECA realizado en China comparó el uso de plasma convaleciente más terapia estándar con solo la terapia estándar y no encontró diferencias significativas en la mortalidad a 28 días. La terapia estándar fue en su mayoría antivirales, antibacterianos, medicina tradicional China y en algunos pacientes se utilizó inmunoglobulina humana endovenosa (IGIV) e interferón.^{25,26}

La Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) en unión con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) han desarrollado un consenso nacional basado en el consenso de expertos e informado en la evidencia sobre atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en el boletín 3, al tratar el punto del manejo de medicamentos actualiza en relación al uso de esteroides:²⁷

- Se sugiere evitar el uso de corticosteroides de manera rutinaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2.
- Se recomienda el uso de dexametasona en pacientes con requerimiento de oxígeno o ventilación mecánica, preferiblemente con más de siete días desde el inicio de síntomas. Se recomienda que la duración del tratamiento con corticoides sea hasta por 10 días.
 - Para el uso de dexametasona se debe descartar infección por influenza; en caso de que ésta se documente, no se debe usar el medicamento.
 - En caso de no haber disponibilidad de dexametasona se pueden utilizar dosis equivalentes de metilprednisolona, hidrocortisona o prednisolona.
 - En pacientes que reciban esteroides es deseable el uso de ivermectina para profilaxis de infección por *Strongyloides*. En los casos en los que se encuentre contraindicado el uso de ivermectina por la edad del paciente se sugiere desparasitar con albendazol.

AISLAMIENTO SOCIAL Y EL PAPEL DE LOS NIÑOS EN LA PANDEMIA

Para reducir el R₀ (índice reproductivo básico) o la tasa de infección se están utilizando políticas desde los gobiernos de cada país, entre las que se encuentran las restricciones de viajes, cuarentenas,²⁸ y los niños en la mayoría de los países de Latinoamérica han dejado de ir a las instituciones educativas como método de aislamiento social.

Una de las principales preguntas que se hace la comunidad científica, los gobernantes y principalmente los padres es cuándo se reabrirá la educación presencial de los niños; sin embargo, son pocos los datos para responder esta interrogante que aún sigue sin respuesta.

Las hipótesis iniciales indicaban que el aislamiento de la población infantil era importante por la capacidad de los niños de ser mayores transmisores del virus que los adultos. Sin embargo, los argumentos para la transmisión del SARS-CoV-2 en las escuelas no son convincentes, al contrario del virus de la influenza.

Los efectos adversos del cierre de las escuelas pueden incluir la falta de educación e interacción social, afectando desproporcionadamente a los niños más vulnerables y desfavorecidos.²⁹ Por lo

tanto, se han sugerido otras medidas además de cerrar las escuelas para disminuir la transmisión de COVID-19, como promover la higiene y el distanciamiento físico en las escuelas.^{30,31} Un estudio realizado en Australia apoya esta propuesta. Se describen nueve estudiantes y nueve empleados con COVID-19 de 15 escuelas que tuvieron contacto cercano con 735 estudiantes y 128 empleados. Sólo dos infecciones secundarias se identificaron, ninguna en adultos, un estudiante fue potencialmente infectado por un miembro del personal y otro estudiante tuvo contacto con dos compañeros de escuela infectados.³²

Además, existen otros estudios que indican que en los hogares los niños representan un bajo porcentaje de casos índice (aproximadamente 8% en 39 hogares), y los niños desarrollaron síntomas después de los adultos. Otros estudios publicados también sugieren que el niño no era la fuente de infección y que la mayoría adquirieron COVID-19 de adultos en lugar de transmitirlo a ellos.³³⁻³⁶

Otro punto importante es que las cargas virales de SARS-CoV-2 fueron similares a las de otros grupos de edad, lo que aumenta la preocupación de que los niños podrían ser tan infecciosos como los adultos,³⁷ pero al ser levemente sintomáticos podrían liberar menos partículas infecciosas al ambiente.³⁴

En conclusión, es conocido que el cierre de las instituciones educativas puede aumentar las desigualdades sociales en los países latinoamericanos, ya que muchos niños no tienen la tecnología para desarrollar la modalidad de educación virtual utilizada en el confinamiento. Por lo tanto, los gobiernos deben considerar, en tiempos de COVID-19, la manera de incorporar la presencialidad escolar gradualmente, cabe señalar que se podrían evaluar modelos ya instaurados en otros países, pero teniendo en cuenta que el aislamiento social y la higiene de manos continúa siendo la manera más eficaz de controlar la expansión del virus, al no tener a disposición una vacuna o tratamiento efectivo a corto plazo.

PROFILAXIS Y VACUNAS

Se están realizando estudios para desarrollar una vacuna efectiva. Se desconoce si la infección al igual que la futura vacuna confieren inmunidad parcial o completa y la duración de esa protección, además de la interpretación de las pruebas serológicas para evaluar la efectividad de la vacuna.³⁸

REFERENCIAS

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239-1242.
2. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
3. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S et al. Detection of Covid-19 in children in early january 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020; 382 (14): 1370-1371.
4. Singh T, Heston SM, Langel SN, Blasi M, Hurst JH, Fouda GG et al. Lessons from COVID-19 in children: key hypotheses to guide preventative and therapeutic strategies. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2020; ciaa547. Available in: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa547>
5. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395 (10237): 1607-1608.
6. Hamiel U, Kozer E, Youngster I. SARS-CoV-2 rates in BCG-vaccinated and unvaccinated young adults. *JAMA*. 2020; 323 (22): 2340-2341. doi: 10.1001/jama.2020.8189.
7. Fang F, Luo XP. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020; 58 (0): E001.
8. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25 (18): 2000600. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600.
9. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*. 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
10. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Multisystem_Syndrome_Children/2020.1
11. Nowak MD, Sordillo EM, Gitman MR, Paniz Mondolfi AE. Co-infection in SARS-CoV-2 infected patients: where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? *J Med Virol*. 2020; 10.1002/jmv.25953.
12. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2085-2086.
13. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 323 (22): 2249-2251.
14. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55 (5): 1169-117.
15. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39 (6): 469-477.
16. Lopez-Medina E, Ardura MI, Siegel JD, Brock E, Sanchez PJ. 2009 influenza A in infants hospitalized at younger than 6 months. *J Pediatr*. 2012; 160 (4): 626-631.e1.
17. OMS. Ensayo clínico "Solidaridad" sobre tratamientos contra la COVID-19. 2020. Disponible en: <https://www.who.int>

- who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments
18. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2007764.
 19. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020; 395 (10236): 1569-1578.
 20. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (19): 1787-1799.
 21. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC et al. Infectious diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa478.
 22. Anonymous Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Available in: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>
 23. Cheng Y, Wong R, Soo YO et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24 (1): 44-46.
 24. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1582-1589.
 25. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; 324 (5): 460-470.
 26. Ranieri VM, Pettilä V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P, Brealey D et al. Effect of intravenous interferon β-1a on death and days free from mechanical ventilation among patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020.
 27. Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia, *Infectio.* 2020; 24 (3): 1-153.
 28. Chinazzi M, Davis JT, Ajelli M, Gioannini C, Litvinova M, Merler S et al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science.* 2020; 368 (6489): 395-400.
 29. Cauchemez S, Valleron AJ, Boelle PY, Flahault A, Ferguson NM. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature.* 2008; 452 (7188): 750-754. doi: 10.1038/nature06732.12.
 30. Litvinova M, Liu QH, Kulikov ES, Ajelli M. Reactive school closure weakens the network of social interactions and reduces the spread of influenza. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116 (27): 13174-13181. doi: 10.1073/pnas.1821298116.
 31. Armitage R, Nellums LB. Considering inequalities in the school closure response to COVID-19. *Lancet Glob Health.* 2020; 8 (5): e644. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30116-9.
 32. COVID-19 in schools-the experience in NSW. National Centre for Immunisation Research and Surveillance. New South Wales, Australia. April 26, 2020.
 33. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, Moussaoui D, Loevy N, Diana A et al. COVID-19 in children and the dynamics of infection in families. *Pediatrics.* 2020; 146 (2): e20201576.
 34. Lee B, Raszka WV Jr. COVID-19 transmission and children: the child is not to blame. *Pediatrics.* 2020; 146 (2): e202004879.
 35. Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, Pan S et al. Coinfection and other clinical characteristics of COVID-19 in children. *Pediatrics.* 2020; 146 (1): e20200961.
 36. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (6): 1547-1551.
 37. Jones TC, Jones TC, Mühlmann B, Veith T, Biele G, Zuchowski M, Hoffmann J et al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. *medRxiv.* 2020.
 38. Mayo Clinic. Vacuna contra la COVID-19 (coronavirus): obtén la información verdadera. 2020. Disponible en: www.mayoclinic.org/es-es/coronavirus-vaccine/art-20484859

*Correspondencia:***Dr. Iván Benavides Reina**

E-mail: medicoputumayo@hotmail.com

HIGHLIGHTS

doi: 10.35366/96846

Virus Madariaga (VMAD): una encefalitis latente para América Latina

Madariaga Virus (MADV): a latent encephalitis for Latin America

Iván Renato Zúñiga Carrasco,* Janett Caro Lozano†

* Jefe del Departamento de Epidemiología. UMF No. 223, IMSS, Lerma, México.

† Jefa del Departamento de Epidemiología. HGZ C/MF No. 1, IMSS, Chetumal, Quintana Roo.

RESUMEN

El virus Madariaga (VMAD), antes conocido como virus de la encefalitis equina del este, es un virus de ARN de sentido positivo monocatenario (familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*) transmitidos por mosquitos. En América Central y del Sur da lugar a un espectro de enfermedades en los seres humanos que van desde fiebres no diferenciadas hasta encefalitis mortal y hemorragia. Los mosquitos de la especie *Culex*, subgénero *Melanoconion*, se han atribuido como vectores enzoóticos en América Latina. En la vida silvestre se ha encontrado en roedores del género *Oryzomys*, zarigüeya común *Didelphis marsupialis*, varias especies de aves y en serpientes.

Palabra clave: Virus Madariaga, *Culex*, encefalitis equina del este, América del Sur.

INTRODUCCIÓN

El virus Madariaga (VMAD) y los virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV) son virus de ARN de sentido positivo monocatenario (familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*) transmitidos por mosquitos, ambos circulan en la mayor parte del continente americano. En América Central y del Sur dan lugar a un espectro de enfermedades en los seres humanos que van desde fiebres no diferenciadas hasta encefalitis mortal y hemorragia. El virus Madariaga, antes conocido como virus de la encefalitis equina del este de América del Sur, no se asociaba con brotes en humanos antes de 2010, en dicho año se

ABSTRACT

*Madariaga Virus (MADV), formerly known as Eastern Equine Encephalitis Virus, is a single-stranded positive-sense RNA virus (family Togaviridae, genus Alphavirus) transmitted by mosquitoes. In Central and South America it gives rise to a spectrum of diseases in humans, ranging from undifferentiated fevers to fatal encephalitis and hemorrhage. The mosquitoes of the *Culex* species, subgenus *Melanoconion*, have been attributed as enzootic vectors in Latin America. In wildlife it has been found in rodents of the genus *Oryzomys*, common opossum *Didelphis marsupialis*, several species of birds and in snakes.*

Keywords: Madariaga Virus, *Culex*, eastern equine encephalitis, South America.

reportó el primer brote de VMAD humano conocido en la Región de Darién, Panamá. Durante este brote, VMAD y VEEV comenzaron a circular al mismo tiempo, con más de 100 casos sospechosos y 19 hospitalizaciones; VMAD se confirmó en 13 casos, VEEV en 11 y se detectó un caso de infección cruzada.¹

Las cepas del linaje II-IV del virus de encefalitis equina del este de América del Sur (VEEV AS) manifestaron una nueva especie llamada virus Madariaga (VMAD), basada en la ubicación de la cepa más antigua aislada en 1930 en el Partido General Madariaga Provincia de Buenos Aires, Argentina. El virus Madariaga está compuesto por tres subtipos antigenica y genéticamente distintos, designados como subtipos VMAD II, III y IV, que corresponden a su designación anterior como VEEE II, III y IV.²

Financiamiento: Ninguno.
Conflictos de intereses: Ninguno.



Citar como: Zúñiga CIR, Lozano JC. Virus Madariaga (VMAD): una encefalitis latente para América Latina. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33 (4): 174-177. <https://dx.doi.org/10.35366/96846>



El análisis filogenético de cepas de VMAD aisladas en el brote de 2010 reveló que el virus circulante era muy similar al de Panamá de 1984 y 1986, asociados con brotes de equinos, por lo tanto no fue una cepa importada de manera reciente. El mecanismo de circulación enzoótica para la aparición de VMAD como patógeno humano permanece desconocido. En comparación, los brotes de VEEV y las epizootias que involucran la amplificación equina han resultado en hasta 100,000 casos humanos y miles de muertes equinas en América Latina.

Los mosquitos de la especie *Culex*, subgénero *Melanoconion*, se han atribuido como vectores enzoóticos en América Latina para VMAD y VEEV. Se cree que ambos virus se mantienen en ciclos enzoóticos estables entre epizootias/epidemias. La evidencia hasta la fecha sugiere que los roedores son los principales huéspedes en los ciclos enzoóticos de VEEV. La explicación sobre los hospedadores de VMAD enzoótico es esencial para comprender la dinámica de transmisión, especialmente después de la aparición de VMAD como un patógeno humano. Un huésped de amplificación es aquel que es susceptible a la infección, desarrolla títulos elevados de viremia prolongada y alberga un vector artrópodo que es competente para la transmisión.

La serología sirve para detectar inicialmente posibles huéspedes amplificadores, identificando las especies infectadas o aquellas con antecedentes de exposición al virus. Estudios de infección por VMAD en la vida silvestre han encontrado el virus en roedores del género *Oryzomys*, zarigüeya común *Didelphis marsupialis* y varias especies de aves. Se han examinado pocas especies y especímenes de reptiles, pero existe evidencia sólida para virus de encefalitis equina del este de América del Norte (VEEE AN) en serpientes. Hay un estudio, el cual incluyó infecciones experimentales en ratas del algodón (*Sigmodon hispidus berlandieri*) y gorriones domésticos (*Passer domesticus*) demostrando que las ratas jóvenes desarrollaron niveles altos de viremia de VMAD que en los adultos, mientras que los gorriones domésticos desarrollaron niveles altos de viremia con VEEE NA que VMAD. Hay que destacar que se han tomado muestras de murciélagos de las familias *Phyllostomus discolor* y *Carollia perspicillata*, los cuales tenían anticuerpos para VMAD. Entre los roedores, el ratón de caña de cola corta (*Zygodontomys brevicauda*) tuvo la tasa más alta de seroprevalencia VMAD seguida de la rata negra (*Rattus rattus*), la rata arrocera de patas

largas (*Transandinomys bolivaris*) y la rata espinosa de Tome (*Proechimys semispinosus*). La rata de caña de cola corta se encontró presente y numerosamente en granjas y pastizales, mientras que la rata negra estaba presente en las aldeas. Estos resultados corroboran los hallazgos epidemiológicos reportados que muestran asociaciones de seropositividad de VMAD con la granja, el ganado, el pastizal y la casa. El ganado ha sido examinado con poca frecuencia, pero se ha observado que son hospedadores incidentales para VMAD. Un análisis en Guatemala del vector para VMAD, *Culex taeniopus* fue identificado en el ganado como el huésped principal.^{1,3}

EPIDEMIOLOGÍA

Factores de riesgo y protectores para VMAD

La presencia de anticuerpos VMAD es mayor cuando se vive, trabaja o frecuenta lugares con pastizales y presencia de ganado, principalmente equinos, practicar la pesca en zonas lacustres, aquellas personas que transitan o trabajan en cultivos de arroz, sandía y yuca, y finalmente aquellas personas cuyas características particulares de la casa pueden ser: pisos de tierra, paredes de metal corrugado, techos de paja o presencia de un pozo cerca.

Los factores de protección significativos incluyen: tener arbustos a menos de 10 metros de la casa y el manejo adecuado de desechos municipales en lugar de quemar, enterrar, arrojar a ríos o llevarlos a un basurero al aire libre. Otros factores de protección incluyen ventanas con vidrio (en comparación con ventanas abiertas o ventanas de madera), pisos de cemento, crianza y posesión de cerdos y agua entubada.¹

Tener ventanas con cristales protege contra la entrada de mosquitos, mientras que la recolección de desechos municipales puede disminuir la reproducción o el aprovisionamiento de mosquitos y/o hospederos. De manera similar, tener agua entubada también puede reducir la reproducción de mosquitos al reducir el agua estancada. Los hallazgos sobre la abundancia de ratas negras en los hogares y la seropositividad con VMAD de éstas también sugirieron la transmisión domiciliaria.^{1,3}

CUADRO CLÍNICO

Inicia con una infección del tracto respiratorio, siete días antes del inicio de los síntomas, hay fiebre alta

(39-40 °C), con duración de dos días, seguida por fatiga severa, cefalea, náusea, vómito, astenia, malestar general, puede haber erupción maculopapular intensamente pruriginosa que persiste durante cinco días después de la aparición de la fiebre, el padecimiento progresó rápidamente a encefalopatía con datos principalmente de ataxia, hemiplejia, parálisis de los nervios craneales, neuritis óptica, alteraciones del lenguaje, hemiparesia y episodios de convulsiones tónico-clónicas (las convulsiones son frecuentes en los pacientes menores de cinco años de edad). De 11 a 16% de los pacientes pueden presentar insuficiencia respiratoria. Asimismo, hay taquicardia, taquipnea, rigidez en el cuello sin síntomas de irritación meníngea. Puede haber disminución en el estado de alerta con desorientación en el tiempo-espacio y Babinski positivo marcado a lado izquierdo.^{3,4}

LABORATORIO

Es común encontrar leucocitosis, neutrófilos elevados, bandas, porcentaje de linfocitos bajo, proteína C reactiva > 10 mg/dL, el líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser claro, incoloro, con presencia de leucocitos de predominio mononuclear, puede haber presencia de glóbulos rojos y hay elevación de proteínas. Las muestras de suero son analizadas para anticuerpos contra VMAD y VEEV usando ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés) y confirmado con prueba de neutralización de reducción de placa.⁴

PATOLOGÍA

Se observa en la corteza frontal una encefalomielitis linfoplasmocítica difusa multifocal no supurada con infiltración perivasicular por linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y algunos neutrófilos, vasculitis con células endoteliales y edema. También se pueden observar lesiones moderadas en el tronco cerebral que afectan principalmente a la materia gris, se observan lesiones leves en el cerebelo y la médula espinal a nivel cervical. No se observan lesiones en la médula espinal a nivel dorsal y lumbar.⁵

IMAGENOLOGÍA

Imágenes de resonancia magnética (RM) del cerebro revelan lesiones hiperintensas múltiples en imágenes ponderadas a nivel de T2 y recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR, por sus siglas en inglés)

en la cortical. El nivel subcortical es más evidente en el hemisferio derecho a nivel frontal y parietal, así como compromiso bilateral de los núcleos basales y tálamo-mesencefálicos en la región derecha. La RM axial y sagital puede mostrar un aumento de señal en FLAIR sobre lesiones múltiples en la región tálamo-mesencefálico y la región frontal-parietal derecha subcortical. La RM suele mostrar lesiones de parche con márgenes mal definidos de aumento de señal en T2 y FLAIR.⁴

TRATAMIENTO

El manejo debe ser en la Unidad de Cuidados Intensivos. Los esteroides son usados en dosis altas, se recomienda usar metilprednisolona o dexametasona durante tres a cinco días, seguidos de esteroides orales durante cuatro a seis semanas. La inmunoglobulina intravenosa inyectable (IGIV) se ha utilizado con éxito, también puede administrarse aciclovir. La recuperación completa puede ser a lo largo de varias semanas.⁴

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Neurosífilis, síndromes para neoplásicos, meningoencefalitis tuberculosa, encefalitis metabólicas, urémicas y hepáticas.⁶

CONCLUSIÓN

Se han realizado estudios serológicos transversales, los cuales han informado tasas de seropositividad entre 2 y 5% en Panamá y Perú. Sobre la base de estas observaciones se ha hipotetizado que la enfermedad en los humanos puede llegar a ser, en algunos casos, asintomática o relativamente leve, dando como resultado escasos datos clínicos a pesar de un nivel subyacente de la endemidad dentro de la población. VMAD puede causar una enfermedad febril relativamente leve y autolimitada en los niños. Desde un punto de vista epidemiológico puede haber casos tanto en ciudades (la transmisión urbana refleja de manera directa el contagio entre humanos) como en zonas rurales (la transmisión selvática dependiente de pequeños reservorios de mamíferos).³

REFERENCIAS

- Vittor AY, Armien B, Gonzalez P, Carrera JP, Dominguez C, Valderrama A et al. Epidemiology of emergent madariaga

- encephalitis in a region with endemic venezuelan equine encephalitis: initial host studies and human cross-sectional study in Darien, Panama. PLoS Negl Trop Dis, 2016; 10 (4): 1-20.
2. Arrigo N, Weaver S. In the genus Alphavirus, create a species named Madariaga virus comprising some of the virus strains currently classified in the species Eastern equine encephalitis virus. Available in: https://talk.ictvonline.org/files/ictv_official_taxonomy_updates_since_the_8th_report/m/vertebrate-official/4488 Consultado el 12/03/2019.
 3. Blohm G, Lednicky J, White S, Mavian C, Márquez M. Madariaga virus: identification of a lineage III strain in a venezuelan child with acute undifferentiated febrile illness, in the setting of a possible equine epizootic. Clin Infec Dis. 2018; 67 (4): 619-621.
 4. Luciani K, Abadía I, Martínez A, Cisneros J, Guerra I, García M et al. Case report: Madariaga virus infection associated with a case of acute disseminated encephalomyelitis. Am J Trop Med Hyg. 2015; 92 (6): 1130-1132.
 5. Silva M, Auguste A, Terzian A, Vedovello D, Riet F. Isolation and characterization of Madariaga Virus from a horse in Paraíba State, Brazil. Transbound Emerg Dis. 2017; 64 (3): 990-993.
 6. Madrid D, Pagoaga A, Barahona J. Encefalitis Viral: Una Gran Simuladora. Rev Hon Pos Psiq. 2016; 1: 9-15.

Correspondencia:

Dr. Iván Renato Zúñiga Carrasco
E-mail: ivan.zuniga@imss.gob.mx

Behavior of influenza in the state of Mexico and its climatic correlation: analysis of 2009-2018

Comportamiento de la influenza en el Estado de México y su correlación climática: análisis del 2009-2018

José de Jesús Coria Lorenzo,* Enrique Rafael Ortiz García,‡ Leo Edgar Mancilla,§
Nurse Evelyn Pla Esquivel,|| Xóchitl Mirón Calderón,¶ Andrea Coria Guerrero**

* Infectious Disease Specialist Pediatrician; Advisor of the Department of Epidemiology of ISEM (Institute of Health of the State of Mexico); State Head of the Influenza Program 2015-2018; State Head of the Tuberculosis Program 2017-2018; MD of Department of Infectious Diseases in the Hospital Infantil de México «Dr. Federico Gómez Santos» & Member of the Mexican Academy of Pediatrics.

† Infectious Disease Specialist Pediatrician; Vice-principal of Epidemiology of ISEM (Institute of Health of the State of Mexico).

§ Geographer of the Department of Epidemiology of the ISEM.

|| Assistant of Influenza Program of epidemiology of ISEM (Institute of health of the State of Mexico).

¶ MD, Chief of Department of Mycobacteriosis of Epidemiology of ISEM (Institute of Health of the State of Mexico).

** Style Corrector.

ABSTRACT

The abrupt changes of the climate and its diversity, as well as the direction of the winds in a certain region, are known to be a favorable factor for the appearance of acute respiratory illnesses like cold, laryngitis, pneumonia and influenza between others, the same that are related more with some seasonal period as the one that predominates over the dry-cold climate and/or climate with few moisture. Therefore, it is important to know if the climatic factors or environmental and geographic influence or were influential in the distribution of cases of influenza in the 125 municipalities of the state of Mexico. We reviewed the annual concentrations of databases in Excel with a positive result for some type of influenza from the pandemic (2009) until the end of the 2018 season (epidemiological week 20). We analyze the circulation of the virus according to the cardinal points, climatic and geographic conditions, municipalities and jurisdictions and its proximity to the CDMX (Mexico City). Our results were: of one total 19,444 suspected cases analyzed, 4,594 positive cases were found, of which the majority (3,561 [77.51%]) focused only in 19 municipalities and the rest (1,033 [21.8%]) were presented in the different towns. The circulation of the virus was mainly in those places located to the north of the city of Mexico, regardless if it is registered as a municipality or jurisdiction. The municipalities with the largest registry of cases of influenza were: Nezahualcoyotl, Ecatepec, and Naucalpan. **Conclusions:** This behavior in the State of Mexico could be first; The municipalities with the highest

RESUMEN

Se sabe que los cambios abruptos del clima y su diversidad, así como la dirección de los vientos en una determinada región son un factor favorable para la aparición de enfermedades respiratorias agudas como catarro, laringitis, neumonía y gripe, entre otras; las mismas que se relacionan más con algún periodo estacional como el que predomina sobre el clima seco y frío y/o el clima con poca humedad. Por lo tanto, es importante saber si los factores climáticos o ambientales y geográficos influyen o fueron influentes en la distribución de los casos de gripe en los 125 municipios del Estado de México. Revisamos las concentraciones anuales de las bases de datos en Excel con un resultado positivo para algún tipo de gripe desde la pandemia (2009) hasta el final de la temporada de 2018 (semana epidemiológica 20). Analizamos la circulación del virus según los puntos cardinales, las condiciones climáticas y geográficas, los municipios y jurisdicciones y su proximidad a la CDMX. Nuestros resultados fueron: de un total de 19,444 casos sospechosos analizados, se encontraron 4,594 casos positivos, de los cuales la mayoría (3,561 [77.51%]) se concentraron sólo en 19 municipios y el resto (1,033 [21.8%]) se presentaron en los diferentes pueblos. La circulación del virus se produjo principalmente en los lugares situados al norte de la Ciudad de México, independientemente de que esté registrada como municipio o jurisdicción. Los municipios con el mayor registro de casos de gripe fueron: Nezahualcóyotl, Ecatepec y Naucalpan. **Conclusiones:** Este comportamiento en el Estado de México podría ser el primero; los municipios con mayor

Financing: The material and supplies required for the preparation of this writing was given by the participants of the same.

Conflict of interest: For the preparation of this manuscript, all the authors declare that not existed a conflict of interest whatsoever or commercial or economic.



How to cite: Coria LJJ, Ortiz GER, Mancilla LE, Pla ENE, Mirón CX, Coria GA. Behavior of influenza in the state of Mexico and its climatic correlation: analysis of 2009-2018. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33 (4): 178-190. <https://dx.doi.org/10.35366/96847>



number of cases of influenza are within the defined areas with dry steppe and semidry. And in addition to the correlation of the following geographical factors helping for the spread of the virus of influenza, such as the formation of microclimates, latitude, and circulation of winds (predominantly north to south, east to west), topography, solar radiation, environmental pollution, and human activity. That in combination makes atmospheric basins, which favorises the virus to find ideal conditions for its spread.

Keywords: Influenza virus, climate, winds, topography, environment, State of Mexico, Mexico City (CDMX).

INTRODUCTION

A. economic impact: The direct and indirect prices for the public health, only associated to influenza (without including the interruptions in the trade and other costs for the business and the industry) have been estimated in \$181 thousand million dollars for the perspective of a moderated pandemic, with no interventions (similar to the ones in 1957 and 1968). The next possible threat is foreseen to be H5N1 or even worse H9N2, therefore before such a threat, the United States of North America and their international associates like the WHO-GIRS (World Health Organization - Global Influenza Surveillance and Response System) have combined efforts to be able to answer quickly and effectively to reduce the scope and the magnitude of the potentially catastrophic consequences in money expenses.^{1,2}

Currently, influenza is considered within diseases epidemiological surveillance for its impact on public health, and costs that represent both the State (Government); for companies by labor absenteeism by disease at any given time (loss of day's/work/day's/production); for schools in terms of student achievement (learning) and at last for the same patient who in our environment, the vast majority have to pay his health care and its medications.

B. The seasonal flirtation of the prevention vs the illness: Every year influenza or flu comes touching doors, but, not only in the countries (Canada, The United States) is also comes in ours, México, and some others of Center America; in general in the north countries it starts at the beginning of Autumn, in México, the period of influenza begins in the 40th epidemiologic week and end in the 20th week of the following year. In the USA and equally in Mexico the means of diffusion are replete with allusive signs to the period. The experts on the topic, appear in the programs of news of the television or radio, quoting during the interview, the past statistics and the waiting

número de casos de influenza se encuentran dentro de las áreas definidas con estepa seca y semiseca. Además de la correlación de los siguientes factores geográficos que contribuyen a la propagación del virus de la gripe, como la formación de microclimas, la latitud y la circulación de los vientos (predominantemente de norte a sur, de este a oeste), la topografía, la radiación solar, la contaminación ambiental y la actividad humana. Eso en combinación hace que las cuencas atmosféricas favorezcan que el virus encuentre las condiciones ideales para su propagación.

Palabras clave: Virus de la influenza, clima, vientos, topografía, medio ambiente, Estado de México, Ciudad de México (CDMX).

for the following period, speculating whether the patient's more vulnerable, and cheering each of those up from the hearing to vaccinate against influenza. Every nation is apparently mobilized for this period, since we know that the immunization by means of the vaccination is the best method to prevent the infection, the illness and its complications, that is the motive for which from the period of the flu 2010-2011, the Advisory Committee of Practices of the Immunization (ACIP) has recommended that the persons of 6 months and the elders (> 60 years) receive annual vaccinations with the most updated strains of the influenza, or with the ones that are foreseen to be circulating in a certain year. Based in studies and information of awareness of viral circulating strains, the WHO across GISRS (WHO-GISRS Organization-global World Health Influenza Surveillance And response System) determines the composition of the vaccines of influenza of every following year, monitoring circulating viruses in the human being during the course of every period, and by means of the analysis of the changes and antigenic mutations, is how it expresses the recommendations of which strains or lineages must be included in the following annual or seasonal vaccine.³⁻⁵

Everything seems fine, right? ... Yes and No. Yes: if the sensitization or awareness of the importance of vaccinating has been shown to be higher than in past years. **No:** because despite the availability of more than a dozen influenza vaccines in various preparations, it continues to cause significant morbidity and mortality.

The severity of the flu changes the period a period, depending this on the circulation of the viral-specific strains; of that so well the new vaccines combine to the circulating viruses, and of all the people one manages to vaccinate. In general, all the vaccines against the flu work better between healthy adults and major children. The prices of the infection of the flu are the highest between children younger than 5 years, pregnant

women and aged adults. The incidence of influenza is major between children < 5 years (with a major risk of dying in the persons younger than 2 years), who truly develop serious complications, but less common than the biggest adults for which the mortality is lower. Serious complications, hospital management, and related deaths are higher in particular in person's ≥ 65 years, pregnant women and persons of any age with comorbidities that increase the risk for it (asthmatic, hyper tenses, diabetic, obese, immunocompromised, between others).⁶

And this is what makes that not everything goes well, coupled with that according to the goal, flu vaccination rates have fallen as far as the aims or goals of healthy people in 2020. An example, during the flu season 2011-2012, the vaccination coverage in the United States (USA) at the national level among children 6 months to 17 years was 56.7% (compared with 70% healthy people 2020 goal) and among adults ≥ 18 years was the 38.3% (compared with the objective of the healthy people 2020 90%). In Mexico according to the Specific Program of Action – about Universal Vaccination (Program of health), the universal coverage of vaccination in children < 5 years (included it vaccines against influenza) in 2012 was 85.50% and in adults > 60 years the coverage was closely 56.53%, for which the considered goal in this Government (2013-2018/President period) is claimed to be for the whole population including vaccines of children and adults of > 95%. As such Mexico is known as one of the countries with better coverage's of vaccination, from what it seems it had no problems with the goal of the healthy people.⁷

As such influenza in our country (Mexico) according to the guidelines of the DGE (General direction of epidemiology) of the SS (Ministry of Health) began its surveillance week 40 and ends at the 20 of the following year, but the greatest number of cases or flirting this, It occurs from the 52 weeks to week 12 of next year. That is where prevention interventions must be 100% to avoid falling into their networks or to be a catch or avoid flirting with infection vs disease.⁸

Demography, geography, and climate of the State of Mexico

Mexico, normally called the Mexico State to distinguish it from the country, is one of the thirty-one States that, together with the city of Mexico, form the Mexican United States, and its population is referred to as a state. Its capital is Toluca de Lerdo,

and its most populous city is that of Ecatepec de Morelos. It is located in the central region South of the country, bordering other States; to the North with Queretaro, to the Northeast with Hidalgo, to the East by Tlaxcala, to the Southeast with Puebla, to the South by Morelos and virtually surrounds the Mexico City (CDMX), Guerrero Southwest and to the West by Michoacán. With 22 357 km², it is the seventh less extensive, but the most densely populated. It was founded on March 2, 1824.

Most mexiquense territory is located in the central part of the Neovolcanic axis. Which includes the valleys of Mexico, Toluca, part of the Puebla-Tlaxcala Valley, as well as the mountain ranges of the Sierra Nevada, Monte de Las Cruces, Monte Alto, and Western summits. On this same plateau significant elevations as the volcano Popocatepetl (5500 m), Iztaccíhuatl (5220 m), Nevado de Toluca (4680 m) and hills (4120 m), Telapón (4060 m) Tlaloc, and Jocotitlán (3910 m) are located.⁹

Certainly, the state of Oaxaca is the state of the Mexican Republic with the highest number of municipalities (570), but it is also the one with the greatest number of these with smaller populations. The State of Mexico occupies the first place at the national level by its number of inhabitants (17,118,524 habits [2015]), and is a region with a significant number of municipalities (125 in total), of which the of Ecatepec de Morelos which is the largest of the entity; it represents the second most populated of the country (extension of 155 km², and with a million 688 thousand 258 people), and Nezahualcoyotl is the other municipality that while it is very large (63.74 km²) if it is the 10th most populous country with 1 million 140 thousand 528 people (17 thousand for each 1,000 Mts²). The State of Mexico contributes 9.8 of GDP (Gross Domestic Product) and is one of the most industrialized of all the entities of Mexico and Latin America.

When we evaluate the climate in the state of Mexico, we find that the existing climates in the Mexiquense entity according to the classification of Köpen modified by Enriqueta García adapted to the conditions of the Mexican Republic are the following: Temperate, semi-cold and cold in the mountainous areas, dry steppe and semi-dry in the northeastern region of the state, semi-warm and warm in the South and Southwest (*Figure 1*).^{10,11}

73% of the sub-humid temperate climate presents state, located in the high valleys of the north, center, and east; the 21% is warm sub-humid and is located toward the southwest, the 6% dry and semi-dry,

present in the northeast, and 0.16% cold weather, located in the upper parts of the volcanoes.^{12,13}

In terms of the pattern of circulation of winds in the State, the ministry of the environment of the GEM (Government of the State of Mexico) (2007), through the General Directory of Prevention and Control of Pollution Air, highlights that the general circulation of the atmosphere is regulated above the 1,000 m (meters above the sea level).⁹ The winds circulation within the State of Mexico is from East to West, but certain natural factors such as mountainous or Rocky elevations and location, which define the limits of the atmospheric basin, give rise to the concentration of heat in the neighboring municipalities of the Valley of Mexico (*Figure 2*).

The orographic factors affect the wind direction due to the variation in height in the main elevations and their location, however the difference of the winds are slightly different from the general circulation of the same, but both become important when the degree of solar radiation is concentrated in a particular area, the mountain barriers, atmospheric pressure and the behavior of the masses of air that contain lead to define units of geographic space that by these natural features make it different to other surrounding

areas delimiting atmospheric basins and different microclimates.^{14,15}

Given its geography and demography conducted a study through the Office of Epidemiology of the State of Mexico to assess the impact of influenza in this state, as it has two towns with the highest population of our country, which are also within the 10 most populated municipalities of our republic.¹⁶ Having two main objectives: 1. To know what has been the movement of the different types of influenza virus from the pandemic until the end of the 2016 season, in the different municipalities and/or Jurisdictions of the State of Mexico and 2. To know if some climatic, environmental and geographic factors influenced the distribution of cases of influenza in the different municipalities of the state of Mexico.

MATERIAL AND METHODS

To assess this, we reviewed the annual concentrates all the cases reported as positive for some kind of virus (cases collected by the surveillance of Health Units [USMIs monitors Influenza]), which were confirmed by the state laboratory, and that are stored in Excel from the pandemic event of 2009 until the end

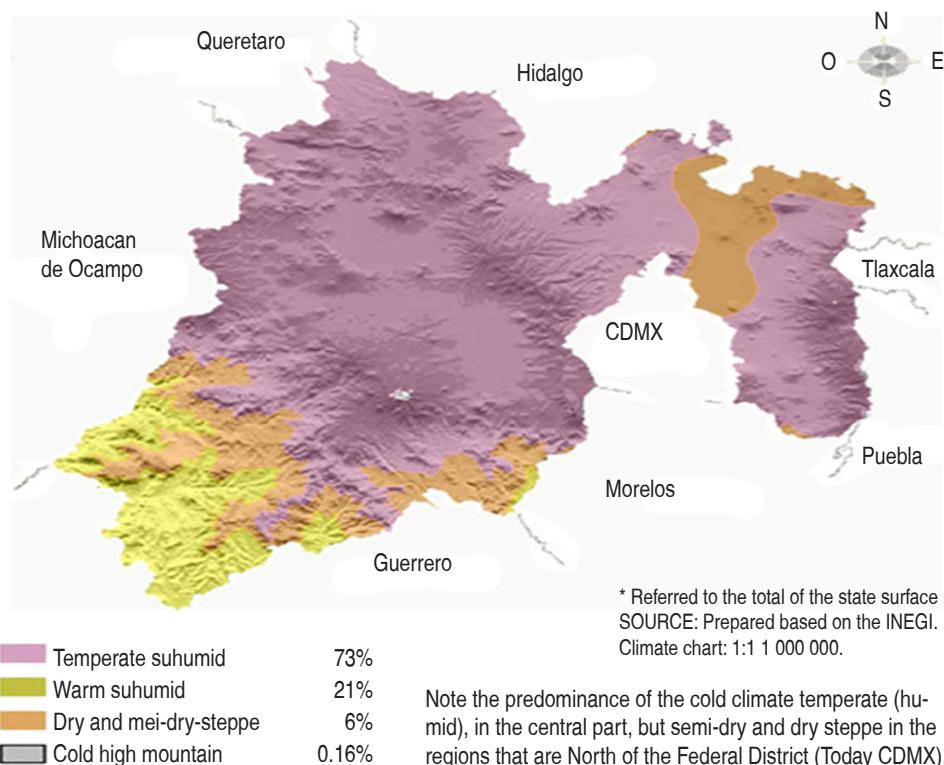
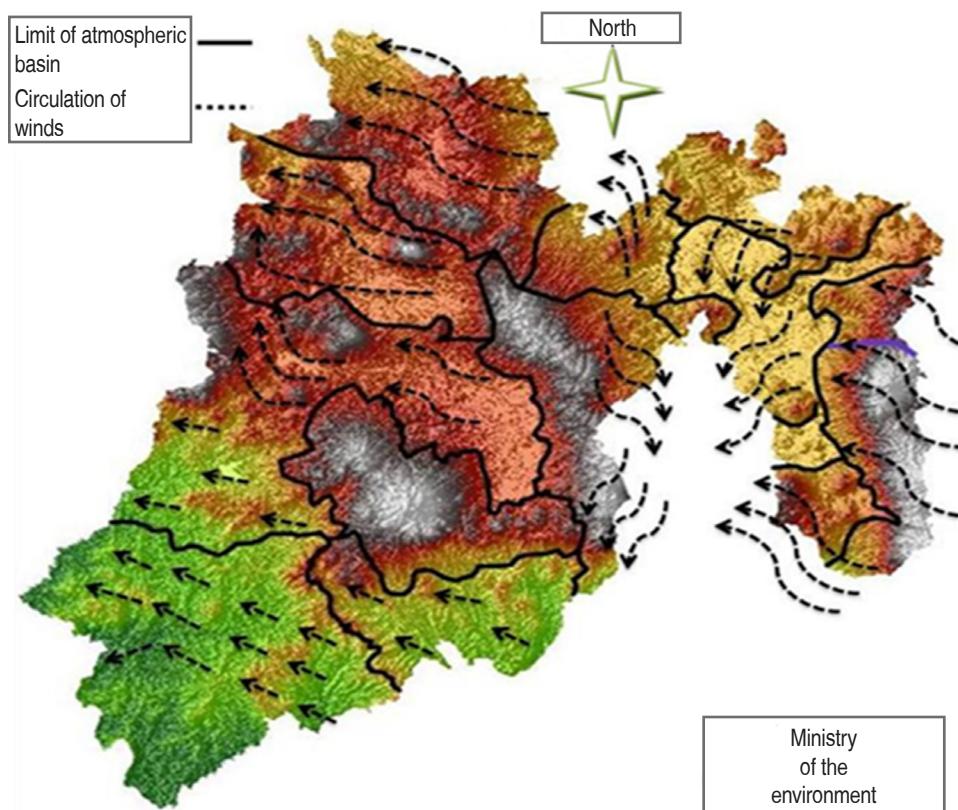


Figure 1:

Climates in the State of Mexico.

**Figure 2:**

Circulation of winds in the State of Mexico.

of the 2018 season (covering them from week 40 to the epidemiological week 20), such documents are in the Department of Mycobacterium and Communicable Diseases Epidemiology Branch of the ISEM (Institute of Health of the State of Mexico). All reports or records were based on the platform which was designed by the DGE (General Directorate of Epidemiology) as part of the strategy of sentinel surveillance of pandemic influenza in Mexico.¹⁷

The behavior or distribution of the influenza virus was carried out using the analysis of each of the seasons, to determine first simple frequencies and accumulated by each season analyzed. In the comparison between these periods of time observed, we analyzed by equal percentages, measures of central tendency and dispersion of the distribution of each virus in importance identified by each season observed. Similarly, in relation to the cases presented by the municipality and jurisdiction, we analyzed its incidence rate per 100 000 inhabitants in terms of number of population per entity, which was obtained from the data reported from two population censuses, from 2010 and the 2015; analyzing the incidence rate with the first census from the pandemic to the

2013-2014 season and the other four seasons with the 2015 census.

Distribution of influenza in the State of Mexico

From this evaluation will be recorded a total of 19,444 suspected cases, of which 4,594 (23.62%) were positive for some type of influenza virus. In the global predominance of AH1N1pdm-09 with 2,493 cases (54.30%) in the nine seasons, followed by AH3 (1,044 cases), influenza B with 556 cases, and influenza A endemic (501 cases). Independently and outside of the pandemic strain of influenza virus, the «A» prevailed in the 2010-2011 and 2011-2012 seasons with 138 (27.54%) and 171 (34.13%) cases, respectively, with respect to the strain of Influenza «B», was the rise in the season 2015-2016 follow for the season 2016-2017, unlike the other seven seasons with 201 (36.15%) and 129 (23.20%) cases respectively, however prevailing «H3» with 289 cases (27.68%) was in season 2015-2016. Just in three of the last four seasons (2014-2015, 2015-2016 and 2017-2018), there was a greater number in cases of the virus «H3»: 153, 289 and 223 per season,

in contrast to the smaller number of cases observed in the pandemic influenza seasons 2012-2013 and 2014-2015 (only 2 and 1 case respectively). Regardless of this, it highlights that the pandemic virus AH1N1 after the pandemic showed an increase in the number of cases, in general, every two years, cutting its biannual cycle in the 2016-2017 season where we register another increase with 238 cases. And it is striking that in the global of the identified strains; in the post-pandemic event was observed a similar increase every two years, as shown in *Tables 1 and 2*. We note that the seasons 2009-2010 and 2015-2016 recorded the highest number of confirmed cases of influenza, corresponding in its majority, to this last season (903 vs 871). Followed by the 2013-2014, 2011-2012 and 2016-2017 seasons with 733 and 664 and 471 confirmed cases respectively. The seasons 2017-2018, 2014-2015, 2012-2013 and 2010-2011 with many fewer cases; being of 294 - 224 - 220 and 214 respectively. The behavior of the

distribution of the prevalence of the different viral strains identified in the epidemiological season (week 40 to 20) in the State of Mexico is shown in *Figures 3 a 5*, according to the largest number of cases submitted for each strain identified. In *Figure 3* shows the distribution of the pandemic and the H3 and in the *Figure 4* the distribution of Influenza A and B. In the global distribution of suspected cases of influenza, we observed that at the end of the 2018 season the seasons that recorded the most events were the first four after the pandemic, in the following order: 2009-2010 - 2010-2011 - 2013-2014 - 2015-2016 and 2011-2012; with 5,138, 1,536, 3,851, 2,236 and 2,141 respectively. *Figure 5* shows the global distribution.

In terms of distribution by municipalities, of the 125 that has the State of Mexico if it is true that in some there was no case and in others there was a minimal of events, it should be noted that only 19 of them we detected the greatest number of confirmed cases of

Table 1: Ratio of the total number of cases confirmed influenza types per annual season and high season (SEM: 40-20): N = 4,594.

Virus type	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018	Total
AH1N1-pdm	801	10	468	2	560	1	385	238	28	2,493
INF-A	68	138	171	17	41	12	28	20	9	504
INF-B	1	11	5	88	29	58	201	129	34	556
AH3	1	55	20	113	103	153	289	87	223	1,044
Total	871	214	664	220	733	224	903	474	294	4,597

Note that cases of pandemic influenza showed a biannual course.

Table 2: Relationship of frequency of type of virus identified by season and their corresponding percentages in relation to the number total of each identified virus.

Season	Virus type and percentage								Total
	AH1N1-pdm	%	INF-A	%	AH3	%	INF-B	%	
2009-2010	801*	32.12*	68	13.57	1	0.09	1	0.17	871
2010-2011	10	0.41	138 ^{II}	27.54 ^{II}	55	5.26	11	1.97	214
2011-2012	468*	18.77*	171 ^{II}	34.13 ^{II}	20	1.91	5	0.89	664
2012-2013	2	0.08	17	3.39	113 ^I	10.82 ^I	88 ^I	15.82 ^I	220
2013-2014	560*	22.46*	41	8.18	103 ^I	9.86 ^I	29	5.21	733
2014-2015	1	0.04	12	2.39	153 ^I	14.65 ^I	58 ^I	10.43 ^I	224
2015-2016	385*	15.44*	28	5.58	289 ^I	27.68 ^I	201 ^I	36.15 ^I	903
2016-2017	238*	9.54*	17	3.39	87	8.33	129 ^I	23.20 ^I	471
2017-2018	28*	1.12*	9	1.79	228 ^I	21.83 ^I	34	6.11	299
Total	2,493	100.00	501	100.00	1,044	100.00	556	100.00	4,599

We note that H1N1 flu has shown a biannual course practically from the pandemic.

* = 1. ^I = 2. ^{II} = 3. ^I = 4.

Table 3: Cases of influenza by municipality and season and its rate of incidence.

Municipality	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018	Total
Municipality at north of CDMX (rate of incidence for 100,000 inhabitants)										2,080
Atizapán de Zaragoza	50 (10)	21 (4)	79 (16)	21 (4)	33 (6)	21 (4)	49 (9)	11 (2)	17 (3)	302 (57)
Cuautitlán	14 (10)	1 (0.7)	13 (9)	3 (2)	21 (14)	9 (6)	18 (12)	12 (8)	5 (3)	96 (64)
C. Izcalli	7 (1.4)	3 (0.6)	7 (1)	1 (0.2)	9 (1)	3 (0.5)	11 (2)	4 (0.7)	5 (0.9)	50 (9)
Coacalco	8 (2)	2 (0.7)	10 (3)	3 (1)	16 (5)	4 (1)	6 (2)	5 (1)	5 (1)	59 (20)
Ecatepec	129 (7)	20 (1)	53 (3)	14 (0.8)	91 (5)	8 (0.4)	100 (5)	65 (3)	17 (1)	497 (29)
Naucalpan	102 (12)	53 (6)	109 (13)	40 (4)	56 (6)	9 (1)	121 (14)	54 (6)	23 (2)	567 (67)
Tecámac	11 (3)	1 (0.2)	7 (1)	1 (0.2)	24 (6)	2 (0.4)	21 (4)	12 (2)	8 (1)	87 (19)
Tepotzotlán	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	10 (10)
Tlalnepantla	111 (16)	18 (2)	47 (7)	15 (3)	41 (6)	18 (2)	54 (7)	22 (3)	14 (1)	340 (48)
Tultitlán	13 (2)	2 (0.3)	8 (1)	2 (0.3)	20 (3)	4 (0.7)	13 (2)	9 (1)	1 (0.1)	72 (13)
Municipality at southwest of CDMX (rate of incidence for 100,000 inhabitants)										120
Malinalco	2 (7)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	2 (0.7)	2 (7)	1 (3)	1 (3)	11 (40)
Tejupilco	6 (8)	1 (1)	12 (16)	1 (1)	4 (5)	8 (10)	13 (16)	0 (0)	7 (8)	52 (2)
Tenancingo	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	7 (7)	8 (8)	34 (34)	1 (1)	5 (5)	57 (58)
Municipality at east of CDMX (rate of incidence for 100,000 inhabitants)										874
Chimalhuacán	20 (3)	1 (0.1)	15 (2)	3 (0.4)	25 (4)	4 (0.5)	31 (4)	17 (2)	6 (0.8)	122 (17)
Nezahualcóyotl	145 (13)	27 (2)	66 (5)	18 (1)	119 (19)	54 (5)	120 (11)	91 (8)	50 (4)	690 (66)
Texcoco	15 (6)	0 (0)	4 (1)	5 (2)	9 (3)	0 (0)	7 (2)	18 (7)	4 (1)	62 (25)
Municipality at southeast of CDMX (rate of incidence for 100,000 inhabitants)										108
Chalco	4 (1)	5 (1)	1 (0.3)	6 (2)	24 (7)	5 (1)	32 (9)	23 (6)	8 (2)	108 (31)
Municipality at west of CDMX (rate of incidence for 100,000 inhabitants)										359
Toluca	47 (5)	17 (2)	76 (9)	29 (3)	68 (8)	13 (1)	65 (7)	13 (1)	31 (3)	359 (41)
Municipality at northwest of CDMX (rate of incidence for 100,000 inhabitants)										20
Atlacomulco	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	2 (1)	9 (8)	1 (0.9)	1 (0.9)	20 (19)
Global	688 (7)	172 (1)	511 (5)	164 (1)	576 (6)	174 (2)	708 (7)	360 (3)	208 (2)	3561 (38)

influenza throughout the time of the seven influenza seasons. To prevail in the first place: Nezahualcoyotl city with 690 cases, followed by Naucalpan with 567, Ecatepec with 497 and Toluca with 359 cases, respectively, out of a total of 3,561 cases in 19 municipalities. The municipalities that fewer cases recorded were Atlacomulco, Malinalco, and Tepotzotlán with 20-11 and 10 cases respectively, as referred to in *Table 3*. The rest of confirmed cases (1,033) were presented in the rest of the remaining 106 municipalities of our state.

Epidemiological surveillance of influenza in the state of Mexico is evaluated by jurisdictions, which

represent 19 in total and 11 of them have the same name as your municipality. However, the assessing the number of cases of influenza by jurisdiction we observe a smaller number of events (190 cases), this distribution of cases in relation to the jurisdiction it was reported, are shown in *Table 4*.

Variability of influenza in the State of Mexico

The variability of the virus was present both by season and by isolated strain and with much more in terms of the number of identified cases. This is

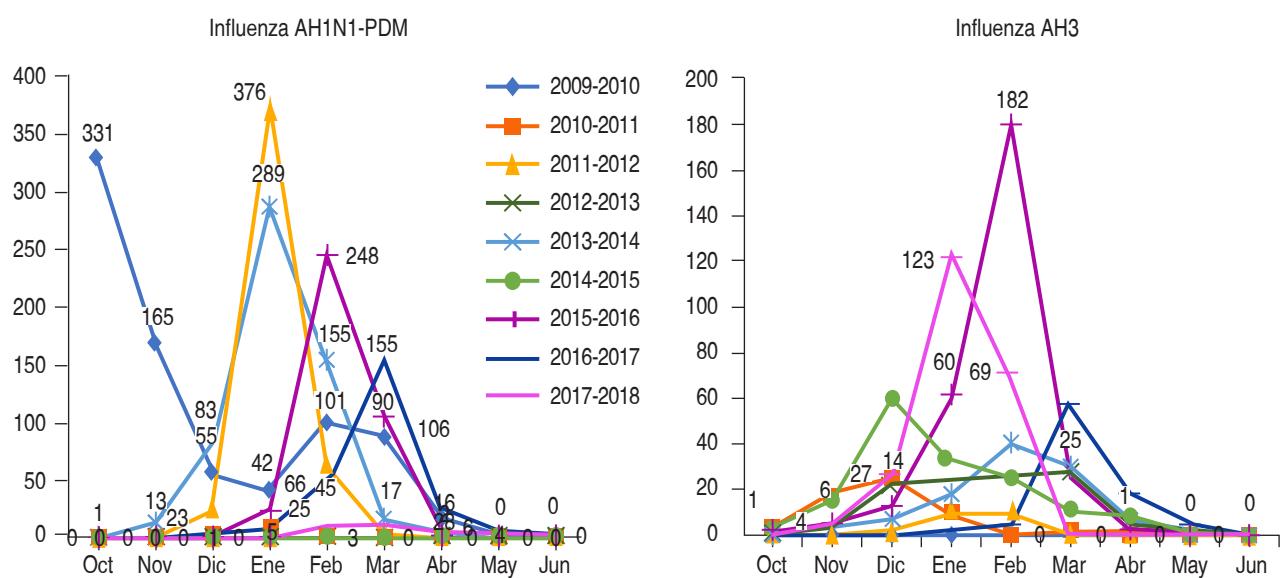
reflected in that, for example, influenza «A» would occupy the fourth place in terms of the total number of cases (501) in the nine seasons, which is in terms of the number of seasons in which each strain showed its higher prevalence. This is observed in *Table 2*, wherein gray, from highest to lowest intensity are identified by the number 1 to the pandemic influenza that prevailed in 5 seasons, with the number 2 to influenza «H3» that prevailed equal in

5 seasons, with the number 3 to the influenza «B» that prevailed in four seasons and finally with the number 4 to the influenza «A», which I highlight in only two seasons. Although it is true that unlike the other strains in the 2010-2011 season, influenza «A» had the highest number of cases (138-27.54%), as indicated in *Table 2*.

A pandemic event occurs when a new influenza virus, which can infect and be efficiently and

Table 4: Cases of influenza by jurisdiction and by season and its rate of incidence.

Jurisdiction	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016	2016-2017	2017-2018	Total
Jurisdiction at north of CDMX (rate of incidence for 100,000 inhabitants)										1,898
Atizapán de Zaragoza	50 (10)	21 (4)	79 (16)	21 (4)	33 (6)	21 (4)	49 (9)	11 (2)	17 (3)	302 (57)
Cuautitlán	21 (3)	4 (0.06)	20 (3)	4 (0.06)	30 (4)	12 (1)	29 (4)	16 (2)	10 (1)	146 (21)
Zumpango	2 (1)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	8 (5)	0 (0)	19 (9)	12 (6)	2 (1)	46 (23)
Ecatepec	129 (7)	20 (1)	53 (3)	14 (0.8)	91 (5)	8 (0.4)	100 (5)	65 (3)	17 (1)	497 (29)
Naucalpan	102 (12)	53 (6)	109 (13)	40 (4)	56 (6)	9 (1)	121 (14)	54 (6)	23 (2)	567 (67)
Tlalnepantla	111 (16)	18 (2)	47 (7)	15 (3)	41 (6)	18 (2)	54 (7)	22 (3)	14 (1)	340 (48)
Jurisdiction at northeast of CDMX (rate of incidence for 100,000 inhabitants)										10
Teotihuacán	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	4 (7)	2 (3)	0 (0)	10 (17)
Jurisdiction at southwest of CDMX (rate of incidence for 100,000 inhabitants)										209
Tenango del Valle	0 (0)	0 (0)	6 (7)	5 (7)	41 (52)	9 (10)	37 (42)	0 (0)	2 (2)	100 (128)
Tejupilco	6 (8)	1 (1)	12 (16)	1 (1)	4 (5)	8 (10)	13 (16)	0 (0)	7 (8)	52 (2)
Tenancingo	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	7 (7)	8 (8)	34 (34)	1 (1)	5 (5)	57 (58)
Jurisdiction at east of CDMX (rate of incidence for 100,000 inhabitants)										752
Nezahualcóyotl	145 (13)	27 (2)	66 (5)	18 (1)	119 (19)	54 (5)	120 (11)	91 (8)	50 (4)	690 (66)
Texcoco	15 (6)	0 (0)	4 (1)	5 (2)	9 (3)	0 (0)	7 (2)	18 (7)	4 (1)	62 (25)
Jurisdiction at southeast of CDMX (rate of incidence for 100,000 inhabitants)										37
Amecameca	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (6)	2 (3)	27 (53)	3 (5)	1 (1)	37 (72)
Jurisdiction at west of CDMX (rate of incidence for 100,000 inhabitants)										415
Xonacatlán	2 (4)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	9 (17)	0 (0)	1 (1)	15 (29)
Toluca	47 (5)	17 (2)	76 (9)	29 (3)	68 (8)	13 (1)	65 (7)	13 (1)	31 (3)	359 (41)
Valle de Bravo	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (3)	36 (54)	1 (1)	1 (1)	41 (62)
Jurisdiction at northwest of CDMX (rate of incidence for 100,000 inhabitants)										50
Atlacomulco	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	4 (4)	2 (1)	9 (8)	1 (1)	1 (1)	20 (19)
Jilotepec	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	9 (10)	0 (0)	1 (1)	12 (13)
Ixtlahuaca	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	9 (10)	1 (0.6)	1 (0.6)	18 (11)
Global	637 (8)	163 (2)	479 (6)	153 (2)	522 (7)	167 (2)	751 (9)	311 (4)	189 (2)	3,371 (44)



Note the course of presentation of each 2 years of pandemic Influenza, the greatest number of cases of AH3 was recorded in the season 2015-2016. Emphasizes that in all seasons with the highest number of cases was between December - March vs January - April.

Figure 3: Distribution by season of influenza pandemic and AH3.

effectively transmitted between individuals (person to person), due to the loss of pre-existing immunity in the population, such as occurred in our country and our state as an example where pandemic influenza season in the 801 cases were reported of which 688 in the municipalities most affected.

It should be noted that the State of Mexico has five municipalities with the largest population according to the censuses of 2010 and 2015 which are: Ecatepec with 1,656,107 vs 1,677,678 inhabitants respectively and which is the second largest municipality in the state, followed by Nezahualcoyotl with 1'110,565 vs 1'039,867; Naucalpan with 833,779 vs 844,219; Toluca with 819,561 vs 873,536 and Tlalnepantla with 664,225 vs 700,734. Note that Nezahualcoyotl is the 10th most populated in the country and does not have such a large territorial extension, for example, if we compare it with Naucalpan whose territorial extension is little more than double that of Nezahualcóyotl (155.70 km^2).⁹ Regardless of the distribution of cases both by municipalities or by jurisdictions highlights that the distribution of events post-pandemic showed equal an increase in the number of cases, in general, every two years, until the 2015-2016 season, since in the following two (2016-2017 and 2017-2018) the number of cases was lower than in the last seven seasons, including the pandemic. So surely the 2018-2019 seasons

will be expected to have a considerable number of events (*Tables 3 and 4*).

However, when analyzing the incidence rate by municipality and jurisdiction, we observed that the incidence rate per 100,000 inhabitants during the pandemic was not greater than 16 cases, and that it showed an increasing pattern every 2 years in relation to the number of cases per 100,000 inhabitants until the 2015-2016 season since for the next one (2016-2017) the number of cases was also increased, which decreased in the recent season (2017-2018). According to the number of cases by the municipality in the global Naucalpan and Nezahualcoyotl occupied the first places with 67 and 66 cases respectively. However, when analyzing the global incidence of cases per 100 000 inhabitants per jurisdiction, it was elevated in those such as Tenango del Valle with 128 cases followed by Amecameca with 72 cases, Naucalpan with 67 cases, Nezahualcoyotl with 66 cases and Tenancingo with 58 cases, denoting that three are jurisdictions with fewer inhabitants.

Due to the fact that the State of Mexico is located in the center of the country, the analysis of the circulation of the viruses that cause influenza was made on the basis of the cardinal points (north, south, east and west) being able to observe that regardless if analyzed its circulation by municipalities or by jurisdictions; when he was

by municipalities, the highest number of cases was observed in those located in the north of the CDMX (Mexico City Federal District [before]); corresponding to 2080 by municipalities vs 1898 that when was by jurisdiction.

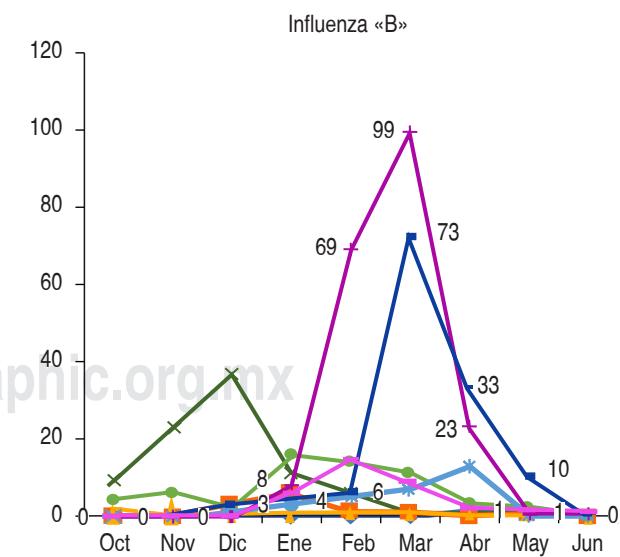
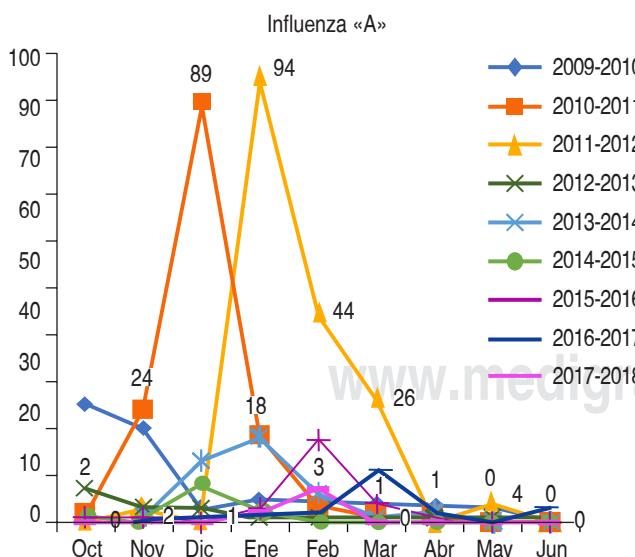
Followed by the cases identified in the municipalities (874) vs jurisdictions (752) located in the East side of the CDMX; also note that both the municipalities and jurisdictions to the west of the CDMX occupied the third place of events with 359 and 415 cases respectively (*Tables 3 and 4*). It is striking that the lower number of cases identified both by municipality or jurisdiction are polarized to the North, being 20 in the municipalities in the North-West of the CDMX and 10 cases in the jurisdictions to the northeast of the CDMX. As such the State of Mexico has no municipalities adjacent to the South of Mexico City. It should also be noted that in assessing jurisdiction, Tenango de Valle's not reported any case of the influenza pandemic and cycle back to the pandemic; this because it was not initially a USMI unit, and cases were reported by other municipalities that are integrated into this jurisdiction of Tenango de Valle's. But from 2011 the confirmed cases could register, as shown in *Table 4*.

Considering the circulation of influenza according to cardinal points it can be presumed that, as has already been shown for example, that in cities whose degree of contamination is quite high, and in other

areas where climate variations are changing (rain, soil moisture, transition between heat - cool climate - lowering of temperature) or the thermal inversion, and including the circulation of winds, the respiratory infections such as flu, common cold, bronchitis and asthma are the most commonly observed. And added to that it's worsening during winter, autumn, and spring rarely. In winter there are sudden changes in temperature with cold winds; in autumn winds favor the pollination and in spring, are favored infections by dry air; it is perhaps one reason to understand that the municipalities as Nezahualcoyotl, Naucalpan, and Ecatepec were the most affected to have these characteristics.^{18,19} Something similar has been reported with other diseases such as Kawasaki, in where it has suggested that participation climate and winds play an important role in the epidemiology of the disease, similar happen with avian influenza.²⁰⁻²²

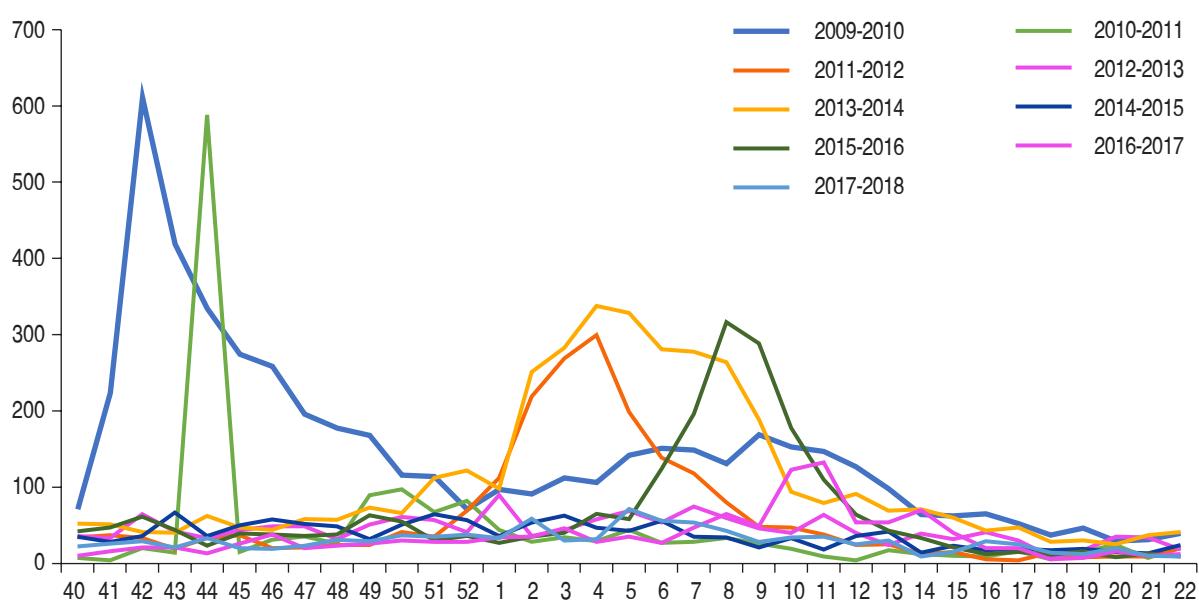
Climate relationship

As it as can be seen in the figure of the climates of the State of Mexico and in *Tables 1 and 2* of total cases of Influenza during the 2009-2018 seasons, municipalities with a greater number of cases of influenza are located in North, Northeast, and Northwest which are within the defined areas with climates: dry, semi-dry steppe, semi-cold, temperate-sub-humid, where the



Influenza A only two high periods, but followed: 2010-2011-2011-2012, like Influenza B, that had equal two followed season. However, none of them exceeded the range of 100 cases.

Figure 4: Seasonal distribution of influenza «A» and «B».



The seasons that recorded the most events were the first four after the pandemic, in the order of: 2009-2010 - 2010-2011 - 2013-2014 - 2015-2016 and 2011-2012.

Figure 5: Global Seasonal distribution of influenza: 2009-2018.

virus is the ideal conditions for its spread (*Figure 3*). The State of Mexico as it's shown in the map, is made up of a variety of microclimates, which are reinforced by the human factor that contributes to the change of these micro-climates, this factor in these areas is the development of the geographical space, giving rise to the concentration of solar radiation in certain areas.

Examples of these micro-climates are the municipalities of greater registration of cases such as Nezahualcoyotl, Ecatepec, Tlalnepantla, Naucalpan, Nicolas Romero, Coacalco and Cuautitlan, which also concentrates the largest number of population density in the country, an example of this is the case of Ecatepec with 10857.66/km²) which has the third place of cases of influenza in the state. As such, in the municipalities with cases of Influenza with semi-cold climate (Toluca and Atlacomulco) this may be another factor because the virus remains infectious in this type of environment, in other regions with tropical rainy climate and semi, it's not identified a possible relationship with geographic factors which lead to the spread of the virus, we believe that it is probable that the identified cases is due to the transfer of population by work activities and trade to the places where the influenza virus is common, and in fact in municipalities of the state of Mexico with this climate, are not recorded cases of influenza.

The latter supports the fact that in communities with low population density but high state influx to the CDMX and from this to the state of Mexico, the number of population at risk to get influenza, its incidence rate per 100,000 inhabitants has been increased.

Analysis

Some authors have considered that the migration of diseases is the result of global climate change, by which, based on the observed behavior of the influenza virus in the state of Mexico, with the above we can say that we identify the correlation of the following geographical factors for the spread of the virus of Influenza: Climate, latitude, movement of the winds, topography, solar radiation, environmental pollution, and human activity. In the State of Mexico the diversity of climates, with predominantly temperate humid, dry and semi-dry of the municipalities adjacent to the CDMX (where you can observe some degree of pollution and important environmental pollution), as well as its topography and currents or predominant circulation of the winds is what has favored that the majority of cases observed are concentrated in the municipalities and/or jurisdictions located to the north, northeast, and southwest in relation to the

CDMX. It is possible but we can't ensure that the migration of people from the state of Mexico, CDMX and vice versa as well as the population density of the municipalities of Ecatepec or Cd. Nezahualcoyotl is an extra factor of the greater number of cases found in the closest towns to the CDMX. Indirectly we could infer or consider that these directions of the winds may explain why the CDMX DF (for example in 2018, it was the first place in cases DIT/AIR [Disease type Influenza/Acute Infections Respiratory] (4.086) and also the first place of positive cases of influenza (696 cases).^{23,24}

CONCLUSIONS

Indirectly we could infer or consider that these directions of the winds may explain why the CDMX DF (for example in 2018, it was the first place in cases DIT/AIR [Disease type Influenza/Acute Infections Respiratory] (4.086) and also the first place of positive cases of influenza (696 cases).²³ It is well known that the extent and severity of a pandemic depends on the specific characteristics of the virus, and although a new influenza virus may emerge somewhere in the world at any time, fortunately: a) The 2009 pandemic (H1N1pdm-09), after its submission, spread, and control, step to be like all the other viruses that have been reported throughout history, an endemic virus and b) Governments, communities and other stakeholders in the public and private sectors must anticipate and prepare for a future and new pandemic defining roles and responsibilities to develop the Continuity of Operations Plans, according to the recommendations issued by the WHO-GISRS, since 2014 to 2018.^{25,26}

It seems that with everything already described, we can say, that the climate variables and the geography of our state influenced that despite having the second largest number of people within our country, the majority of events were recorded in those towns to the north of the CDMX.

Future perspectives

It is important to continue monitoring the epidemiological impact of influenza in our country and in our State, taking into account its topography and distribution of climates. In addition to this, the next step will be to see what happens within the CDMX, which practically is surrounded by the State of Mexico and see if the

circulation of winds played a role in cases of influenza. Although it is important to considerate and investigate if there is a relationship between vaccinated and non-vaccinated who get sick from influenza.

Acknowledgments: To the collaboration from the Epidemiology & Micobacteriosis department of the State of Mexico.

REFERENCES

1. H.H.S. Pandemic Influenza Plan. U.S. Department of Health and Human Services. November 2005: 4-16.
2. WHO. WHO Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) surveillance and vaccine development. Available in: http://www.influenzacentre.org/centre_GISRS.htm
3. Lu PJ, Santibanez TA, Williams WW et al. Surveillance of influenza vaccination coverage-United States, 2007-08 through 2011-12 influenza seasons. MMWR Surveill Summ. 2013; 62 (Suppl 4): 1-29.
4. How the flu virus can change: "Drift" and "Shift". Available from: cdc.gov/enes/flu/about/viruses/change.htm 19 ago.2014.
5. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season. Available in: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2014_15_north/en/
6. Grohskopf L, Shay DK, Shimabukuro TT et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines recommendations of the advisory committee on immunization practices -- United States, 2013-2014. MMWR Recomm Rep. 2013; 62: 1-43.
7. Universal Sectoral Programme to 2013-2018 Health Vaccination. 2014. Secretary of Health. México, D.F.: pp. 1-72.
8. Secretaría de Salud. Lineamientos para la vigilancia por laboratorio de la influenza y otros virus respiratorios. México: Influenza-InDRE; 2017, Versión 1.
9. "<http://www.taringa.net/post/turismo/9468997/Los-10-municipios-mas-y-menos-poblados-de-México.html>" "www.taringa.net/post/turismo/9468997/Los-10-municipios-mas-y-menos-poblados-de-México.html"
10. Clasificación climática de Köppen. https://es.wikipedia.org/wiki/Clasificación_climática_de_Köppen. (fecha de consulta 03-Junio del 2017).
11. Variabilidad de climas de México. Disponible en: <http://climasdemexico.blogspot.mx/2011/05/clasificacion-climatica-de-koppen.html>
12. Climate change. [Fecha de consulta: 29 de junio de 2016]. Available in: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs266/es/>
13. <http://www.geographos.com/mapas/fotos/Clima,-Koppen-estado-de-mexico>.
14. State of Mexico climate. INEGI, letter of climates. Available in: www.cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/mex/territorio/clima.aspx?...
15. IPCC. Summary for policymakers. In: Edenhofer O, Pichs-Madruga R, Sokona Y, Farahani E, Kadner S, Seyboth K et al. Minx editors. Climate change 2014, mitigation of climate change contribution of working group III to the fifth assessment report of the intergovernmental panel on

- climate change. Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.: Cambridge University Press; 2014.
- 16. www.taringa.net/post/turismo/9468997/Los-10-municipios-mas-y-menos-poblados-de-Mexico.html
 - 17. Guidelines for the Epidemiological Surveillance of Influenza. Inter-institutional Technical Group of the National Committee for the Epidemiological Surveillance (CONAVE). SINAVE. January 2012.
 - 18. WHO. Quantitative risk assessment of the effects of climate change on selected causes of death, 2030s and 2050s. Geneva: World Health Organization; 2014.
 - 19. Zeña SG, Barcelo CP. Clima e incidencia de infecciones respiratorias agudas en Ancash, Perú (2005-2013). Rev Cub Hig Epidemiol. 2014; 52 (3): 301-313.
 - 20. Burns JC, Herzog L, Fabri O, Tremoulet AH, Rodó X, Uchara R et al. Kawasaki disease global climate consortium. seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. PLoS One. 2013; 8 (9): e74529. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0074529>
 - 21. Rodó X, Curcoll R, Robinson M, Ballester J, Burns JC, Cayan DR et al. Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. Proc Natl Acad Sci USA. 2014; 111 (22): 7952-7957.
 - 22. Artois J, Jiang H, Wang X, Qin Y, Pearcy M, Lai S et al. Changing geographic patterns and risk factors for avian influenza A(H7N9) infections in humans, China. Emerg Infect Dis J. 2018; 14 (1): 87-94.
 - 23. Dirección General de Epidemiología (DGE). Informe semanal temporada de influenza 2017-2018/Semana 20. SINAVE/DGE/Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza, acceso al 17/5/2018.
 - 24. Coria-Lorenzo JJ, Ortiz-García ER, Mirón-Calderón X, Dávila-Chávez E, Pla-Esquível E, Mancilla-Bernal LE. La influenza en el Estado de México y su relación climática. De la pandemia a la estacionalidad. Acta Pediatr Mex. 2018; 39 (5): 289-297.
 - 25. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Technical and scientific resource for WHO public health policy making. World Health Organization; 2015. Available in: http://www.who.int/csr/disease/OP_GISRS_FINAL.pdf
 - 26. Zhang W, Wood J. The Global Influenza Surveillance and Response System-65 years of building trust and sharing and a role model for global health security. Influenza Other Respir Viruses. 2018; 12 (5): 566.

Correspondence:

José de Jesús Coria Lorenzo, M.D.
Office: 52289917, ext. 2508 2500 y 2332
E-mail: jjcoril@yahoo.com

Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en Pediatría

SARS-CoV-2 (COVID-19) infection in pediatrics

Raymundo Rodríguez Herrera,* Mauricio Rivera Díaz,‡ Alfonso Huante Anaya§

* Médico Pediatra adscrito al Departamento de Medicina Interna. Instituto Nacional de Pediatría, CDMX.

‡ Médico Familiar adscrito al Servicio de Urgencias. Hospital Pediátrico de Iztacalco, CDMX.

§ Nefrólogo Pediatra adscrito al Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría, CDMX.

RESUMEN

La infección por coronavirus es una emergencia global. En los últimos meses, ha ocurrido un rápido aumento en el número de casos y muertes por esta causa, sobre todo en las personas mayores y las que padecen hipertensión, diabetes, obesidad y otras enfermedades de curso crónico. En niños y adolescentes, la gravedad de los síntomas es menor y la mortalidad es realmente baja, pero aquéllos con algún estado de inmunosupresión, desnutrición, comorbilidades médicas y la falta de higiene tienen un mayor riesgo de contraer la infección. La reducción de estos factores de riesgo y adoptar las medidas de prevención apropiadas serán útiles para limitar su propagación, ya que hasta la fecha no existe un tratamiento efectivo o inmunización específica para tratar este grave problema. Esta revisión destaca los problemas y desafíos de la infección por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes.

Palabras clave: Infección por coronavirus, niños, adolescentes, prevención.

ABSTRACT

The infection due to coronavirus is a global emergency. During the last months, the fastest increase in the number of cases and deaths by this cause has occurred, especially in older people and those who suffer from hypertension, diabetes, obesity, and other chronic diseases, the severity of the symptoms in children and adolescents is less and the mortality is really low, but those immersed in a state of immunosuppression, undernourishment, medical comorbidities, and the lack of hygiene have a bigger risk of developing the infection. The reduction of these risk factors and adopting the proper preventive measures will be helpful in order to limit the spread since today there is no effective treatment or specific immunization for treating this serious problem. This revision stands out the problems and challenges of the infection caused by SARS-CoV-2 in children and adolescents.

Keywords: Infection due to coronavirus, children, adolescents, prevention.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoV) pertenecen a una gran familia de virus que son comunes en los seres humanos y pueden causar varias enfermedades en diferentes animales (camellos, vacas, gatos, perros, aves, cerdos, roedores y murciélagos). Los virus de esta familia se clasifican en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta, los que infectan a los humanos son los alfa coronavirus y beta coronavirus. Existen siete cepas diferentes que provocan infección en humanos, cuatro de las cuales (229E, NL63

y OC43, HKU1) causan síntomas de resfriado común¹ y las restantes provocan síndrome respiratorio agudo, a saber: el MERS-CoV causa el síndrome respiratorio del medio oriente, o MERS, el SARS-CoV, causa el síndrome respiratorio agudo severo, o SARS y el SARS-CoV-2 es la nueva cepa de CoV que causa la enfermedad por coronavirus 2019, o COVID-19.

Esta es una enfermedad producida por un nuevo coronavirus que no había sido detectado en humanos, hasta que en diciembre de 2019 se identificó un brote de neumonías por este germe en Wuhan provincia de Hubei, China, una ciudad con 11 millones de habitantes.



Financiamiento: Ninguno.

Conflictos de intereses: Ninguno.

Citar como: Rodríguez HR, Rivera DM, Huante AA. Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en Pediatría. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33 (4): 191-203. <https://dx.doi.org/10.35366/96848>



La Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a esta nueva enfermedad como (2019-nCoV), y luego renombrado como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2),² el cual es un virus de ARN envuelto, del género beta coronavirus, cuyo genoma tiene un vínculo estrecho con el coronavirus del murciélagos. Desafortunadamente, no hay medicamentos aprobados para el COVID-19, por lo que se han iniciado diversos ensayos clínicos y colaboraciones médicas en todo el mundo que incluyen más de 20 medicamentos, algunos de ellos con efecto antiviral (remdesivir, hidroxicloroquina, cloroquina, favipiravir, umifenovir, lopinavir, ritonavir, arbidol y oseltamivir), y medicamentos de soporte (ácido ascórbico, azitromicina, esteroides, óxido nítrico y antagonistas de IL-6) entre otros, así como tratamientos con inmunoglobulina humana, interferón y medicinas tradicionales chinas,³⁻⁵ todas con el propósito de disminuir la morbilidad y mortalidad de esta devastadora entidad infecciosa que afecta a toda la población mundial.

INFECCIÓN POR CORONAVIRUS EN NIÑOS

De acuerdo a la Academia Americana de Pediatría, al 9 de Julio del 2020 la tasa de mortalidad por COVID-19 en niños oscila en todos los estados de la Unión Americana del 0 al 0.2% del total de casos de defunción.⁶ Según la OMS, la mortalidad por infección por coronavirus en USA es de 3.5% en donde los mayores de 65 años son los más afectados.

Aunque los niños y adolescentes tienen una tasa de mortalidad más baja, se consideran como potenciales agentes de transmisión debido al grado de movilidad que tienen estos grupos de edad, por lo que la probabilidad de contraer infección y transmitir a otros (particularmente la población de ancianos de alto riesgo) es alta. Los niños infectados con coronavirus a menudo presentan fiebre, tos y dificultad para respirar. Yang y colaboradores informan que muchos niños también padecen vómitos, dolor abdominal y diarrea, además de los síntomas antes mencionados, por lo que el diagnóstico es un verdadero reto debido a que los niños con infección grave por coronavirus a menudo se parecen a la neumonía viral, pero la gran mayoría tienen síntomas leves.⁷ Asimismo, los recién nacidos de madres infectadas tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad, por lo que es obligado el

seguimiento de las mujeres embarazadas hasta el final del embarazo. Por todo lo anterior se reconoce que los niños a menudo tienen síntomas más leves y una evolución más benigna que los adultos y los ancianos.^{8,9} En un reporte de la Academia Americana de Pediatría se pone de manifiesto que los niños presentan síntomas relacionados a una infección del tracto respiratorio superior que del inferior, lo que aumenta su capacidad de transmitir la infección.¹⁰ Kam y su equipo publicaron que un bebé aparentemente sano tenía una carga viral muy importante, lo que indica que los niños pueden transmitir la infección sin manifestar la enfermedad.¹¹

FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES

Paciente inmunocomprometido

1. Niños y adolescentes con pobre función inmune o que utilizan medicamentos inmunosupresores.
2. Recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer.

Desnutrición

Los niños con desnutrición proteico-energética (Marasmos y Kwashiorkor) o la deficiencia específica de vitaminas y micronutrientes están en riesgo de contraer infecciones debido a su deficiente inmunidad corporal.

Comorbilidades médicas

Los niños y adolescentes con enfermedades cardíacas (principalmente cardiopatías congénitas) y enfermedades respiratorias (asma bronquial, bronquiectasias) aumentan el riesgo de infección por coronavirus, ya que este virus infecta principalmente el sistema respiratorio. Los pacientes con trastornos hematológicos como la anemia, la leucemia, etcétera, también tienen un sistema inmunitario comprometido, por lo que son vulnerables a la infección por coronavirus.

Mala higiene

Los niños pequeños a menudo dependen de cuidados para la higiene personal. La incapacidad de los padres de comprender su importancia los hace vulnerables a adquirir infecciones.

Falta de sensibilización

Los niños pequeños no son conscientes del concepto de pandemia, su gravedad y la importancia de todas las medidas preventivas recomendadas. Lamentablemente, las actividades dirigidas a la sensibilización por varias agencias gubernamentales y no gubernamentales se dirigen principalmente a jóvenes y adultos y muchos padres rara vez discuten o explican el tema de infección por coronavirus con sus hijos.

Problemas específicos de la edad

Los niños suelen ser juguetones. Hablan en voz alta y se expresan sin restricciones. La evidencia sugiere que hablar en voz alta y gritar puede causar la propagación de la infección a través de gotitas. Del mismo modo, aumenta el riesgo de transmisión tocar con las manos la cara, la nariz y la boca, situación que es común durante el juego entre los niños. Además, los niños a menudo pasan una parte importante de su tiempo fuera de casa (en la escuela y actividades de juego) lo que incrementa el riesgo de entrar en contacto con enfermos por coronavirus.¹²

Aun cuando se reconoce que la infección por SARS-CoV-2 afecta a todas las personas, independientemente del sexo, edad, raza y estrato socioeconómico, resulta interesante observar que en edades pediátricas la afección es menor y el pronóstico es mucho mejor que en los adultos. En una revisión sistemática se mostró que los niños hasta ahora han representado el 1-5% del total de los casos diagnosticados con COVID-19, y las muertes por neumonía severa han sido extremadamente raras.¹³ Al respecto y bajo la experiencia del brote en China, se ha postulado que los niños fueron menos vulnerables a la infección por COVID-19 porque al inicio del brote los menores se encontraban de vacaciones y cuidados en casa, y por este hecho tuvieron menos oportunidad de exponerse al virus con pacientes enfermos a diferencia de los adultos. Otra explicación se encuentra en la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) que tiene alguna homología de aminoácidos con el SARS-CoV-2 por lo cual puede usar ECA2 como receptor. Por lo anterior, se especula que los niños son menos sensibles a SARS-CoV-2 porque la madurez y la capacidad de unión de ECA2 en niños pueden ser menores que en adultos. Además, otro factor protector para los niños es que en invierno a menudo experimentan infeccio-

nes respiratorias (p. ej. virus sincitial respiratorio) y pueden tener niveles más altos de anticuerpos contra virus que los adultos. Por último, se propone en esta publicación que el sistema inmune de los niños todavía está en desarrollo y pueden responder a los patógenos de manera diferente al sistema inmune de los adultos.^{14,15}

Por lo anteriormente expuesto, se conoce que la transmisión de la enfermedad ocurre de persona a persona a través de gotitas diseminadas al toser o estornudar de un individuo infectado en donde la unión del virus SARS-CoV-2 con un receptor de las células huésped es el primer paso de la infección. Por lo tanto, es muy probable que la unión de las espigas del SARS-CoV-2 y el receptor celular de la ECA2 de las células epiteliales del pulmón sean los desencadenantes de esta enfermedad.¹⁶

Basado en investigaciones epidemiológicas actuales, el periodo de incubación del COVID-19 oscila entre uno a 14 días con un promedio de tres a siete días. La recuperación se ha producido en todos los casos entre uno a dos semanas. La fiebre, la fatiga, la cefalea y la tos seca se consideran los principales síntomas clínicos, pero síntomas como congestión nasal, secreción nasal, pérdida del olfato y del gusto, odinofagia, mialgia y diarrea son relativamente menos comunes. La infección por SARS-CoV-2 ocurre como una enfermedad leve, moderada o grave incluyendo neumonía severa, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis y shock séptico.^{1,2}

Los casos leves sólo manifiestan fiebre, tos seca escasa y fatiga ligera sin datos de compromiso respiratorio, hasta la fecha los casos pediátricos son pocos y con manifestaciones clínicas más leves, especialmente en lactantes, por lo cual la mayoría tienen un pronóstico favorable. Sin embargo, el *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC de los Estados Unidos de América), reporta que una buena parte de los niños identificados con SARS-CoV-2 no siempre tienen fiebre ni tos, por lo cual se consideran como un factor de transmisión importante en las comunidades.¹⁷

En casos severos ocurren disnea, hipoxemia o ambas, generalmente después de una semana del inicio de la enfermedad y puede progresar rápidamente a SDRA, shock séptico, acidosis metabólica difícil de corregir, hemorragias diversas por disfunción de la coagulación y falla orgánica múltiple. Estos pacientes pueden tener fiebre moderada a baja, o estar afebriles.^{1,2}

Ante la sospecha del cuadro clínico, el estándar de laboratorio para hacer el diagnóstico etiológico

es la detección específica del ARN del SARS-CoV-2 mediante el método cuantitativo de fluorescencia de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), obtenido en una muestra de la mucosa nasal o faringe u otro muestreo del tracto respiratorio con las técnicas recomendadas.

Existen otras pruebas de laboratorio que permiten evaluar la evolución del estado clínico y pronóstico del paciente con infección por SARS-CoV-2, que incluyen gasometría para determinar la oxigenación de pacientes moderadamente enfermos y graves, biometría hemática, función hepática y renal, enzimas miocárdicas, mioglobina, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), lactato, dímero D, tiempos de coagulación, examen general de orina y factores inflamatorios (interleucina (IL) -6, IL-10, TNF- α). En la etapa inicial, el número total de leucocitos en sangre periférica es normal o disminuido y frecuentemente con linfopenia. En algunos pacientes aumentan la enzima hepática (transaminasa), la creatina quinasa (CK) y la mioglobina. Por otra parte, la proteína C reactiva y la IL-6 aumentaron, y PCT (procalcitonina) fue normal en la mayoría de los pacientes. Característicamente el aumento del dímero D se produjo en casos graves.^{18,19}

En la etapa inicial de la infección por SARS-CoV-2 la radiografía de tórax puede ser normal o tener infiltrados periféricos intersticiales, posteriormente, las imágenes progresan desarrollando opacidades bilaterales en vidrio esmerilado y en casos severos consolidaciones pulmonares múltiples. Es infrecuente encontrar derrame pleural. La tomografía computada de tórax correlacionada con los resultados positivos de PCR para COVID-19 tienen una sensibilidad del 97%, lo cual asegura el diagnóstico.^{20,21}

PROPUESTAS TERAPÉUTICAS

Hasta la fecha no existe un tratamiento farmacológico claramente útil para COVID-19.¹ Diversos fármacos se han utilizado de manera experimental, solos o combinados: cloroquina, hidroxicloroquina, lopinavir, ritonavir, arbidol, remdesivir, favipiravir, oseltamivir, talidomida, tocilizumab, bevacizumab, azitromicina, interferones y plasma de convalecientes y otros más. Sin embargo, ninguno ha sido autorizado y recomendado como medicación estándar para los enfermos con COVID-19.²²

Una de las terapias antivirales más prometedoras es la combinación de **lopinavir-ritonavir**, que es un

inhibidor de la proteasa del VIH y que ha demostrado su eficacia *in vitro* y en modelos animales frente a los virus SARS-CoV y MERS-CoV, sin que se haya demostrado un claro beneficio clínico comparado con los cuidados estándar en pacientes con neumonía grave.²³ Uno de los proyectos en marcha más ambiciosos es el ensayo SOLIDARITY, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud con la participación de 35 países y más de 400 hospitales, en donde se compararán cinco posibles estrategias de tratamiento de la COVID-19: LPV/r, remdesivir, LPV/r + interferón β , cloroquina/hidroxicloroquina y cuidados estándar. La variable principal será la mortalidad por todas las causas, estratificada según la gravedad de la enfermedad en el momento de la aleatorización.²⁴

El **remdesivir** es un análogo de nucleósidos con una amplia actividad antiviral y un tratamiento eficaz de las infecciones letales por el virus del Ébola y Nipah en primates no humanos. Como inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN, inhibe la replicación de múltiples coronavirus en las células epiteliales respiratorias. En modelos de experimentación animal frente al coronavirus causante del MERS ha mostrado mejores resultados que el tratamiento con lopinavir/ritonavir más interferón β 1b.^{25,26}

La **cloroquina/hidroxicloroquina**, es otra propuesta terapéutica para combatir la COVID-19. Son medicamentos antimálaricos, con efecto antiviral e inmunomodulador, especialmente la hidroxicloroquina. Ambas limitan la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro* e interfieren en la glucosilación del receptor celular ECA-2, lo que impide la fijación del SARS-CoV-2 a las células objetivo.²⁷ Sin embargo, debido a los pobres resultados con ambos fármacos en diversos ensayos, así como sus potenciales efectos tóxicos, la OMS no recomienda su uso en pacientes hospitalizados con COVID-19.²⁸

Los **macrólidos**, eritromicina, claritromicina y azitromicina además de sus propiedades antibacterianas, los dos primeros son eficaces en el tratamiento de los rinovirus y la influenza, siendo la azitromicina la que ha mostrado una mayor actividad antiviral contra los virus descritos, así como para el sincitial respiratorio, el Ébola y el Zika, siendo capaz de inhibir el ingreso de los virus a las células huésped, pero además inactivando la endocitosis de los virus replicados una vez que salen de las células infectadas. En un ensayo prometedor, enfermos con COVID-19 recibieron tratamiento combinado de azitromicina con hidroxicloroquina, demostrando que ambos medicamentos son

más eficaces que administrados en forma individual, lo que representa una buena posibilidad de curación para los enfermos con COVID-19.²⁹

Uno de los escenarios más temibles de la enfermedad por COVID-19 es la tormenta de citoquinas que ocurre en pacientes graves y críticamente enfermos. Al respecto, los anticuerpos monoclonales como el **tocilizumab** se han sugerido como una alternativa terapéutica. En el COVID-19 las células T y los monocitos producen una gran cantidad de interleucina 6 (IL-6), por lo tanto, el anticuerpo monoclonal que se dirige a las vías de IL-6 puede frenar la tormenta inflamatoria, reduciendo los valores de IL-6 y mejorando la función respiratoria.^{30,31} En un estudio de 15 pacientes las dosis repetidas de tocilizumab tuvieron un mejor efecto que dosis individuales reduciendo los niveles de IL 6 y PCR. Sin embargo, se requieren más estudios, con un mayor número de pacientes y distinta severidad de la enfermedad para determinar su eficacia.³²

Hasta aquí hemos descrito algunos de los tratamientos recientemente utilizados para COVID-19, desafortunadamente, no se dispone de evidencias contundentes de su utilidad. Otros autores han propuesto algunos medicamentos de uso cotidiano, seguros, debidamente autorizados para otras patologías y que se les atribuyen alguna actividad antiviral y algunos otros como los micronutrientes que mejoran la respuesta inmune.

Uno de estos fármacos es la **bromhexina**, ampliamente utilizada por su efecto mucolítico en algunos padecimientos respiratorios. Es un inhibidor de la serina proteasa de la célula huésped que es responsable de la activación de la glucoproteína S del SARS-CoV y MERS-CoV para que el virus penetre y se replique.^{33,34} Por lo tanto, la bromhexina inhibe la replicación de numerosos virus patógenos y es de utilidad en la infección por virus de la influenza al disminuir la propagación viral; esto ha puesto en marcha un estudio que evaluará la seguridad y eficacia de la bromhexina en el tratamiento de pacientes con COVID-19.³⁵⁻³⁷

Con el envejecimiento, los riesgos y la gravedad de las infecciones varían de acuerdo con la competencia inmune. Existe una relación bidireccional entre nutrición, infección e inmunidad. Una nutrición deficiente puede comprometer la función inmune y aumentar el riesgo de infección. Varios micronutrientes son esenciales para la inmunocompetencia, particularmente vitaminas A, C, D, E, B2, B6, B12, ácido fólico, hierro, selenio y zinc.

Las deficiencias de éstos son un problema de salud pública mundial, por lo que para proteger a individuos sanos y aquellos enfermos, se han utilizado suplementos de estos micronutrientes solos o en diferentes combinaciones.³⁸ Se ha demostrado que el **zinc** inhibe eficientemente la replicación de varios virus ARN, incluidos el de la gripe y el poliovirus; este efecto se ha atribuido a la interferencia con el procesamiento de poliproteínas virales, misma que se ha observado en cultivos celulares inhibiendo la replicación del SARS-CoV-2 y el virus de la arteritis equina (EAV).

Se demostró que las nanopartículas de zinc tienen efectos inhibitorios sobre el H1N1 y se sugiere que con la vitamina C tiene un papel en la prevención de la neumonía.^{39,40}

El **selenio** (Se) es un micronutriente esencial con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antivirales.⁴¹ Las funciones fisiológicas del selenio se llevan a cabo mediante selenoproteínas, en las cuales se incorpora específicamente como el aminoácido selenocisteína, elemento clave en la reproducción humana y se conoce que reduce el riesgo de la enfermedad tiroidea autoinmune. Por otra parte, la deficiencia de selenio se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad, una función inmune deficiente y al deterioro cognitivo.⁴² Como antiviral se le confiere un papel protector en sujetos con VIH, la gripe, hepatitis C, poliovirus y en algunas bacterias como *M. tuberculosis* y *H. pylori*, promoviendo la diferenciación de los linfocitos T, CD4 positivos vírgenes hacia las células T helper, apoyando así la respuesta inmune celular aguda.⁴³

Con el advenimiento de la pandemia por COVID-19, la **vitamina C** ha adquirido una nueva importancia, resaltando sus propiedades antioxidantes y mejorando la respuesta inmune. Se reconoce que durante la infección, los niveles de la vitamina C pueden agotarse, lo cual se relaciona con agravamiento de la enfermedad y el aumento de la mortalidad. En un ensayo clínico efectuado en Estados Unidos la administración masiva de la vitamina C, hasta 15 gramos durante cuatro días en pacientes críticos se demostró que puede reducir el número de desenlaces fatales.⁴⁴

En este contexto, la suplementación con **vitamina D** reduce la replicación viral y las concentraciones de las citocinas proinflamatorias y aumenta las citocinas antiinflamatorias. Varios estudios observacionales y ensayos clínicos informaron que la vitamina D redujo el riesgo de influenza. La evidencia que

respalda el papel de la vitamina D en la reducción del riesgo de COVID-19 incluye que el brote ocurrió en invierno, un momento en que las concentraciones de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) son más bajas. La deficiencia de vitamina D contribuye al síndrome de dificultad respiratoria aguda, y que las tasas de letalidad aumentan con la edad y con la comorbilidad de enfermedades crónicas, asociadas con una menor concentración de 25 (OH) D. Para reducir el riesgo de infección por influenza y/o COVID-19 se recomienda tomar 10,000 UI de vitamina D durante algunas semanas para aumentar rápidamente sus concentraciones.⁴⁵

Existe evidencia de que en ancianos Italianos afectados por COVID-19, tuvieron niveles bajos de vitamina D lo que refuerza su papel inmunomodulador. En un modelo de ratón de neumonía intersticial inducida por bleomicina como en líneas celulares humanas, se ha demostrado que la vitamina D se activa localmente en el tejido pulmonar y tiene un efecto preventivo sobre la neumonitis intersticial experimental. Aunque es más probable que cualquier efecto protector de la vitamina D contra COVID-19 esté relacionado con la supresión de la respuesta de las citocinas y por lo tanto la reducción de la gravedad de la infección.⁴⁶

Además de las propuestas anteriores, surge en la literatura la **melatonina**. Esta hormona es una conocida molécula antiinflamatoria y antioxidante y se propone ser útil en pacientes de cuidados críticos al reducir la permeabilidad de los vasos, la ansiedad y mejorar la calidad del sueño con un alto perfil de seguridad.⁴⁷ Existen numerosos informes científicos sobre el potencial terapéutico de la melatonina en el tratamiento del asma, enfermedades respiratorias por infecciones, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer de pulmón, enfermedades de la cavidad pleural, así como enfermedad vascular pulmonar.⁴⁸

Los esfuerzos por encontrar medicamentos que curen el COVID-19 son múltiples y en la literatura se informa el uso de **tetraciclinas** como agentes efectivos en su tratamiento. La doxiciclina y minociclina son antibióticos altamente lipofílicos que se sabe quelan compuestos de zinc en metaloproteínasas (MMP). También se conoce que los coronavirus dependen en gran medida de las MMP del huésped para su supervivencia, la infiltración celular, la adhesión a las células y la replicación, muchos de los cuales tienen al zinc como parte de su complejo. Es posible que las propiedades quelantes de zinc de las tetraciclinas puedan ayudar a inhibir la infección

por COVID-19 en humanos, limitando su capacidad de replicarse dentro del huésped. En modelos celulares, la **doxiciclina** inhibió significativamente la serina proteasa propia del virus, disminuyó la replicación viral, limitó la replicación posterior a la infección y redujo la capacidad de los virus para ingresar a las células cultivadas. Por otra parte, se propone que las tetraciclinas pueden tratar la infección por COVID-19 a través de sus conocidas capacidades antiinflamatorias, incluida la regulación negativa del factor nuclear NF-KB, que se libera en situaciones de estrés oxidativo, estrés genotóxico y daño en el DNA en los procesos inflamatorios y el cáncer. Por otra parte, produce disminución en los niveles de citocinas inflamatorias como FNT- α , IL-1 β e IL-6, independientemente de su mecanismo antibiótico.⁴⁹

Con el análisis de la presentación clínica y los diversos enfoques terapéuticos, en los párrafos anteriores hemos podido constatar que los enfermos por COVID-19 comparten las siguientes características:⁵⁰

- a) Todos cursan con una respuesta inflamatoria exagerada y algunos desarrollan la denominada tormenta de citoquinas, con parámetros inflamatorios extremadamente altos que incluyen la proteína C reactiva, dímero D y las citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-8).
- b) Un nivel bajo de linfocitos, especialmente células asesinas naturales (NK) en sangre periférica, la mayoría de las células inmunes infiltradas en la lesión pulmonar son monocitos y macrófagos.
- c) Un fenómeno semejante a la vasculitis, hipercoagulabilidad y daño a múltiples órganos.

Por lo anterior, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes muestran que el SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales de las vías respiratorias humanas y las células THP-1 (una línea celular de monocitos), derivadas de monocitos de sangre periférica humana, macrófagos y células dendríticas, lo que induce una baja producción de factores antivirales tales como los interferones (IFN) y altos niveles de citocinas proinflamatorias (interleucina (IL) -1 β , IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF) y quimiocinas ,CCL-2, CCL-3 y CCL-5); de este modo, se reconoce que la producción de IFN-I o IFN- α/β es la respuesta de defensa inmune natural clave contra infecciones virales, e IFN-I es la molécula clave que juega un papel antiviral en las primeras etapas de la infección viral.

Esta liberación retrasada de IFN en las primeras etapas dificulta la respuesta antiviral del huésped, por lo que después, el rápido aumento de las citocinas y las quimiocinas atraen muchas células inflamatorias, como los neutrófilos y monocitos, lo que resulta en una infiltración excesiva de las células inflamatorias y una rápida replicación viral. En consecuencia, se induce la apoptosis de las células epiteliales y endoteliales pulmonares y por lo tanto la lesión pulmonar.^{50,51}

Tras el daño endotelial de los alveolos, se desencadenan una serie de eventos que se relacionan a la formación de trombos y microtrombos a nivel venoso y arterial. Múltiples mecanismos están involucrados, como la elevación de factor de Von Willebrand y la activación del factor tisular con la liberación de trombina, y en consecuencia, la activación de plaquetas para la conversión del fibrinógeno en fibrina y con ello la formación de trombos y el consumo de los factores de coagulación. Además, la activación del complemento vía las plaquetas son mediadores clave en la inflamación, que favorecen la activación del complemento y la interacción entre macrófagos, monocitos, células endoteliales y linfocitos que juegan un papel crítico en el efecto procoagulante de las infecciones virales.

Por lo tanto, clínicamente y de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad por COVID-19, el aumento de los niveles de productos de degradación del dímero D y la fibrina, y el tiempo prolongado de protrombina se han asociado con un mal pronóstico en pacientes afectados por el SARS-CoV-2.⁵² Este daño pulmonar ocurrió en la autopsia de 38 pacientes fallecidos en Italia, en donde el principal hallazgo relevante fue la presencia de plaquetas y fibrina con la formación de trombos en pequeños vasos arteriales, esta importante observación encaja en el contexto clínico de la coagulopatía por consumo que domina en estos pacientes y que sugiere ser uno de los principales objetivos del tratamiento.⁵³

Con base en esta explicación fisiopatológica, los pilares del tratamiento para la enfermedad grave y crítica por COVID-19 **son los glucocorticoides y anticoagulantes**. De acuerdo a la literatura, el uso de los glucocorticoides continúa siendo controversial. De hecho, en los reportes iniciales del brote en China éstos no se recomendaron debido a que podría favorecer la infección viral, retrasar la eliminación del virus y favorecer la sobreinfección bacteriana, pero que podrían ser útiles a dosis bajas

en caso de identificarse una respuesta inflamatoria severa.⁵⁴ Pese a estos reportes y con base en los conocimientos actuales antes descritos, algunas guías de diagnóstico y tratamiento de pacientes con COVID-19, recomiendan el uso de algunos glucocorticoides como la metilprednisolona e incluyen la anticoagulación temprana con enoxaparina.⁵⁵

En el marco de la evidencia científica disponible y ante los resultados terapéuticos incipientes con los antivirales, así como de carecer de una vacuna para afrontar la pandemia del COVID-19, nuestra propuesta para disminuir los efectos de esta infección viral son:

1. Mejorar la respuesta inmune de los pacientes pediátricos sanos.
2. En los que enfermen de COVID-19 con sintomatología leve a moderada prescribir medicamentos de uso cotidiano, con efectividad terapéutica probada en otros padecimientos y con altas probabilidades de ser de utilidad contra el SARS-CoV-2.

Al respecto, la *Eastern Virginia Medical School* tiene un protocolo de manejo de pacientes desde la prevención hasta el manejo del paciente en estado crítico, retardando en la medida de lo posible el uso de ventiladores en los pacientes gravemente enfermos, aparentemente con buenos resultados.⁵⁶ La propuesta de tratamiento es la siguiente:

Profilaxis

- Vitamina C 500 mg/día y quercentina 250-500 mg/día.
- Zinc 75-100 mg/día (acetato, gluconato o picolínamido). Se prefieren las pastillas de zinc. Después de 1-2 meses, reduzca la dosis a 30-50 mg/día.
- Melatonina (liberación lenta): comience con 0.3 mg y aumente según lo tolerado a 1-2 mg por la noche.
- Vitamina D 1,000-4,000 u/día (dosis óptima desconocida).

Pacientes con síntomas leves tratados en casa

- Vitamina C 500 mg/día y Quercetina 250-500 mg/día.
- Zinc 75-100 mg/día.
- Melatonina 6-12 mg por la noche (se desconoce la dosis óptima).

- Vitamina D 1,000-4,000 u/día.
- Opcional: hidroxicloroquina 400 mg/día, seguido de 200 mg/día durante cuatro días.

Pacientes con síntomas leves hospitalizados

- Vitamina C 500 mg/día y Quercetina 250-500 mg/día.
- Zinc 75-100 mg/día.
- Melatonina 6-12 mg por la noche (se desconoce la dosis óptima).
- Vitamina D 1,000-4,000 u/día.
- Metilprednisolona 40 mg diarios.
- Enoxaparina 40-60 mg diarios.
- Opcional: hidroxicloroquina 400 mg/día, seguido de 200 mg/día durante cuatro días.
- O₂, 2 L/min si es necesario (máx. 4 L/min).
- Evite la nebulización.
- Evite la ventilación invasiva.
- Referir a la UCI al aumentar los signos/síntomas respiratorios.

Tratamiento esencial (amortiguación de la tormenta)

1. Dosis de carga de 80 mg de metilprednisolona, luego 40 mg cada 12 horas por al menos siete días y hasta ser transferido fuera de la UCI. Enfoque alternativo: hidrocortisona 50 mg cada seis horas.
2. Ácido ascórbico (vitamina C) 3 g IV cada seis horas por al menos siete días y/o hasta que se transfiera fuera de la UCI. Tenga cuidado con las pruebas de glucosa.
3. Anticoagulación completa: a menos que esté contraindicado, sugerimos anticoagulación **completa** (al ingreso al UCI) con enoxaparina, es decir, 1 mg/kg s/c cada 12 horas (ajuste de dosis con Cr Cl < 30 mL/min). La heparina es sugerida con CrCl < 15 mL/min. En la transferencia al piso, considere reducir enoxaparina a 40-60 mg/día.
 Nota: la terminación temprana del ácido ascórbico y los corticosteroides probablemente dará como resultado un efecto de rebote.

Componentes de tratamiento adicionales (el mes completo)

1. Melatonina 6-12 mg por la noche (se desconoce la dosis óptima).

2. Magnesio: 2 g dosis de carga. Mantenga Mg entre 2.0 y 2.4 mmol/l. Prevenir la hipomagnesemia (que aumenta la tormenta de citoquinas y prolonga Qtc).
3. Opcional: azitromicina 500 mg/día uno y luego 250 mg durante cuatro días (tiene propiedades inmunomoduladoras incluyendo la regulación negativa de IL-6).
4. Opcional: atorvastatina 40-80 mg/día. De beneficio teórico pero no comprobado. Las estatinas han demostrado reducir la mortalidad. Tienen efectos pleiotrópicos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antibacterianos y antivirales.
5. Antibióticos de amplio espectro si se sospecha neumonía bacteriana. La coinfección con otros virus parece ser poco común; sin embargo, un panel viral respiratorio completo puede ser útil.
6. Mantenga **euvolemia** (éste no es un edema pulmonar no cardiogénico). Deben evitarse los diuréticos a menos que el paciente tenga sobre-carga de volumen intravascular.
7. Norepinefrina temprana para la hipotensión. Mientras que el agonista de angiotensina II tiene un papel limitado en shock séptico, este medicamento puede ser especialmente benéfico en pacientes con COVID-19 (regula ACE-2).
8. Escalar el soporte respiratorio (pasos); intente evitar la intubación si es posible.
 - Aceptar «hipoxemia permisiva» (mantener saturación de O₂ > 84%).
 - O₂ 1-6 L/min.
 - Cánula nasal de alto flujo (HFNC) de hasta 60-80 L/min.
 - Intento de posición en decúbito prono, si es posible.
 - Intubación por intubador experto.
 - Ventilación protectora de volumen; la presión de conducción más baja y la PEEP más baja posible. Mantenga las presiones de conducción < 15 cmH₂O.
 - Sedación moderada para evitar la autoextubación.

Un grupo de pacientes con COVID-19 se dete-riora muy rápidamente. La intubación y la ventila-ción mecánica pueden ser necesarias en estos pacientes.

9. Tratamiento de linfohistiocitosis secundaria o síndrome hemofagocítico, (fiebre, citopenias, aumento de ferritina, PCR, triglicéridos y transaminasas).
- «Dosis altas de corticosteroides». Metilprednisolona 120 mg cada ocho horas por al menos tres días, luego destete con control de CPR, IL-6, ferritina, etcétera.
 - Tocilizumab (inhibidor de IL-6) según las pautas de dosificación.
 - Considere el intercambio de plasma.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Hasta la fecha no existe un tratamiento específico para la infección por coronavirus. Las evidencias reunidas a favor de ciertos agentes antirretrovirales y agentes antipalúdicos no son robustas todavía. Los pacientes con infección por coronavirus deben ser tratados sintomáticamente y se debe hacer un seguimiento de las fallas orgánicas. Como no hay un tratamiento definitivo hasta la fecha para esta enfermedad, la prevención se convierte en la máxima prioridad.

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades había emitido ciertas instrucciones de interés general que pretenden crear conciencia sobre la infección por el coronavirus y su prevención en niños.⁵⁷ Al respecto, los lactantes y niños pequeños no son capaces de asumir su propia responsabilidad, por lo que los padres, maestros y ciudadanos sensibles ante el problema deben asumir el compromiso de prevenir la propagación de la infección por coronavirus, siguiendo de cerca las actividades de los niños en el hogar, la escuela y los espacios públicos. Además, deben restringir las actividades de grupos grandes, limitar el tiempo de juego y mantener la distancia durante cualquier interacción. Del mismo modo, en el hogar y la escuela es imperativo mantener superficies y objetos (paredes, baños, sillas, mesas, tableros, artículos de juego, materiales de lectura) desinfectados a través de la limpieza continua, preferentemente con sustancias sanitizantes, ya que éstos siguen siendo los medios de contagio más frecuentes.⁵⁷

Una buena práctica es elegir juegos al aire libre en grupos muy pequeños y puede ser más beneficioso que en espacios cerrados, ya que la ventilación y la

posibilidad de mantener la distancia son mayores al aire libre. Por otra parte, los niños deben ser instruidos y vigilados para llevar a cabo actividades higiénicas constantes, como el lavado de manos, uso de gel sanitizante e identificar compañeros o personas potencialmente enfermas. Por otro lado, los profesionales de la salud tienen un papel fundamental en la prestación de servicios de salud que no se limita a las actividades asistenciales, por lo que deben participar en campañas de educación para niños y padres en las escuelas, en la comunidad y otros grupos sociales para sensibilizar a toda la población sobre esta pandemia. Además, cada persona debe ser capaz de conocer los factores de riesgo y reconocer cualquier síntoma o signo de alarma que deba ser atendido en una unidad de salud o permanecer aislada en tanto se define con certeza si tiene COVID-19.

En este momento, es de suma importancia asegurarnos los médicos y padres de familia que los niños se desinfecten adecuadamente las manos antes de entrar en contacto con otros miembros de la familia (especialmente ancianos y aquéllos que tienen enfermedades médicas debilitantes) para limitar la transmisión del coronavirus. Los niños mayores y los adolescentes se pueden capacitar y educar sobre los conceptos básicos de higiene y su relevancia en el contexto de esta pandemia. Además, deben evitar el contacto con personas u otros niños con historial de viaje reciente o con infecciones respiratorias o fiebre y no está por demás considerar que los viajes grupales de ocio o de estudios, así como los picnics deben ser desalentados.⁵⁸ En la *Figura 1* se resumen los posibles factores de riesgo que pueden ser susceptibles de intervención. Los niños y adolescentes que desarrollan fiebre e infecciones respiratorias deben ser evaluados en los centros de salud más cercanos con las precauciones adecuadas hasta que se descarte la infección por coronavirus.

ENFOQUE DE ATENCIÓN BASADO EN LA EVIDENCIA

Hasta la fecha no existe un tratamiento específico para la nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19). Los pacientes a menudo reciben tratamiento sintomático y atención de apoyo.⁵⁹⁻⁶¹ Sin embargo, un manejo razonable de acuerdo a la evidencia disponible contra la infección por coronavirus en niños se muestra en la *Figura 2*. Los investigadores encontraron una posible utilidad de la hidroxicloro-

quina, medicamentos antirretrovirales e interferón en el tratamiento de la infección por coronavirus.⁶² Además, se reporta que los antibióticos deben ser utilizados en caso de sospecha o confirmación de infección bacteriana secundaria y neumonía. Asimismo, cuando se encuentre disponible puede ser utilizada la transfusión de plasma convaleciente.

La información sobre posibles terapéuticas contra el SARS-CoV-2 avanza a una velocidad vertiginosa. Recientemente se ha propuesto a la **ivermectina**, que es un potente antihelmíntico que ha mostrado ser eficaz para prevenir la replicación viral en un amplio espectro de virus, tales como el dengue, flavivirus e influenza. Muy recientemente, la ivermectina ha demostrado inhibición contra el SARS-CoV-2 hasta 5,000 veces a las 48 horas *in vitro*, pero no se informa si esta reducción se mantiene por más de 72 horas. Aun cuando su mecanismo de acción no es del todo claro, se sugiere que inhibe la importación nuclear de proteínas virales y del huésped. En un estudio observacional se encontró que los pacientes gravemente enfermos tratados con ivermectina tuvieron una importante reducción de la mortalidad y requirieron menos recursos terapéuticos,⁶³⁻⁶⁵ lo que ha despertado un gran interés de los clínicos para incluir este medicamento a los protocolos de atención de los pacientes con COVID-19.

En la actualidad, la prevención es la mejor opción para controlar la rápida propagación de la infección

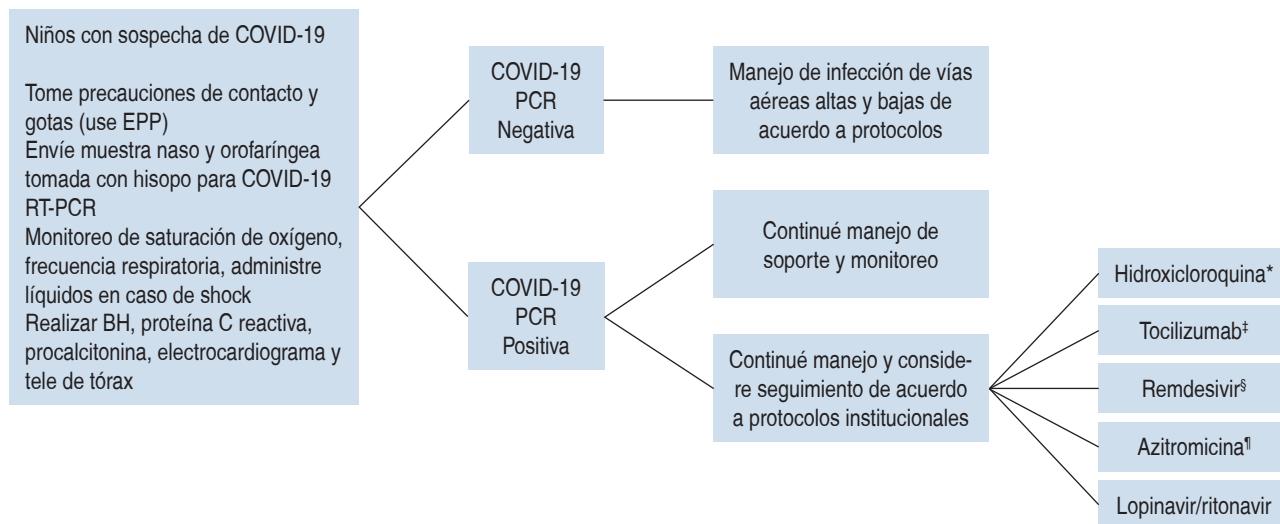
por coronavirus. Los recién nacidos de madres infectadas con COVID-19 deben aislarse inmediatamente después del parto para prevenir en ellos la infección. Sin embargo, no hay evidencia de que la transmisión vertical de la infección de la madre al feto ocurra en el medio ambiente intrauterino.⁶⁶

No hay una vacuna específica disponible para la prevención de la infección por SARS-CoV-2, pero están en curso diversos ensayos que tienen este propósito; sin embargo, se ha recomendado que las personas no infectadas y los trabajadores de la salud deben vacunarse contra la influenza.⁶⁷

La guía anterior para el manejo de pacientes con COVID-19 tiene la virtud de resumir el tratamiento de los pacientes de acuerdo a los eventos fisiopatológicos que se han descrito en la literatura, pero aun con la incertidumbre de su verdadera eficacia. Debido a que los pacientes pediátricos no están gravemente afectados y la mortalidad en menores de nueve años es prácticamente nula, las guías disponibles se han enfocado a la población adulta; sin embargo, el uso de la hidroxicloroquina, la azitromicina, los glucocorticoides y el uso de la gammaglobulina humana hiperinmune y el soporte ventilatorio es de uso común en la población pediátrica.⁶⁸ Por otra parte, se ha expresado la necesidad de contar con dichas guías, pero sobre todo en pacientes con comorbilidades.⁶⁹ A pesar de la baja mortalidad y la baja tasa de infección



Figura 1: Medidas preventivas recomendadas contra la infección por coronavirus en niños. Modificado de: Shailendra KS.⁶²

**Figura 2:** Enfoque actual del manejo de la infección por coronavirus en niños.

* Hidroxicloroquina 10 a 13 mg/kg (máximo 600 mg/dosis) dosis de carga, posteriormente 6.5 mg/kg (máximo 200 mg/dosis). Algunas guías recomiendan iniciarla en todos los pacientes con COVID-19. † Tocilizumab: dosis de 8-12 mg/kg dosis única. Los inhibidores de la interleuquina-6 se usan en niños con rápido deterioro.

§ Remdesivir, medicamento antiviral en investigación. ¶ Azitromicina 10 mg/kg/día, un día, después 5 mg/kg/día por cuatro días. Lopinavir/ritonavir dosis de 15-25 kg. 200-50 mg: 26 a 35 kg. 300-75 mg > 35 kg: 400 mg-100 mg vía oral dos veces al día por cinco días.

Modificado de: Shailendra KS.⁶²

entre niños y adolescentes, ellos desempeñan un papel crucial en la propagación de la infección en esta pandemia por coronavirus. Por lo tanto, se deben adoptar medidas de prevención adecuadas, identificación temprana y aislamiento útil para alterar el curso de esta pandemia.

REFERENCIAS

- Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts consensus statement. *World J Pediatr.* 2020; 16: 223-231. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>.
- Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* *World J Pediatr.* 2020; 16 (3): 240-246. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>.
- Yan R, Qing D , Zhong S, Yuan Y, Shou D , Hong J et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7 (1): 11. Available in: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
- Kuldeep D, Khan S, Ruchi T, Maryam D, Yashpal S et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother.* 2020; 16 (6): 1232-1238. doi: 10.1080/21645515.2020.1735227.
- Yang Y, Md S, Jin W, Yuan L, Xin C. Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective. *Int J Biol Sci.* 2020; 16 (10): 1708-1717. doi: 10.7150/ijbs.45538.
- American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: state level data report. Available in: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections-children-and-covid-19-state-level-data-report/>.
- Yang P, Liu P, Li D, Zhao D. Corona virus disease 2019, a growing threat to children? *J Infect.* 2020; 80 (6): 671-693. Advance online publication. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.024>.
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020b; 395 (10226): 809-815. [Cited 2020 Mar 23]. Available in: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620303603>.
- Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: what neonatologist need to know. *J Med Virol.* 10.1002/jmv.25740. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jmv.25740>. [Cited 2020 Mar 23]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25740>.
- Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics.* 2020; 145 (6): e20200834.
- Kam K, Yung CF, Cui L, Lin Tzer Pin R, Mak TM, Maiwald M et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with high viral load. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (15): 847-849. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>. [Cited 2020 Mar 23]. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa201/5766416>. doi: 10.1093/cid/ciaa201.

12. Asociación Española de Pediatría en Atención Primaria. Manejo del paciente pediátrico ante la sospecha de infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 en Atención Primaria (COVID-19) AEPap-SEIP/AEP-SEPEAP. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/noticia/archivosadjuntos/2020_04_07_covid_ap.pdf.
13. Jonas F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; [Online ahead of print] PMID: 32202343. doi: 10.1111/apa.15270.
14. Yuanyuan D, Xi M, Yabin H, Xin Q, Fan J et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020; 145 (6): e20200702. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
15. Wenhui L, Michael J, Natalya V, Jianhua S, Swee K et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426 (6965): 450-544. PMID: 14647384, PMCID: PMC7095016, doi: 10.1038/nature02145.
16. Hussin A, Siddappa N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 109: 102433. Online ahead of print] PMID: 32113704 PMCID: PMC7127067, doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
17. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children—United States February 12–April 2, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 422 MMWR.
18. Ying-H, Lin C, Zhen-Shun CH, Hong C, Tong D, Yi-Pin F et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020; 7: 4. PMID: 3202900PMCID: PMC7003341, doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
19. Yun-Yun W, Ying-Hui J, Xue-Qun R, Yi-Rong L, Xiao-Chun Z, Xian-Tao Z et al. Updating the diagnostic criteria of COVID19 “suspected case” and “confirmed case” is necessary. *Mil Med Res.* 2020; 7 (1): 17. PMID: 32245396 PMCID: PMC7125052, doi: 10.1186/s40779-020-00245-9.
20. Zheng Ye, Yun Zhang, Yi Wang, Zixiang Huang, Bin Song. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020; 30: 4381-4389. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>.
21. Tao A, Zhenlu Y, Hongyan H, Chenao Z, Chong C, Wenzhi L et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1,014 cases. *Radiology.* 2020; 296 (2): E33-340. [Online ahead of print] PMID: 32101510, doi: 10.1148/radiol.2020200642.
22. AEMPS. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Available in: <https://www.aemps.gob.es/>.
23. Bin C, Yeming W, Danning W, Wen L, Jingli W. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
24. WHO. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. Available in: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
25. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr., Tshiani MO, Proshan M, Mukadi D et al. A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med.* 2019; 381 (24): 2293-2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.
26. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 35: 101647. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101647.
27. Zhonghua J, He H, Xi Za Z. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. 2020;43 (3): 185-188. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.is sn.1001-0939.2020.03.009. PMID: 32164085.
28. World Health Organization. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. Available in: <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>.
29. Ohe M, Shida H, Jodo S, Kusunoki Y, Seki M, Furuya K et al. Macrolide treatment for COVID-19: will this be the way forward?. *Biosci Trends.* 2020; 14 (2): 159-160. doi: 10.5582/bst.2020.03058.
30. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020; 18 (1): 164. Published 2020; 18: 164. doi: 10.1186/s12967-020-02339-3.
31. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55 (5): 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
32. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020; 92 (7): 814-818. doi: 10.1002/jmv.25801.
33. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica.* 2020; 44: e40. Available in: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.40>.
34. Lythgoe P, Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the COVID-19 pandemic. *Trends Pharmacol Sci.* 2020; 41 (6): 363-382.
35. Li W, Shen A, Ling W, Tanaka Y, Zhanga W. TMPRSS2: a potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie.* 2017; 142: 1-10.
36. Steinmetzer T, Hardes K. The antiviral potential of host protease inhibitors. Activation of Viruses by Host Proteases. 2018; 279-325. doi: 10.1007/978-3-319-75474-1_11.
37. Laporte M, Naesens L. Airway proteases: an emerging drug target for influenza and other respiratory virus infections. *Curr Opin Virol.* 2017; 24: 16-24. doi: 10.1016/j.coviro.2017.03.018.
38. Maggini S, Pierre, Calder A. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients.* 2018; 10 (10): 1531.
39. Aartjan J, Sjoerd H, Van den W, Amy C, Ralph S, Eric J, Martijn J. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (11): e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176.
40. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 (3): 211-212. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.
41. Wrobel J, Power R, Toborek M. Biological activity of selenium: revisited. *IUBMB Life.* 2016; 68 (2): 97-105. doi: 10.1002/iub.1466.

42. Rayman M. Selenium and human health. *Lancet.* 2012; 379 (9822): 1256-1268. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
43. Holger S, Saleh A, Mohamed A, Frank, Helmut S. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr.* 2015; 6 (1): 73-82. Available in: <https://doi.org/10.3945/an.114.007575>.
44. Carr A. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 133. doi: 10.1186/s13054-020-02851-4.
45. Grand W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C, Aliano J et al. Nutrients. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020; 12 (4): 988. doi: 10.3390/nu12040988.
46. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D-is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; 318 (5): E589. doi: 10.1152/ajpendo.00138.2020.
47. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, Liu C. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* 2020; 250: 117583. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117583.
48. Habtemariam S, Daglia M, Sureda A, Selamoglu Z, Gulhan MF, Nabavi S. Melatonin and respiratory diseases: a review. *Curr Top Med Chem.* 2017; 17 (4): 467-488.
49. Sodhi M, Etminan M. Therapeutic potential for tetracyclines in the treatment of COVID-19. *Pharmacotherapy.* 2020; doi: 10.1002/phar.2395.
50. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
51. Qing Y, Wang B, Mao J. Cytokine storm in COVID19 and treatment. *Journal of Infection.* 2020; 80 (6): 607-613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
52. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
53. Carsana L, Sonsogni A, Nars A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *MedRxiv* 2020.04.19.20054262; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262>.
54. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 687-690. doi: 10.1080/22221751.2020.174132.
55. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 582-585. doi: 10.1080/22221751.2020.1735265.
56. Marik P. EVMS. Critical care Covid-19 management protocol. Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA April 15th 2020. EVMS COVID. Available in: https://www.evms.edu/covid-19/medical_information_resources/.
57. Centers for Disease Control and Prevention (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. [Cited 2020 Mar 22]. https://www.cdc.gov/Coronavirus/2019ncov/faq.html?CDC_AA_refVal=1
58. Lineamientos para la prevención, detección y atención de Covid-19 en niñas, niños y adolescentes (NNA) Secretaría de Salud. México. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wpcontent/uploads/2020/05/Lineamientos_prevencion_deteccion_atencion_COVID_NNA-1.pdf.
59. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, De Salazar PM et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med.* 2020a; 26 (4): 506-510. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>. Available in: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7>.
60. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis.* 2020b; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004> [Cited 2020; 94: 44-48. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30123-5/abstract](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30123-5/abstract).
61. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55 (5): 1169-1174. Available in: <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.24718>.
62. Shailendra KS. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutics. *Coronavirus disease. 2019 (Covid-19).* ISBN 978-981-15-4813-0 ISBN 978-981-15-4814-7 (eBook) <https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7>.
63. Wu R, Wang L, Dina KH, Shannar A, Peter R, Chou PJ et al. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep.* 2020; 1-15. doi: 10.1007/s40495-020-00216-7.
64. Sharun K, Dhamma K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Raj SB et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020; 19 (1): 23. doi: 10.1186/s12941-020-00368-w.
65. Amit N, Patel M, Sapan S, Desai M, David W, Grainger. Mandep R, Mehra M. Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness. Available in: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=96116>.
66. Paraluppi V, Pintus MC, Fanos V, Marcialis MA. COVID-19 in newborns and in children: the state of the art. *J Ped Neonat Individual Med [Internet].* 2020Mar.28 [cited 2020Oct.16];9(1):e090138. Available from: <https://jpnm.com/index.php/jpnm/article/view/090138>
67. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systemic review. *J Med Virol.* 2020; 92 (5): 479-490.
68. Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2020; 75: e1894. doi:10.6061/clinics/2020/e1894.
69. Dayal D. We urgently need guidelines for managing COVID-19 in children with comorbidities *Acta Paediatr.* 2020; 10.1111/apa.15304. doi: 10.1111/apa.15304.

Correspondencia:**Raymundo Rodríguez-Herrera**

E-mail: raymundo.rdz@gmail.com

CLINICAL CASE

doi: 10.35366/96849

Simultaneous pleural and peritoneal tuberculosis in adolescent: case report

Tuberculosis pleural y peritoneal simultánea en adolescentes: informe de caso

Gleydson Martins de Matos,* Tiago Jordão dos Santos,* Edson Vanderlei Zombini†

* Medical Students. Secretaria Estadual da Saúde do Estado de São Paulo, Hospital Infantil Cândido Fontoura.

† Pediatrics Specialist Physician by Brazilian Society of Pediatrics. Master and Doctor of Health Science by São Paulo University.

ABSTRACT

The clinical manifestations are not specific on extrapulmonary tuberculosis and the infectious agent difficult detection do not able to diagnose this disease quickly, so the treatment is late due to a later diagnosis. This scientific article seeks for clinical and epidemiological aspects about peritoneal tuberculosis associated to pleura through this case report. The analytical features about social demographic, clinical and laboratorial variables was obtained from medical records. The diagnosis is suspected by unknown cause for pleural and peritoneal effusion dragged clinical history in young patient, and it is associated to present monocytic cells and high-level Adenosine Deaminase (ADA) in pleural and peritoneal liquid, beyond positive tuberculin skin test. The diagnostic confirmation was performed from gamma interferon (IFN- γ) serum positivity and caseous necrosis granulomatous inflammatory process pleural fragment biopsy.

Keywords: Tuberculosis, peritoneal tuberculosis, pleural tuberculosis.

INTRODUCTION

The tuberculosis is a contagious infectious disease that has been current in humanity since antiquity, despite of drug treatment for decades. This fact is due to disease control and people's life conditions in the transmission process.

The population impoverishment, uncontrolled urbanization, precarious and hard to reach health services are associated factors for increase of cases' number in

RESUMEN

Las manifestaciones clínicas no son específicas de la tuberculosis extrapulmonar y la dificultad de detección del agente infeccioso no permite diagnosticar esta enfermedad con rapidez, por lo que el tratamiento es tardío debido a un diagnóstico retrasado. En este artículo científico, se buscan aspectos clínicos y epidemiológicos sobre la tuberculosis peritoneal asociada con la pleura, a través de este informe de caso. Los aspectos analíticos sobre las variables sociales, demográficas, clínicas y de laboratorio se obtuvieron de los registros médicos. Se sospecha que el diagnóstico se debe a una causa desconocida para el derrame pleural y peritoneal arrastrado por la historia clínica en un paciente joven, y se asocia con la presencia de células monocíticas y un alto nivel de adenosina desaminasa (ADA) en el líquido pleural y peritoneal, además de la prueba cutánea de tuberculina positiva. La confirmación diagnóstica se realizó a partir de la positividad del suero de interferón gamma (IFN- γ) y de la biopsia del fragmento pleural del proceso inflamatorio de necrosis granulomatosa.

Palabras clave: Tuberculosis, tuberculosis peritoneal, tuberculosis pleural.

the world. Even more the infection emergency for human immunodeficiency virus (HIV) caused tuberculosis worsening in places that were under control.^{1,2}

This disease can be caused by one of seven *Mycobacterium* species complex: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi*, *M. caprae* e *M. tuberculosis*. The last specie is known as Koch bacillus, the most prevalent one. This agent transmission is by airway. The pulmonary or laryngeal tuberculosis is able to be expelled by coughing, speaking and wheezing, so the air droplets can be inhaled and infect host airway.

Funding: None.
Conflict of Interest: None.



How to cite: Martins MG, Jordão ST, Vanderlei ZE. Simultaneous pleural and peritoneal tuberculosis in adolescent: case report. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33 (4): 204-209. <https://dx.doi.org/10.35366/96849>



One third of world's population would be infected by *M. tuberculosis* without symptoms, those are latent tuberculosis patients. The main infected people will control this latent infection throughout life and only 5 to 10% of cases could evolve to active disease form, mainly in the first two years after infection.^{1,3}

World Health Organization's database reveals 10.4 million cases incidence in 2016, approximately 140 cases per 100 thousand inhabitants.³

Developing countries known as BRICS (Brazil, Russia, India, China, South Africa) have 53% of tuberculosis cases. This disease is among the 10 leading causes of death in the world, that caused 1,3 million deaths in 2016.⁴

According to WHO, in Brazil in 2017, 72,700 tuberculosis cases was notified within 10 to 74.7% cases per 100 thousand inhabitants according to each location.^{1,5}

The extrapulmonary tuberculosis is the most frequent disease within symptoms as persistent dry or productive cough, afternoon fever, night sweats and weight loss.

The pulmonary tuberculosis patients within positive bacilloscopy maintains the transmission chain. A positive bacilloscopy patient could infect 10 to 15 people in social environments for a year.

After pulmonary infection, the bacillus will migrate to hilar and mediastinum ganglia through lymphatic system. After this first migration, the next one happens also through blood flow to reach other organs, that can be inactive for a long time period or eventually evolves to other forms of extrapulmonary involvement that depends on host immunity and pathogen balance.⁶

The most relevant extrapulmonary tuberculosis forms are pleural, ganglionic, meningoencephalic, pericardial, bone, intestinal and peritoneal.

The extrapulmonary forms clinically manifested depend on system or organ involved, however nonspecific symptoms are reported in other diseases in many cases.

The unspecific symptomatology and difficulty of infectious agent detection in different organs become the extrapulmonary tuberculosis harder. Therefore, the late tuberculosis recognition delays the appropriate therapy.

This fact justifies the clinical and laboratorial knowledge as much peritoneal tuberculosis as pleural tuberculosis separated or together, helping in clinical diagnosis of these affections.

Objective

Knowing the epidemiological and clinical aspects of peritoneal tuberculosis associated with pleural tuberculosis.

METHOD

This is a clinical and observational study of case report about a adolescent diagnosed with simultaneous pleural and peritoneal tuberculosis. This adolescent was attended in children's hospital of the Brazilian Public Health System in São Paulo in 2019.

The analytical variables regarding sociodemographic, clinical and laboratory features were obtained from the medical record after research project approval of Santa Marcelina Medical School Ethics and Research Committee under reference 4'067,551.

CLINICAL CASE

15-year-old male adolescent, black, from São Paulo, young apprentice in metallurgical industry. The chief complaints are a diffuse abdominal pain, fever, chills, night sweats and weight loss for 45 days. In the last week of disease evolution, progressive abdominal volume began to grow and increase of respiratory distress.

On physical examination, the patient was in a regular general state, lucid and oriented, bleached 2+/4+, dyspneic 1+/4+, anicteric, acyanotic, febrile and lost weight.

Weight: 60 kg

Height: 168 cm

Temperature: 38 °C

IMC: 21,3 kg/m²

Skin: BCG vaccination scar.

Respiratory system: low level dullness and vesicular murmur decrease on the left hemithorax base.

Respiratory rate: 28 breaths per minute.

Heart: Rhythmic normophonetic twice without murmurs heart sounds.

Heart rate: 107 beats per minute.

Abdomen: globose, normative positive hydroaerial noise, tense and painful at diffuse palpation, signs of ascites (positive shifting dullness), without hepatosplenomegaly, without collateral circulation.

During disease investigation, the following procedures were made:

Imaging tests

Chest X-ray: opacity in ⅓ of inferior hemithorax suggestive of pleural effusion.

Thoracic computerized tomography: pleural effusion on the left side; mosaic picture on the left lower lobe.

Abdominal computerized tomography: massive ascites, without mesenteric adenomegaly.

Pleural puncture and biopsy

Pleural liquid: citrus yellow; pH: 7; glucose: 73; protein: 5.7; lactate dehydrogenase (DHL): 862.

Bacilloscopy, culture and polymerase chain reaction (PCR) for *M. tuberculosis*: negative.

Adenosine-deaminase (ADA): 85.16 U/L.

Cytology: absence of neoplastic cells; leukocyte: 586 (93% mononuclear).

Histopathological evaluation of pleural fragments: granulomatous inflammatory process featured by epithelioid granuloma well-formed, not coalescent, lymphocytic infiltrate, Langerhans giant cells and caseous necrosis sources.

Ascitic fluid puncture: citrus yellow; pH: 8; glucose: 71; protein: 5.1 (albumin: 3 g/dL).

Serum-ascites albumin gradient (SAAG): 0.4 g/dL.

Lactate dehydrogenase (DHL): 764, amylase: 50 UI/L.

Bacilloscopy, culture and polymerase chain reaction (PCR) for *M. tuberculosis*: negative.

Adenosine-deaminase (ADA): 71.05 U/L.

Cytology: absence of neoplastic cells.

Blood test: glucose: 98; protein: 6.7 (albumin: 4.1 g/dL); lactate dehydrogenase (DHL): 538.

Skin test (PPD): 15 mm.

Interferon gamma (quantiferon TB gold-plus test): positive.

According to exams results, pleural and peritoneal presumptive diagnosis was performed, so the RIPE scheme (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol) was prescribed. After 6 months of therapy, the patient got body weight gain, in addition to reducing pleural effusion, ascitis, fever and abdominal pain.

DISCUSSION

The pleural tuberculosis is the most common extrapulmonary manifestation and it represents

the main reason of development of chronic pleural effusion that impacts young people. This manifestation is approximately 8% of tuberculosis new cases.^{7,8}

The pleural involvement can happen by hematogenous or lymphatic way, so that is a primary pleural involvement. That can also happen by contiguity, secondary to a pulmonary source.^{1,9}

The *Mycobacterium tuberculosis* identification on pleural fluid or tissue sample is gold standard diagnosis method. However, this diagnosis method has low sensitivity, less than 30% on pleural liquid and approximately 50% on pleural tissue, that is a clinical practice challenge because the diagnosis is hard to be definitive.¹⁰

In facing these challenges, in most cases, the diagnosis can be reached from as much patient signs and symptoms as imaging exams results and pleural liquid laboratory findings under cytological, biochemical and physical aspects. Besides pleural biopsy, the measurement of adenosine-deaminase (ADA), gamma interferon (IFN- γ) and polymerase chain reaction (PCR) and skin test is important to consider in diagnosis establishment.¹¹

The clinical symptomatology is poorly specific. Generally, the present symptoms are pleuritic thoracic pain, respiratory distress and the triad: asthenia, weight loss and anorexia in until 70% of cases. Fever and dry cough happen in until 60% of patients.¹

Frequently, the pleural effusion is unilateral, mild to moderate volume, that is 25 to 75% of patient hemithorax filling.¹⁰

The appearance of the fluid is citrus yellow, but eventually it can be cloudy.

The pleural effusion by tuberculosis whose biochemical features include elevation of protein levels over 4.5 g/dL and slight DHL increase.¹⁰

Through cytological studies, increase of cellularity is verified, from 1,000 to 6,000 cells/mm³ through macrophages and lymphocytes, but in the disease initial phase there may be neutrophilic predominance. The number of mesothelial cells resulting from pleural peeling do not exceed 5%.^{9,10}

In anatopathological study, the demonstration of granulomas within or without caseous necrosis in pleural fragments is a great indicator for pleural tuberculosis primarily in disease high incidences locations, while other diseases as sarcoidosis, rheumatoid arthritis and fungal infection have the same histological standard. It is noteworthy that human immunodeficiency virus (HIV) and diabetes

immunosuppression could not reveal granuloma in patients. The association between pleural biopsy and pleural fragment culture permits until 87% diagnosed patients.^{9,12}

Surely, the pleural biopsy technique is more difficult to be performed in not specialized services.

The ADA quantification is an enzyme produced by macrophages and activated T lymphocytes. This quantification is usually elevated, that is higher level than 40 U/L, so it is necessary to consider differential diagnosis with other pathologies as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, lymphoma, some adenocarcinomas and empyemas. The method sensitivity varies from 90 to 100% and the method specificity varies from 89 to 100%. This diagnosis method is more sensitive for pleural tuberculosis than pleural histopathological exam and bacteriological tests.^{9,10,12,13}

The gamma interferon (IFN- γ) is a useful marker for pleural tuberculosis diagnosis. Using 140 pg/mL cut-off, sensitivity varies from 86 to 97% and specificity varies from 95 to 100%. Income from this diagnosis method is similar to ADA dosage in pleural liquid. Despite of high specificity as much in pleural fragment as pleural liquid, with the advantage of not be altered on other pathologies; however, its high cost limits its routine use.^{9,12}

Polymerase chain reaction (PCR), technique for *M. tuberculosis* nucleic acid amplifying, has high sensitivity (95%) and high specificity (98%) in sputum samples, but it has low sensitivity of pleural affection diagnosis. Despite of high specificity as much in pleural fragment as pleural liquid, the pleural tissue sensitivity is very variable, that is from 20 to 90% and in the pleural liquid is 17%.^{9,12}

Pleural tuberculosis differential diagnosis is through pulmonary neoplasia. In the last situation, the affection impact individuals of a more advanced age that are in state of cachexia. Pleural effusion is high volume, sometimes bilateral, in cloudy appearance (lymph) or serohemorrhagic, within protein slight increase and sharp DHL increase. The cytology reveals neoplastic cells, when it is negative the diagnosis is confirmed by pleural fragment anatomopathological exam.¹⁰

The patient in this clinical case, besides presenting pleural involvement, one pulmonary parenchymal lesion detected only on thoracic computerized tomography. Some pulmonary tissue amendments are not noticeable on thorax radiography, such as lobular center nodules with segmental distribution,

bronchial wall thickening, mosaic aspect, translated by higher and lower density areas coexistence on pulmonary parenchyma, the latter being air trapping resulting from scarring constrictive bronchiolitis, and the «tree-in-bud» image, due to bronchiolar dilatation by exudative material presence. These findings are detected on 30 to 60% of pleural tuberculosis patients submitted to thoracic computerized tomography.^{9,14}

Pleural affection by contiguity could reach peritoneum, so it causes peritoneal tuberculosis. Pleural effusion is observed in 22 to 32% of peritoneal tuberculosis patients and pulmonary source in 15 to 20% of cases.^{15,16}

Peritoneal tuberculosis is the least frequent disease involvement form, though the peritoneum is the most common involved abdominal structure by abdominal tuberculosis. It represents 4 to 7% of extrapulmonary form cases and 0.1 to 0.7% of every clinical manifestation kind for this disease. It is more common for age group between 35 and 45 years old, chronic liver disease, HIV, diabetes mellitus, under anti-TNF treatment, on peritoneal dialysis and on alcoholic people.¹⁷⁻²¹

Peritoneal tuberculosis is a peritoneum *Mycobacterium tuberculosis* growth resulting. It happens through pre-existing latent sources in this structure, due to previous hematogenous dissemination from a primary pulmonar source; from active pulmonary tuberculosis hematogenous dissemination, and rarely by contiguity from a abdominal organs or adjacent pelvic organs, vertebral column and pleura involvement, as described by this scientific article.^{17,22}

Clinical manifestation can be acute or chronic. and symptoms as: fever, paleness, pain and abdominal distention, swelling, anorexia, weight loss, weakness, sweats and bowel habit disorder is reported. Abdominal pain and abdominal volume increase are associated to ascites, that happens late in the development of symptomatology, so these symptoms are most common patient's chief complaint.^{17,18,20,21}

Peritoneal tuberculosis has three described forms: wet, within free or loculated ascite; the dried, within caseous nodules and peritoneal fibrosis; and fibrotic, within grouping straps, omental masses and adherences. The wet one is most frequent clinical form of this disease, in which ascite is developed secondarily to peritoneum protein liquid exudate, similar to mechanism that develops ascites in peritoneal carcinomatosis patients. More than 90% of peritoneal tuberculosis has ascite at time of diagnosis,

while the rest of patients present the wet and/or fibrotic one in advanced stages.^{17,21,22}

This pathology differential diagnosis is very broad, including other granulomatous diseases, such as sarcoidosis and systemic amyloidosis, besides other infectious processes and malignant affections as lymphoma, mesothelioma and peritoneal carcinomatosis.^{17,18,20}

This affection diagnosis methods are not always accessible and some demand a lot of time for results obtaining, including ascitic fluid analysis under cellularity features and biochemistry when present; biomarkers dosage such as ADA and IGRA in addition to bacteriological exam; besides peritoneal fragment anatomopathology and skin test.

Peritoneal tuberculosis must be suspected when facing inexplicable lymphocytic ascite, cellularity varying from 500 to 1500 cells, within serum-ascites albumin gradient (SAAG) is less than 1.1 g/dL in liver cirrhosis absence and high-level DHL.^{17,21}

Gamma interferon (IFN- γ) IGRA is a biomarker that plays a potential role in peritoneal tuberculosis diagnosis, whose sensitivity is 93% and specificity is 99%.²³

The gold standard diagnosis method is infectious agent isolation in ascitic fluid culture or evidence to granulomatous process within central caseous necrosis in peritoneal biopsy. Nevertheless, the bacillus identification possibility in bacilloscopy (3%) and in culture (35%) is too low, due to the small amount of bacillus in this fluid. That's why laparoscopy with guided-biopsy is the best way for a fast and specific diagnosis, revealing caseous granulomas in 100% of cases and positivity in bacillus culture in 74%.^{17,18,21,24}

The validity of using polymerase chain reaction in ascitic fluid regarding peritoneal tuberculosis research is controversial yet, due to low bacillus amount in ascitic fluid and also prime kind used for performing this exam. Uzunku & Harma found PCR positivity for *M. tuberculosis* in 100% of 11 investigated cases; while Thoreau et col. obtained positivity in only 1 case of 3 investigated patients.^{15,25}

Finally, it is worth noting that in investigation process as much pleural tuberculosis as peritoneal tuberculosis, the skin test is useful, demonstrating positive outcome of most cases. In Brazil, the tuberculin used is PPD-RT23 administered intradermally in the middle third of the left forearm anterior face, within reading after 48-72 hours. Positive outcome is considered by more or equal 5 mm induration,

indicating disease or infection presence, depending on patient's vacational status assessment and clinical assessment. In the early stage of pleural disease, the skin test could be negative, due to lymphocytes being recruited in pleural or peritoneal space, with possible tuberculinique turning after a second skin test substance administration.^{1,9,16,26}

CONCLUSION

Pleural and peritoneal tuberculosis should be remembered as differential diagnosis in young patient, within dragged pleural effusion and inexplicable ascite. High-levels of ADA and monocyte cells presence as much pleural fluid as ascitic fluid, besides positive skin test and gamma interferon (IFN- γ) serum presence, the tuberculosis diagnosis is confirmed, since infectious agent isolation in pleural and peritoneal effusion is not always possible.

Anatomopathological exam must be performed whenever possible, as much pleural fragment as peritoneal fragment, besides it permits granulomatous process within central caseous necrosis, that is so suggestive for mycobacterial affection, allowing this agent identification in specific culturing media.

REFERENCES

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília, 2019. [acesso em 22 set 2019]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
2. San Pedro A, Oliveira RM. Tuberculose e indicadores socioeconômicos: revisão sistemática da literatura. Rev Panam Salud Pública. 2013; 33 (4): 294-301.
3. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report. 2017. [Acesso em 22 set 2019]. Disponível em: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf
4. Mello FCQ, Silva DR, Dalcomo MP. Tuberculose: onde estamos? J Bras Pneumol. 2018; 44 (2): 82-82.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. Boletim Epidemiológico. 2019; 50 (9). Acesso em 16 de jan 2020. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>
6. Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant'Anna CC. Aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas e prevenção da tuberculose pediátrica sob a perspectiva da Estratégia End TB. J Bras Pneumol. 2018; 44 (2): 134-144.

7. Rodríguez R. tuberculosis pleural em paciente pediátrico: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Neumol Pediatr.* 2018; 13 (1): 29-31.
8. Shaw JA, Diacon AH, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusion. *Respiratory.* 2019; 24: 962-971.
9. Seiscento M, Conde MB, Dalcolmo MMP. Tuberculose pleural. *J Bras Pneumol [Internet].* 2006 [cited 2019 Oct 16]; 32 (Suppl 4): S174-S181. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132006000900003&lng=en.
10. Antonangelo A, Vargas FS, Seiscento M, Bombarda S, Teixeira L, Sales RKB. Clinical and laboratory parameters in the differential diagnosis of pleural effusion secondary to tuberculosis of cancer. *Clinics.* 2007; 52 (5): 585-590.
11. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn AS. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest.* 2007; 131 (3): 880-889. doi: 10.1378/chest.06-2063.
12. Silva CT Jr. Abordagem diagnostica da tuberculose pleural, ganglionar, renal e de sistema nervoso central. *Pulmão RJ.* 2012; 21 (1): 32-35.
13. Kaisemann MC, Kritski AL, Pereira MFC, Trajman A. Dosagem da atividade da adenosina deamina no líquido pleural para o diagnóstico da tuberculose pleural. *J Bras Pneumol.* 2004; 30 (6): 549-556.
14. Rocha EL, Pedrassa BC, Bormann RL, Kierszenbaum, Torres LR, d'Ippolito G. Tuberculose abdominal: uma revisão radiológica com ênfase em achados de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Radiol Bras.* 2015; 48 (3): 181-191. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1801>
15. Thoreau N, Fain O, Babinet P et al. Tuberculose péritonale: 27 cas dans la banlieue nord-est de Paris N. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6 (3): 253-258.
16. Vaid U, Kane GC. Tuberculous peritonitis. *Microbiol Spectrum.* 2017; 5 (1):1-6. doi: 10.1128/microbiolspec.TNM17-0006-2016
17. Wanderley BR, Maquiné GA, Vieira GN, Tallo FS, Lopes RD, Lopes AC. Tuberculose peritoneal: um diagnóstico diferencial de abdômen agudo: relato de caso. *Rev Soc Bras Clin Méd.* 2012; 10 (6): 544-546.
18. Cavalli Z, Ader F, Valour F, Saison J, Boussel L, Dumitrescu O et al. Clinical presentation, diagnosis, and bacterial epidemiology of peritoneal tuberculosis in two university hospitals in France. *Infect Dis Ther.* 2016; 5 (2): 193-199.
19. Guirat A, Koubaa M, Mzali R, Abid B, Ellouz S, Affes N et al. Peritoneal tuberculosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011; 35: 60-69.
20. Ximenes ARG, Cavalcante Filho JRM, Bezerra DA, Guimarães Filho A, Adeodato WDC. Tuberculose peritoneal em paciente jovem imunocompetente: Relato de caso. *Rev Med Minas Gerais.* 2017; 26: 1-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20160149>.
21. Fonseca LG, Campos FPF, Silva AF. Tuberculose peritoneal: experiência em um hospital geral. *Autopsy Case Rep [Internet].* 2011; 1 (2): 3-9. Acesso em 16 jan 2020. Disponível em: <http://doi.editoracubo.com.br/10.4322acr.2016.002>
22. Zaslavsky J, Gordon LM, Vasko I, Presenza T, Scattergood E, Meisli D et al. Tuberculous peritonitis in children: two cases reports highlighting the important role of imagining. *Radiology Case Reports.* 2018; 13: 862-866.
23. Su S, Qin S, Guo XY, Luo W, Jiang X. Assessment by meta-analysis of interferon-gamma for the diagnosis of tuberculous peritonitis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (10): 1645-1651.
24. Chow KM, Chow VCY, Hung LCT, Wong SM, Szeto CC. Tuberculous peritonitis-associated mortality is high among patients waiting for the results of mycobacterial cultures of ascitic. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 409-413.
25. Uzunkoy A, Harma M, Harma M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: experience from 11 cases and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2004; 10 (24): 3647-3649.
26. Fanlo P, Tiberio G. Tuberculosis extrapulmonar. *An Sist Sanit Navar.* 2007; 30 (3): 143-162.

Correspondence:

Gleydson Martins de Matos

E-mail: gleydsonmartinsmatos@outlook.com

Burkholderia cepacia, la evolución en una paciente con fibrosis quística hasta el desarrollo del síndrome cepacia

Burkholderia cepacia, clinical course in a cystic fibrosis patient through the development of cepacia syndrome

Yolotl Hilario Sánchez-Carrillo,* Tania Romero-López,† Cyntia Ibanes-Gutiérrez,* Napoleón González-Saldaña§

* Residente de Infectología Pediátrica.

† Residente de Pediatría.

§ Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica.

Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

Burkholderia cepacia es un patógeno oportunista en los pacientes con fibrosis quística (FQ) cuyo impacto clínico se asocia con incremento de la morbilidad y mortalidad, llegando a causar el denominado síndrome cepacia. Presentamos el caso de una paciente de sexo femenino de cinco años, que a lo largo de su evolución presentó los diferentes espectros clínicos, desde la colonización por *B. cepacia*, hasta el deterioro progresivo de la función respiratoria y finalmente síndrome cepacia, que ocasionó su deceso. La edad de colonización y la subespecie aislada, en los pacientes con FQ impactan directamente en la supervivencia a largo plazo. *B. cepacia* puede adquirirse en el medio hospitalario o al estar en contacto con pacientes portadores. El síndrome cepacia se caracteriza por ser una complicación generalmente fatal. El tratamiento suele ser complejo debido a las resistencias del microorganismo, reportándose el uso de esquemas de hasta tres antimicrobianos, con resultados variables en los diferentes reportes.

Palabras clave: Fibrosis quística, complejo *Burkholderia cepacia*, síndrome cepacia, agentes antiinfecciosos.

INTRODUCCIÓN

Burkholderia cepacia, un bacilo móvil Gram negativo, de la familia *Burkholderiaceae*, género *Burkholderia*, fue descrito por primera vez en 1950 por Burkholder como un patógeno putrefactor de las cebollas.¹ A

ABSTRACT

Burkholderia cepacia is an opportunistic pathogen in patients with cystic fibrosis. Its clinical impact is associated with increased morbidity and mortality, causing the so-called cepacia syndrome. We present the case of a five year-old female, that throughout the history of her disease presented with different clinical scenarios within the spectrum of the syndrome, from colonization by *B. cepacia* to progressive deterioration of pulmonary function and finally the cepacia syndrome, which caused her death. The age of colonization and the isolated subspecies, in cystic fibrosis patients, have a direct impact on long term survival. *B. cepacia* can be acquired in the hospital environment or through contact with carrier patients. Cepacia syndrome is characterized by generally being a fatal complication. The treatment is usually complex due to the microorganism's resistance, with reports of up to three antimicrobials, with variable results in the different series.

Keywords: Cystic fibrosis, *Burkholderia cepacia* complex, cepacia syndrome, anti-infective agents.

partir de 1980 fue identificado como un patógeno oportunista en los pacientes con fibrosis quística (FQ) y en 1984 se publicó por primera vez el impacto clínico que ocasiona en estos pacientes.² La infección pulmonar se asocia con incremento de la morbilidad y mortalidad, llegando a causar neumonía

Financiamiento: Ninguno.
Conflictos de intereses: Ninguno.



Citar como: Sánchez-Carrillo YH, Romero-López T, Ibanes-Gutiérrez C, González-Saldaña N. *Burkholderia cepacia*, la evolución en una paciente con fibrosis quística hasta el desarrollo del síndrome cepacia. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33 (4): 210-214. <https://dx.doi.org/10.35366/96850>



fulminante y septicemia, lo que se denomina síndrome cepacia.³

En los pacientes con FQ, la infección por *B. cepacia* se puede categorizar en tres espectros clínicos:²

1. Infección o colonización sin alteraciones de la función pulmonar.
2. Infección con disminución de la función pulmonar de manera acelerada.
3. Insuficiencia respiratoria aguda con bacteriemia, neumonía necrosante, leucocitosis y muerte al cabo de semanas o meses.

El primer aislamiento de *B. cepacia* en secreción respiratoria supone un mal pronóstico.¹ Aproximadamente 20% de los pacientes infectados desarrollan síndrome cepacia. Se pensaba que el síndrome cepacia ocurría próximo al primer aislamiento, pero se han reportado casos hasta 31 meses después.⁴

PRESENTACIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una niña de cinco años, con diagnóstico de FQ desde los seis meses de edad, con mutación heterocigota para ΔF508, colonizada por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* desde los 21 meses. Durante su quinta exacerbación, a los dos años nueve meses, se aisló por primera vez *Burkholderia cepacia* en secreción respiratoria, a los cuatro años dos meses, en su octava exacerbación, cursó con septicemia por *B. cepacia* sin insuficiencia respiratoria; sin embargo, a partir de ese momento presentó deterioro acelerado de la función pulmonar.

A los cinco años ocho meses, ingresó por su decimocuarta exacerbación y, debido al contexto de la pandemia de COVID-19, se realizó PCR de SARS-CoV-2 que resultó negativa. Recibió tratamiento empírico inicial con ceftazidima, amikacina y vancomicina por considerarse colonizada por los microorganismos antes mencionados. Tuvo una evolución tórpida, por lo que requirió aporte de oxígeno por puntas de alto flujo; tras cuatro días de administración del esquema inicial, se reportó en cultivo de secreción respiratoria crecimiento de *S. aureus* meticilino resistente, se suspendió vancomicina y se inició linezolid para mejorar la disponibilidad en tejido pulmonar. Siete días después de su ingreso, se aisló en secreción respiratoria *B. cepacia*, por lo que se indicaron dos antibióticos de primera línea: ceftazidima y trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) por

vía sistémica, con tobramicina inhalada. Después de 11 días de hospitalización con una evolución tórpida, ya requiriendo apoyo con un dispositivo de presión positiva continua por mascarilla nasal, se reportó sensibilidad a meropenem y ceftazidima y resistencia a TMP-SMX y levofloxacino, por lo que se decidió descontinuar TMP-SMX e iniciar meropenem.

La evolución fue estacionaria durante los siete días posteriores al inicio de meropenem, tiempo en que presentó deterioro de la función respiratoria, requiriendo ventilación mecánica invasiva. Se aisló *B. cepacia* en hemocultivo y, debido al riesgo-beneficio, se agregó piperacilina-tazobactam al esquema de tratamiento. Asimismo, recibió inmunoglobulina intravenosa humana inespecífica.

Dentro de las complicaciones que presentó, padeció una infección asociada a catéter venoso central por *B. cepacia*, diagnosticada por criterio cualitativo de diferencia de tiempo entre la toma de hemocultivo central y periférico. Presentó igualmente una hemorragia intracranal secundaria al estado crítico.

Después de 30 días de hospitalización, se logró el retiro de la ventilación mecánica invasiva y por la mejoría clínica se suspendió la ureidopenicilina; desafortunadamente, días después progresó de nuevo a insuficiencia respiratoria secundaria al daño pulmonar, lo cual se evidenció por radiografías, ya que el estado del caso no permitió realizar otros estudios funcionales (*Figura 1*). Por último, los padres con apoyo del servicio de soporte para la calidad de vida tomaron la decisión de que se limitaran los esfuerzos terapéuticos, dando medidas de confort y manejo del dolor hasta su fallecimiento.

DISCUSIÓN

La colonización por el complejo *Burkholderia cepacia* en pacientes con FQ disminuye la supervivencia a largo plazo, por lo tanto, la edad en que adquieren este microorganismo es crucial. En países desarrollados se reportan edades de colonización que van desde meses a años, Coutinho y colaboradores encontraron en centros de fibrosis quística en Portugal una edad promedio del primer aislamiento a los 10 años.⁵ Estudios sugieren que el mal pronóstico se asocia a la subespecie aislada (casos con *B. cenocephacia* padecen menor tiempo hasta el fallecimiento respecto a otras especies) y a la frecuencia de colonización en conjunto con otros microorganismos.⁶ En México y Latinoamérica, no existen estudios

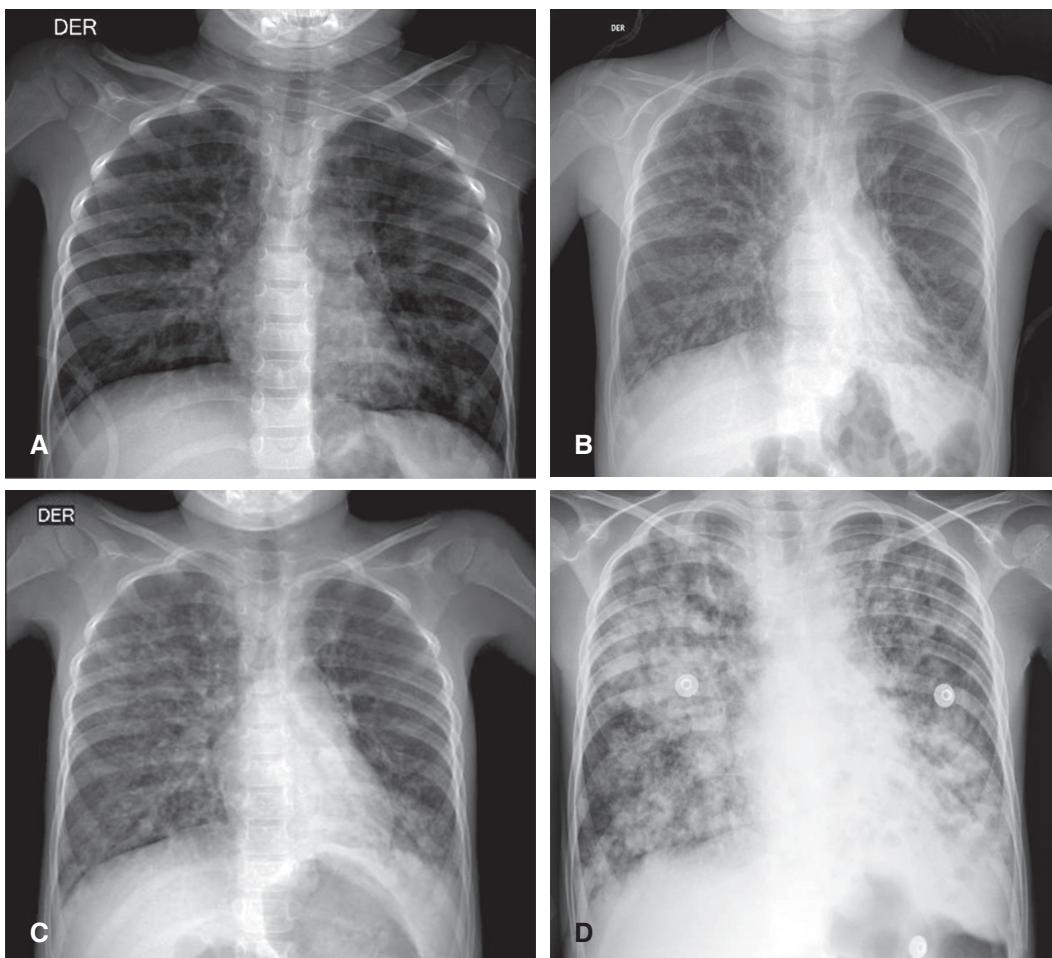


Figura 1: Evolución radiográfica. **A)** Radiografía al momento del primer aislamiento de *B. cepacia*. Se observan imágenes sugestivas de bronquiectasias parahiliares de predominio derecho, con horizontalización de arcos costales. **B)** Radiografía posterior a la bacteriemia sin insuficiencia respiratoria durante su octava exacerbación. Se aprecia un infiltrado bronquialveolar de predominio en hemitórax derecho, con discreto aumento de las imágenes sugestivas de bronquiectasias. **C)** Radiografía al inicio de la decimocuarta exacerbación, donde se aprecia fibrosis en las bases pulmonares, con un infiltrado intersticial bilateral, además de progresión de las dilataciones bronquiales, sobre todo en hilio izquierdo. **D)** Radiografía de tórax en la fase terminal de la paciente, donde es evidente el daño pulmonar, con un infiltrado algodonoso que es sugestivo de hemorragia pulmonar.

específicos que otorguen información acerca de la edad de colonización por este microorganismo, la edad temprana de adquisición en nuestra paciente fue un hecho desfavorable.

El síndrome cepacia se caracteriza por ser una complicación generalmente fatal en los pacientes con FQ⁷ y *B. cepacia*, además de diseminarse en el medio hospitalario, se ha reportado capaz de transmitirse de manera extrahospitalaria al estar en contacto con pacientes portadores,^{8,9} por ello deberían tenerse precauciones acerca del manejo de los pacientes colonizados.

El tratamiento suele ser complejo debido a que la gran mayoría de las cepas de *B. cepacia* son resistentes a múltiples antibióticos,¹⁰ dos revisiones sistemáticas en 2019 no lograron encontrar evidencia para generar información útil sobre el manejo de estos pacientes y hacen evidente la necesidad de diseñar estudios con este objetivo.^{11,12} Se reporta el uso de esquemas basados en uno, dos o hasta tres antimicrobianos, con resultados variables.¹³ Las opciones terapéuticas incluidas en el CLSI 2020 son ticarcilina-clavulanato, ceftazidima, meropenem, minociclina, levofloxacino, trimetoprima-sulfametoxy-

zol y algunos medicamentos con posible resistencia inducida por mutaciones en algunas cepas, que incluye piperacilina-tazobactam.¹⁴ De acuerdo a los recursos del hospital y sensibilidades reportadas, adaptamos el mejor esquema para nuestro caso, teniendo en mente que la evolución de los pacientes colonizados por *B. cepacia* es impredecible y dependiente de varios factores: por un lado, la habilidad del microorganismo para sobrevivir en el parénquima pulmonar de los sujetos con FQ, donde los antibióticos tienen una penetración variable, por otro lado, la posibilidad de invadir el torrente sanguíneo. Todo lo anterior podría contribuir a una disociación entre las susceptibilidades *in vitro* y en la clínica. Por último, hay que tener en cuenta la capacidad del microorganismo de detonar una respuesta inmune exagerada, pero inefectiva.¹⁵ Aunque logramos obtener hemocultivos negativos tras el manejo con meropenem, trimetoprima-sulfametoazol, piperacilina-tazobactam intravenosos y tobramicina inhalada, el daño pulmonar fue tan grave que condujo a la paciente a la muerte.

Dada la dificultad para el manejo de los pacientes, existen reportes de tratamientos alternativos. Una unidad de fibrosis quística en Manchester ha implementado el tratamiento con metilprednisolona, inmunoglobulina y ciclosporina para mediar la respuesta inflamatoria.¹ Gilchrist y colaboradores reportan el caso de un adulto con síndrome cepacia tratado con ciclosporina como mediador de la respuesta inflamatoria, obteniendo un resultado favorable con la supervivencia del paciente,¹⁵ y Kazachkov y su equipo reportan el caso de una paciente pediátrica que presentó síndrome cepacia, como parte del tratamiento se administró metilprednisolona a dosis de 4 mg por kilogramo por día con respuesta favorable.¹⁶

Una vez que un microorganismo se encuentra en la circulación sistémica, es capaz de implantarse en diferentes sitios, lo que dificulta la erradicación. En nuestro caso, desarrolló una infección asociada a catéter, se retiró el dispositivo al tratarse de un bacilo Gram negativo multidrogorresistente, de acuerdo con las guías internacionales.¹⁷

CONCLUSIÓN

B. cepacia es un patógeno de importancia en los pacientes con FQ, pues incide directamente en la morbilidad y mortalidad, de ahí que se requieran medidas de control para prevenir o retrasar la colo-

nización, más aún, que hasta este momento no se encuentran disponibles recomendaciones con alto nivel de evidencia acerca del manejo y tratamiento de cualquiera de los espectros clínicos que puede producir. Por ese motivo, se necesitan estudios que busquen definir y homogeneizar tratamientos más efectivos para este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Jones AM, Dodd ME, Webb AK. *Burkholderia cepacia*: current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemmas. Eur Respir J. 2001; 17 (2): 295-301.
2. Zahariadis G, Levy MH, Burns JL. Cepacia-Like syndrome caused by *Burkholderia multivorans*. Can J Infect Dis. 2003; 14 (2): 123-125.
3. Jones A, Dodd M, Govan J, Barcus V, Doherty CJ, Morris J et al. *Burkholderia cenocepacia* and *Burkholderia multivorans*: influence on survival in cystic fibrosis. Thorax. 2004; 59 (11): 948-951.
4. Blackburn L, Brownlee K, Conway S, Denton M. "Cepacia syndrome" with *Burkholderia multivorans*, 9 years after initial colonization. Journal of Cystic Fibrosis. 2004; 3 (2): 133-134.
5. Coutinho CP, dos Santos SC, Madeira A, Mira NP, Moreira AS, Sá-Correia I. Long-term colonization of the cystic fibrosis lung by *Burkholderia cepacia* complex bacteria: epidemiology, clonal variation, and genome-wide expression alterations. Front Cell Infect Microbiol. 2011; 1: 12.
6. Somayaji R, Yau Y, Tullis E, LiPuma JJ, Ratjen F, Walters V. Clinical outcomes associated with *Burkholderia cepacia* complex infection in patients with cystic fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2020; 10.1513/AnnalsATS.202003-204OC.
7. Manno G, Dalmastri C, Tabacchioni S, Vandamme P, Lorini R, Minicucci L, Bevivino A. Epidemiology and clinical course of *Burkholderia cepacia* complex infections, particularly those caused by different *Burkholderia cenocepacia* strains, among patients attending an Italian cystic fibrosis center. J Clin Microbiol. 2004; 42 (4): 1491-1497.
8. Hindo H, Sigley C, Karlson K. Cepacia syndrome in an adolescent with cystic fibrosis. Infectious Diseases in Clinical Practice. 2008; 16 (3): 198-200.
9. Millar-Jones L, Ryley HC, Paull A, Goodchild MC. Transmission and prevalence of *Burkholderia cepacia* in welsh cystic fibrosis patients. Respiratory Medicine. 1998; 92 (2): 178-183.
10. Aaron SD, Ferris W, Henry DA, Speert DP, MacDonald NE. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with *Burkholderia cepacia*. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161 (4): 1206-1212.
11. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 4: CD009876.
12. Lord R, Jones AM, Horsley A. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 4: CD009529.
13. Grimwood K, Kidd TJ, Tweed M. Successful treatment of cepacia syndrome. J Cyst Fibros. 2009; 8 (4): 291-293.

14. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
15. Gilchrist FJ, Webb AK, Bright-Thomas RJ, Jones AM. Successful treatment of cepacia syndrome with a combination of intravenous cyclosporin, antibiotics and oral corticosteroids. *J Cyst Fibros.* 2012; 11 (5): 458-460.
16. Kazachkov M, Lager J, LiPuma J, Barker PM. Survival following *Burkholderia cepacia* sepsis in a patient with cystic fibrosis treated with corticosteroids. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32 (4): 338-340.
17. Rupp ME, Karnatak R. Intravascular catheter-related bloodstream infections. *Infect Dis Clin.* 2018; 32 (4): 765-787.

Correspondencia:

Dr. Yolotl Hilario Sánchez Carrillo

E-mail: yolothsc@gmail.com

Las instrucciones para los autores se encuentran disponibles para descarga en la página de Internet:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-instr.pdf>

También puedes accesar por medio del código QR:



www.medigraphic.org.mx

Desafío diagnóstico de tuberculosis peritoneal en niño de 10 años

Challenge diagnosis of peritoneal tuberculosis in a 10-year-old boy

Leonardo Moura Ferreira de Souza,* Mylena Taíse Azevedo Lima Bezerra,†

Ícaro Fioravante Germano Feitosa,‡ Maria Eugênia Barros Chagas Bastos,¶

Marina Maria Vieira de Figueiredo Caldas,|| Maria Tamires de Carvalho Freitas||

* Médico pediatra de la Unidade de Atención à Saúde da Criança e do Adolescente (UASCA) del Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL); Profesor del Departamento de Pediatría de la Universidad Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

† Infectóloga pediátrica de la Unidade de Atención à Saúde da Criança e do Adolescente (UASCA) del Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL).

‡ Médico residente en pediatría en el Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL).

¶ Pediatra formada por el Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL); Residente en medicina intensiva pediátrica en el Hospital Martagão Gesteira.

|| Alumnos de la carrera de medicina de la Universidad Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

RESUMEN

El presente trabajo trata de un relato de caso de tuberculosis peritoneal de difícil diagnóstico. La tuberculosis es una enfermedad que, inclusive en los días de hoy, preocupa principalmente cuando se presenta de forma atípica, con difícil diagnóstico. El relato de caso describe a un niño de 10 años internado en la enfermería del Hospital Universitário Onofre Lopes, en Natal (Río Grande do Norte, Brasil), para investigación de dolor abdominal asociado al crecimiento de masa abdominal y pérdida de peso. El conocimiento general sobre la tuberculosis y las formas atípicas de presentación de la enfermedad es necesario para evitar atraso en el tratamiento y aumentar la posibilidad de mayor sobrevida y un mejor diagnóstico, por eso la importancia de la publicación de este artículo.

Palabras clave: Tuberculosis peritoneal, masa abdominal, omental cake, tuberculosis atípica.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Puede ocurrir en diversos lugares del organismo, siendo más común en la infancia la tuberculosis pulmonar, seguida de la ganglionar y de la meníngea. Es importante recordar que la tuberculosis puede afectar otros sitios como el peritoneo, la cual es una presentación rara de la enfermedad. Se esti-

ABSTRACT

This present work deals about a case report of peritoneal tuberculosis disease that is difficult to diagnose. Tuberculosis is a disease that even nowadays is a concern, especially when it presents in an atypical way, with difficult diagnosis. The case report discusses an 10-year-old child hospitalized in the Hospital Universitario Onofre Lopes (Rio Grande do Norte, Brazil) to investigate abdominal pain associated with the growth of abdominal mass and weight loss. General knowledge about tuberculosis and the atypical forms of presentation of the disease are necessary to avoid delay in treatment and increase the possibility of longer survival and better prognosis, hence the importance of publishing this article.

Keywords: Peritoneal tuberculosis, abdominal mass, omental cake, atypical tuberculosis.

ma que el compromiso peritoneal representa sólo de 0.1 a 0.7% de todos los casos diagnosticados de tuberculosis.¹

En Brasil, según datos de 2013, ocurrieron aproximadamente 92 mil casos nuevos de la enfermedad, con letalidad de 3.1%. Hoy, el país está en dieciseisavo lugar de incidencia entre 22 países priorizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) por presentar 80% de la carga mundial de tuberculosis.

En sus presentaciones más típicas, la tuberculosis afecta los pulmones del paciente, pero es una



Financiamiento: Ninguno.

Conflictos de intereses: Ninguno.

Citar como: Souza LMF, Bezerra MTAL, Feitosa IFG, Bastos MEBC, Caldas MMVF et al. Desafío diagnóstico de tuberculosis peritoneal en niño de 10 años. Rev Latin Infect Pediatr. 2020; 33 (4): 215-219. <https://dx.doi.org/10.35366/96851>

enfermedad que puede afectar prácticamente todos los órganos. En búsqueda activa en la literatura, se encuentran descriptas las formas pulmonares con más facilidad por ser más frecuentes, pero no se pueden dejar de lado las formas atípicas de la enfermedad. Los síntomas en los niños generalmente son inespecíficos y se confunden con infecciones propias de la infancia, lo que dificulta la evaluación. Cuando hay una sospecha de tuberculosis, se debe buscar la tríada clásica: reducción de apetito, pérdida de peso y tos crónica.²

Niños entre cinco y 10 años presentan cuadros asintomáticos o con pocos síntomas, ahora bien, niños de grupos etarios menores presentan más síntomas respiratorios. Los adolescentes poseen una presentación de la enfermedad más similar a la forma del adulto. La tos es caracterizada por ser persistente, con más de dos semanas de duración, con agravación progresiva, diferente de otros casos de tos crónica en esta fase de la vida. Raramente los pacientes presentan otros síntomas respiratorios. La auscultación pulmonar puede variar desde normal hasta la presencia de cualquier tipo de ruido adventicio. Es obligatorio pensar en el diagnóstico de tuberculosis en el niño con neumonía que no mejora con el tratamiento antimicrobiano habitual.³

Cuando presenta fiebre es persistente, generalmente por encima de 38 °C, y ocurre en el final de la tarde. Además de la pérdida de peso, se puede encontrar rectificación en las curvas de peso y/o estatura. Otras señales y síntomas generales, como anorexia, adinamia, sudoración nocturna, hepatoesplenomegalia y agrandamiento de los ganglios linfáticos pueden estar presentes y ayudar en la sospecha diagnóstica. Señales autolimitadas de hiperreactividad, sugestivos de infección tuberculosa, también pueden auxiliar en el diagnóstico, como la conjuntivitis flíctenular y el eritema nodoso. De un modo general, la frecuencia de los síntomas es baja, pero, cuando se presentan de forma persistente (y no remitente) son de gran valor en el diagnóstico de la TB en niños.³

El diagnóstico de la TB pulmonar en la infancia se basa en una combinación de criterios clínicos, epidemiológicos, asociados al test inmunológico no específico de infección tuberculosa y la radiografía de tórax. No existe estándar de oro para su diagnóstico, ni un algoritmo diagnóstico universal.⁴ Considerando las singularidades del diagnóstico de TB en el niño, el Ministerio de la Salud (MS) recomienda que el diagnóstico de TB pulmonar en niños y en adolescentes

negativos a la baciloscopía o test rápido molecular (TRM-TB) no detectado sea realizado con base en el sistema de puntuación o *score* validado en nuestro medio. Este sistema valoriza datos clínicos, radiológicos y epidemiológicos y no envuelve la confirmación bacteriológica, conocidamente difícil en la infancia.

La puntuación brasilera es la que presenta más estudios de validación, con consistentes sensibilidades y especificidades, como sistema de apoyo al diagnóstico de TB pulmonar en la infancia, en relación a otras puntuaciones existentes.^{5,6} La utilización de la puntuación proporciona diagnóstico e intervención terapéutica precoces inclusive en unidades básicas de salud, sin la necesidad de exámenes complementarios más sofisticados y/o profesionales especializados. En el sistema de puntuación podemos clasificar al niño de tres maneras: diagnóstico muy probable (≥ 40 puntos), siendo recomendado iniciar tratamiento; diagnóstico posible (30 a 35 puntos), indicativo de tuberculosis, pudiendo iniciar tratamiento con criterio médico; y, por último, diagnóstico poco probable (< 25 puntos), debiendo continuar con la investigación e implementarse exámenes complementarios de diagnóstico como baciloscopias y cultura de esputo inducido o de lavado gástrico, broncoscopia, histopatológico de punciones y otros exámenes de métodos rápidos.

Después del diagnóstico, el tratamiento debe ser hecho de acuerdo con las Normas del Ministerio de la Salud. Todos los esquemas deben durar seis meses, excepto la forma meníngea, que debe ser de 12 meses.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente WMSD, masculino, 10 años, pardo, natural y procedente de Extremoz, Río Grande do Norte, Brasil, fue atendido por el ambulatorio de pediatría general del Hospital Universitário Onofre Lopes en febrero de 2019, en primer lugar por queja de dolor abdominal, con inicio hace tres meses, predominante en la parte superior, sin irradiación, sin factores de mejora y de agravación, inicialmente de baja/media intensidad, evolucionando con empeoramiento de intensidad. La familia relató en consulta ambulatoria que en un inicio los síntomas eran leves y que con el paso del tiempo se tornaron más intensos. Después de un mes del inicio de los síntomas, se notó aumento del volumen abdominal, en especial en la región de hipogastrio, asociado a la pérdida de peso (cerca de cinco kilogramos) y fiebre, que inicialmente era

intermitente y después se tornó diaria y vespertina, medida con termómetro axilar, con intensidad entre 38 y 39 °C. Los familiares relataron que en el inicio de los síntomas buscó atención médica en unidad básica de salud del municipio, hizo tratamiento con penicilina benzatina y con amoxicilina con clavulanato sin mejora del cuadro. Después del agravamiento de los síntomas, inició cuadro de disnea a esfuerzos medianos y dolor en el cambio de decúbito. Durante todo el cuadro no hubo cambio en el aspecto de las funciones eliminatorias.

Después de consulta en ambulatorio, se optó por el equipo médico y aceptado por familiares la internación en enfermería pediátrica para elucidación del cuadro. Siendo así, el paciente fue internado de manera electiva para la investigación en el día 14 de febrero de 2019. Viniendo de su domicilio en el día de la internación, se adentró en ambiente hospitalario deambulando, acompañado por sus familiares. Al examen físico de admisión en enfermería del Hospital Universitário Onofre Lopes, se observó que presentaba regular estado general, había perdido peso, hipocolorado +2/+4, afebril, con ganglios linfáticos inguinales aumentados de manera bilateral (aproximadamente 2.5 cm), endurecidos y adheridos a planos profundos, no presentaba agrandamiento de los ganglios linfáticos a palpación en otras cadenas de linfonódulos. Abdomen del paciente era globoso, difusamente doloroso a la palpación, tenso, presentando masa que ocupaba área entre flancos y fosas iliacas contralaterales. La auscultación cardiaca presentaba soplo sistólico de eyeción en foco aórtico +2/+6. No presentaba alteración en examen físico en los demás sistemas. Su desarrollo neuropsicomotor era adecuado para la edad.

En investigación epidemiológica y social, presentaba historia de crianza por abuelos paternos. La madre abandonó al menor después del nacimiento y el padre del paciente acordó que lo criaran los abuelos paternos. El menor mantenía contacto con el padre los fines de semana. Hace aproximadamente seis meses el menor seguía siendo cuidado por las tías paternas, la abuela paterna había fallecido por cáncer de mama y el abuelo por sepsis de foco pulmonar. Todos los datos sociales fueron colectados en el día de la admisión por relato de tías paternas que lo acompañaban en internación.

Exámenes complementarios externos fueron traídos por familiares, dos ultrasonografías (USG) abdominales en fechas diferentes, una realizada el 08/11/2018 con informe: sin alteraciones en

órganos y estructuras; pequeña cantidad de líquido homogéneo libre adyacente en asas intestinales en abdomen inferior, sugiriendo estar relacionado a proceso inflamatorio/infeccioso (¿colitis?); y otra USG de abdomen realizada el 08/02/2019 con el siguiente informe: imagen de colección capsular hepática, con contenido espesado que mide aproximadamente 60 × 16 mm; vías biliares de calibre normal; vesícula biliar de dimensiones normales.

Después de la admisión del caso, fue investigado para enfermedades que transcurren con aumento de linfonodos asociado a fiebre persistente. Fueron realizados exámenes complementarios internos: tomografía de tórax realizada el 15/02/2019 que presentó consolidación en el segmento medial del lóbulo medio del pulmón derecho; múltiples pequeños nódulos dispersos en el parénquima pulmonar de manera bilateral, notablemente a la derecha, midiendo hasta 0.7 cm; linfonodomegalias mediastinales precardiacas, retroesternales y justadiafragmáticas, algunas con contenido necrótico/licuefacto en su interior, la mayor, arriba del diafragma derecho, adyacente a la consolidación en el lóbulo medio midiendo 2.2 × 2 cm; linfonodomegalia subcarinal midiendo 1.0 × 1.3 cm. Tomografía de abdomen realizada el 19/02/2019 evidenciaba en el informe: espesamiento peritoneal difuso de forma nodular, más evidente en la parte inferior del abdomen, destacándose algunas bolsas de contenido licuefacto loculados/perihepáticos, insinuándose en las fisuras hepáticas, la mayor juntura de los segmentos VII y VIII midiendo hasta 110 mL. Había otra formación licuefacta loculada adjuntamente a la derecha, midiendo 3.7 × 2.1 cm; linfonodos mesentéricos aumentados en número, con algunas linfonodomegalias de filtro, midiendo hasta 1.0 × 1.0 cm; hígado y bazo de morfología, contornos, dimensiones y densidades normales. Bazo accesorio midiendo 1.0 cm; presencia de consolidación en el lóbulo medio derecho, linfonodomegalias mediastinales, espesamiento peritoneal difuso de forma nodular y en aspecto de *omental cake*. En el mismo día 19/02/2019, fue sometido a biopsia peritoneal para lucidación del caso ya que las principales hipótesis diagnosticadas de acuerdo con la historia clínica, epidemiología y examen físico llevaban a sospecha de neoplasia o tuberculosis. En el informe histopatológico fue identificado proceso inflamatorio granuloso con necrosis caseosa y ausencia de neoplasia. Informe compatible con tuberculosis (*Figuras 1 y 2*).

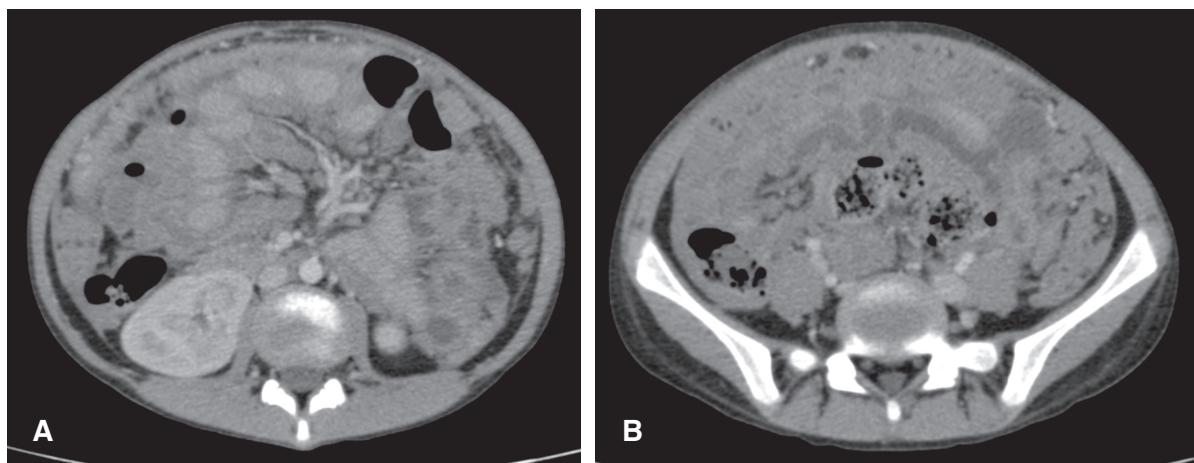


Figura 1: A y B. Tomografías computadorizadas de tórax y abdomen, mostrando linfonodomegalias mediastinales, espesamiento peritoneal difuso con forma nodular y en aspecto de «omental cake».

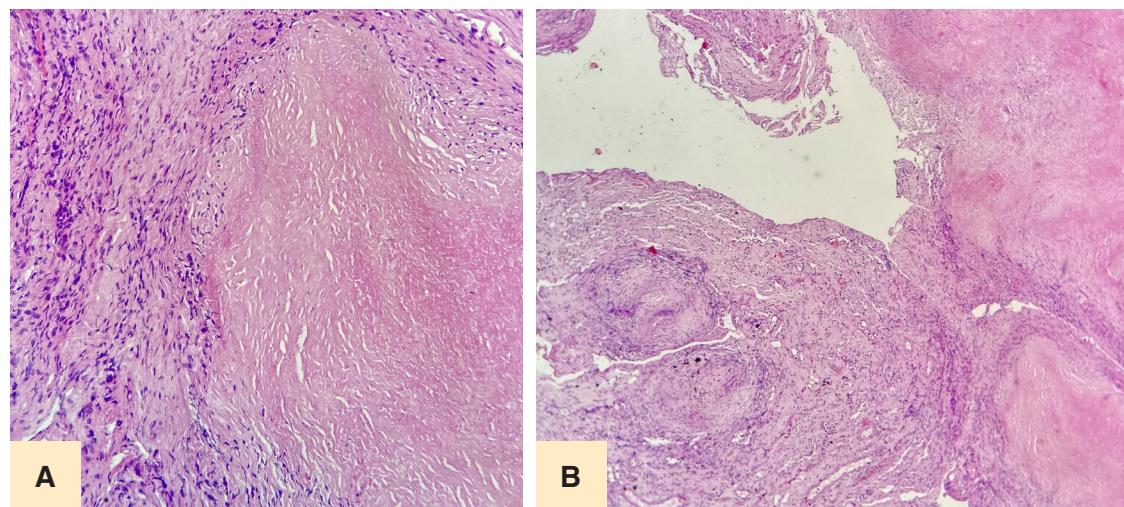


Figura 2: A y B. Histopatológico de fragmento de peritoneo, presentando proceso inflamatorio crónico, con necrosis caseosa y ausencia de neoplasia.

El equipo médico optó por iniciar tratamiento hospitalario para tuberculosis con esquema RHZE (rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol). El sujeto inició tratamiento el 01/03/2019. En el inicio del tratamiento, las medicaciones eran realizadas según orientación, en ayuno, pero el paciente evolucionó con náuseas y vómitos. Se decidió entonces que fuesen ofrecidas sólo después del desayuno, medida con la cual el caso consiguió mantener el tratamiento, evolucionando con desaparecimiento de fiebre (que anteriormente era diaria) y aumento de peso. Fue realizada alta hospitalaria en la fecha 22/03/2019, con

seguimiento en ambulatorio de infectología pediátrica para continuación del tratamiento. Después del alta y en acompañamiento ambulatorio, el paciente evolucionó con disminución del volumen abdominal, desaparecimiento de la fiebre y aumento de peso.

DISCUSIÓN

El caso relatado presenta a un niño de sexo masculino, de 10 años, que presenta síntomas vagos, como fiebre y dolor abdominal, que son típicos de enfermedades comunes de la infancia. En el inicio

de la investigación, aún a nivel ambulatorio por la red de SUS, fue investigado y tratado con uso de antibióticos sin mejora del cuadro, evolucionando con agravación de los síntomas y con aumento del volumen abdominal y linfonodomegalias.

La tuberculosis aún es un diagnóstico muy presente en nuestro medio, inclusive con todas las medidas públicas para el tratamiento de la enfermedad. Los síntomas en los niños generalmente son inespecíficos y se confunden con infecciones propias de la infancia, lo que dificulta la evaluación. Cuando se sospecha tuberculosis, se debe buscar la tríada clásica: reducción del apetito, pérdida de peso y tos crónica.² Sin embargo, no presentaba el síntoma principal de la tuberculosis en la infancia, que sería la tos.

Cuando el paciente no presenta síntomas típicos de la tuberculosis, el diagnóstico se torna más difícil, según ocurrió con el caso relatado. La masa abdominal percibida por la familia, con aumento rápido y progresivo, asociado al aumento de cadenas linfonodales difusas, llevó al equipo médico a hacer diagnóstico diferencial con enfermedades neoplásicas. De acuerdo con el protocolo de diagnóstico precoz de cáncer pediátrico del Ministerio de la Salud, el caso en cuestión presentaba señales de riesgo para cáncer o enfermedad grave, como la fiebre por más de siete días, ganglios endurecidos mayores que 2.5 cm, indoloros, con evolución mayor que cuatro semanas y masa en el cuerpo sin señales flogísticos. Además, presentaba señales para algún riesgo de cáncer, como la pérdida de apetito y de peso en los últimos tres meses, sudoración nocturna y aumento de volumen en cualquier región del cuerpo con señales de inflamación.

Los exámenes complementarios realizados durante la internación fueron de extrema importancia para la elucidación del cuadro. Tanto las imágenes de tomografía de tórax y abdomen como la biopsia de fragmento peritoneal fueron responsables por la conclusión del cuadro, siendo así posible realizar el diagnóstico de tuberculosis peritoneal y descartar la hipótesis de neoplasia. En la tomografía de abdomen de los casos de TB peritoneal, la ascitis generalmente es el principal hallazgo, seguido de anomalías peritoneales (espesamiento y nódulos), corroborando el hallazgo de la tomografía de nuestro caso.⁷ La TB peritoneal es extremadamente rara en niños. Hay casos relatados en niños entre seis meses a 16 años, grupo etario de nuestro paciente, pero son casos raros.⁸⁻¹¹ Las manifestaciones clínicas son inespecíficas:

distensión, dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna.

Delante de la rareza de la tuberculosis peritoneal, vemos la necesidad de relatar este caso, con el fin de promover mayor conocimiento y sospecha clínica para la comunidad médica al darse cuenta con casos semejantes, buscando rapidez en la elucidación diagnóstica y en el inicio del tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

1. Avcu G, Sensoy G, Karli A, Caltepe G, Sullu Y, Belet N et al. A case of tuberculous peritonitis in childhood. *J Infect Public Health* [Internet]. 2015; 8 (4): 369-372. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034115000477>.
2. Hertting O, Shingadia D. Childhood TB: when to think of it and what to do when you do. *J Infect*. 2014; 68 (Suppl 1): S151-154.
3. Marais BJ, Obihara CC, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Lombard C et al. The prevalence of symptoms associated with pulmonary tuberculosis in randomly selected children from a high burden community. *Arch Dis Child*. 2005; 90 (11): 1166-1170.
4. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test. *Pediatrics*. 2009; 123 (1): 30-37.
5. Pearce EC, Woodward JF, Nyandiko WM, Vreeman RC, Ayaya SO. A systematic review of clinical diagnostic systems used in the diagnosis of tuberculosis in children. *AIDS Res Treat*. 2012; 2012: 401896.
6. Pedrozo C, Sant'Anna CC, Pombo MF, Cunha LS. Eficácia do sistema de pontuação, preconizado pelo Ministério da Saúde, para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes infectados ou não pelo HIV. *J Bras Pneumol*. 2010; 36 (1): 92-98. Available from: http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=899.
7. Charoensak A, Nantavithya P, Apisarnthanarak P. Abdominal CT findings to distinguish between tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *J Med Assoc Thail*. 2012; 95 (11): 1449-1456.
8. Azouman KD, Douti KN, N'timon B, Tsolényanu E, Adjenou KE, Bakondé B et al. Ascite chyleuse révélatrice d'une tuberculose péritonale chez un nourrisson de 11 mois. *Arch Pediatr*. 2013; 20 (3): 274-277.
9. Gürkan F, Boşnak M, Dikici B, Taş MA, Haspolat K, Özateş M et al. Tuberculous peritonitis in 11 children: Clinical features and diagnostic approach. *Pediatr Int*. 1999; 41 (5): 510-513.
10. Dinler G, Şensoy G, Helek D, Kalayci AG. Tuberculous peritonitis in children: Report of nine patients and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (47): 7235-7239.
11. Ndoye N, Mbaye P, Tendeng J, Cissé L, Diao M, Dieng M et al. Peritoneal tuberculosis in infants: diagnostic challenges. *Eur J Pediatr Surg Reports*. 2018; 06 (01): e87-89.

Correspondencia:

Leonardo Moura Ferreira de Souza

Unidade de Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente (UASCA)

Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL)

Av. Nilo peçanha, 620, petrópolis, Natal/ RN. CEP 59012-300.

Tel: +55 84 99983-8808

E-mail: leomfsouza@hotmail.com

Ya está disponible

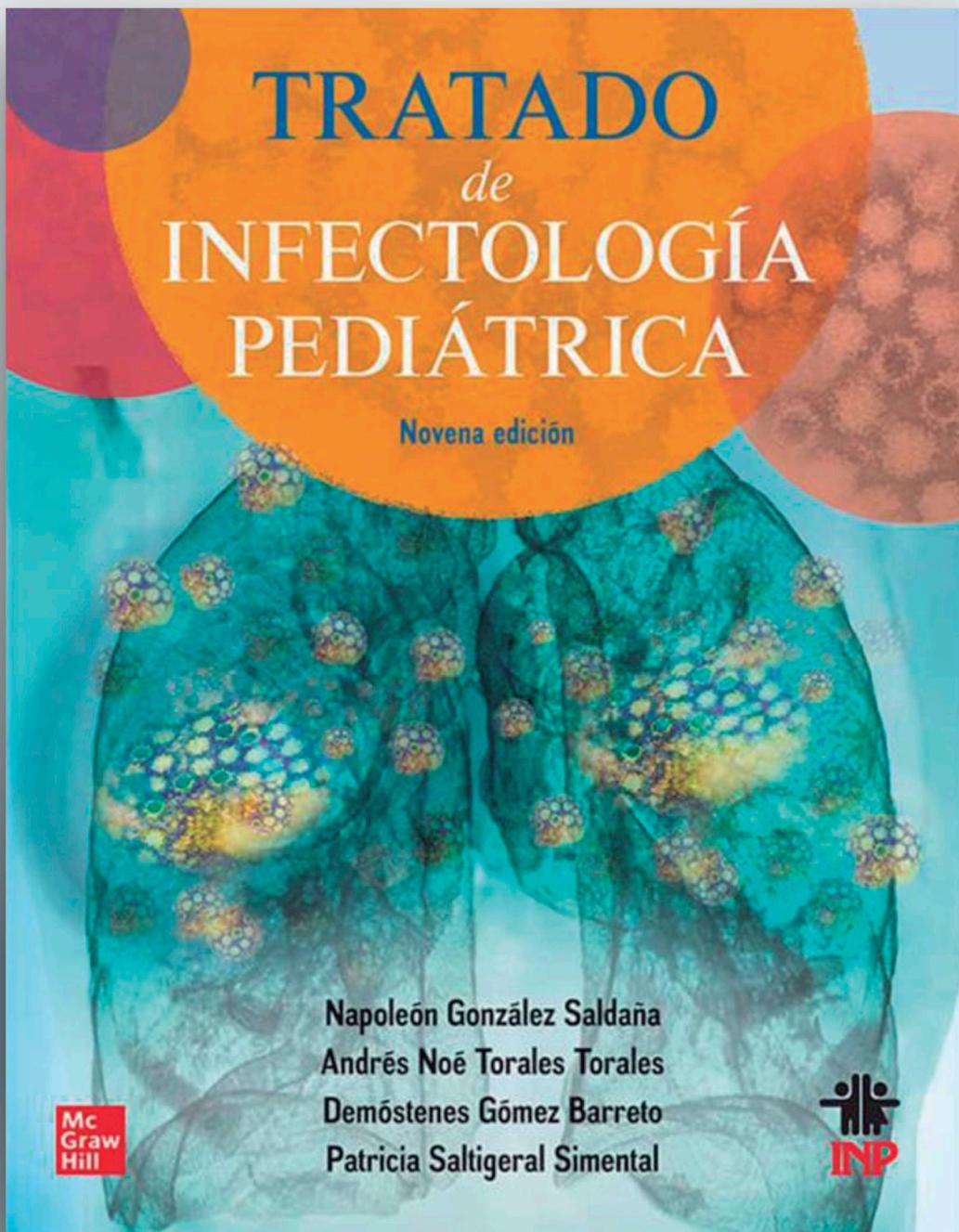
INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

CASOS CLÍNICOS

- Nuevas pruebas diagnósticas y tratamientos
- 120 casos reales. Diversas patologías
- Casos de diferentes instituciones del país
- Nuevas enfermedades y agentes etiológicos
- Aplicación de la medicina basada en evidencias



Próximo lanzamiento





XXXIX
Congreso Interamericano de
Infectología Pediátrica
León 2020

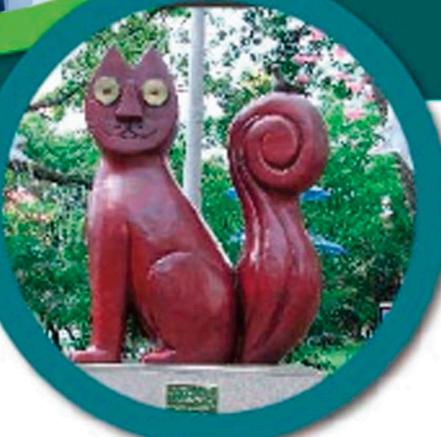
9-12 Jun. 2021

Centro de Convenciones
“Poliforum León” León, Gto.





CONGRESO INTERNACIONAL DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA SLIPE



25 -28
NOVIEMBRE
CALI
COLOMBIA
HOTEL
INTERCONTINENTAL



La Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, A.C.
en colaboración con
la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica,
Sociedad Española de Infectología Pediátrica y Texas Children's Hospital

Invitan a la Reunión Virtual

“PERLAS DE LA INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA”

25 al 28 de noviembre de 2020

Coordinador General: Dr. Luis Xóchihua Díaz
Presidente AMIP

Temas:

- Pandemias: más allá de un reto biológico
- Uso y experiencia mundial de PCV13 y su aplicación en México
- PCV13, estrategias de *Catch up* e importancia de la vacunación en los tiempos de COVID-19
- PCV y su aplicación en situaciones especiales
- Perspectivas actuales de las vacunas en investigación contra el COVID en las Américas
- Vacuna contra el meningococo
- Estrategias de vacunación en tiempos de COVID
- Rickettsiosis en México, actualización
- Uso adecuado de los antibióticos y antivirales
- Resistencia bacteriana en el momento actual
- Síndrome inflamatorio de Kawasaki Live
- No olvidar el virus sincitial respiratorio en época de COVID
- Desarrollo, farmacovigilancia y regulación de una vacuna
- Posición de SEIP en cuanto a profilaxis y tratamiento de infección fúngica en niños inmunodeprimidos
- COVID-19 infantil
- Enfermedades emergentes en Infectología Pediátrica
- Influenza y COVID-19, una amenaza latente
- Investigación en vacunas, una mirada desde la ética

Horario:

Miércoles, Jueves y Viernes
16:30 a 21:30 h
Sábado 09:00 a 14:00 h

Ponentes:

Extranjeros:

Dr. Marco Aurélio Palazzi Sáfadi (Brasil)
Dr. Eduardo López (Colombia)
Dr. Pío López (Colombia)
Dr. Rolando Ulloa (Costa Rica)
Dra. Cristina Calvo (España)
Dr. José Tomas Ramos (España)
Dr. Armando Correa (USA)
Dra. Flor Muñoz (USA)

Nacionales:

Dr. Luis Xóchihua Díaz
Dr. Enrique Chacón Cruz
Dr. Napoleón González Saldaña
Dr. Antonio Luévanos Velázquez
Dra. Mercedes Macías Parra
Dr. Abiel Mascareñas de los Santos
Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Dr. Federico Javier Ortiz Ibarra
Dr. Enrique Rodríguez Barragán
Dra. Lorena Rodríguez Muñiz
Dra. Patricia Saltigeral Simental

Informes e inscripciones
amipmexico@yahoo.com.mx

Tel: 55 56066856

Fosfocil® G.U.

El antibiótico de las vías urinarias



Fosfocil G.U. es la opción para el manejo de **IVU baja no complicada**, porque ofrece:

- Actividad bactericida rápida** frente a uropatógenos más comunes.
- Excreción de forma inalterada**.
- Buena tolerancia**.
- Mínima tasa** de resistencia bacteriana.
- Amplio margen** de seguridad de uso.

Teniendo una cómoda posología:

Adultos: dosis única de **3 g**

Niños: dosis única de **2 g**

FOSFGU-01A/ter-19
No. de entrada: 193300202C0576



Senosiain®

Biomics®



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada cápsula contiene:
Cefixima trihidrato equivalente a 400 mg
de Cefixima

Excipiente cbp 1 cápsula

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Suspensión
Hecha la mezcla, cada 100 ml contienen:
Cefixima trihidrato 2.24 g equivalente a 2 g
de Cefixima Vehículo cbp 100 ml
Cada 5 ml equivalen a 100 mg de Cefixima

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: BIOMICS® está indicado en procesos infeciosos donde se requiera la acción de una cefalosporina de tercera generación con amplio espectro y resistente a las betalactamasas como: sinusitis, otitis media, faringitis y amigdalitis, bronquitis aguda y agudizaciones en la bronquitis crónica, neumonía, Infecciones de vías urinarias no complicadas, gonorrea no complicada, infecciones gastrointestinales como salmonelosis, shigellosis, fiebre tifoidea y aquellas infecciones causadas por gérmenes sensibles. Después de su administración oral, la concentración de cefixima en suero es superior a la concentración mínima inhibitoria de los gérmenes sensibles incluyendo algunas cepas resistentes a penicilinas y cefalosporinas como: Streptococcus pneumoniae y pyogenes, H. influenzae y parainfluenzae (betalactamasa positivo y negativo), E. coli, P. mirabilis y N. gonorrhoeae (betalactamasa positivo y negativo). Streptococcus agalactiae, Proteus vulgaris, K. pneumoniae y oxytoca, Pasteurella multocida, Providencia sp, Salmonella sp, Shigella sp, Citrobacter amalonaticus, Serratia marcescens. Resistentes. Pseudomonas sp, algunas cepas del grupo D de Streptococcus (enterococcus), Listeria monocytogenes, Staphylococcus (incluyendo meticilina resistentes), enterobacterias, Bacteroides fragil y Clostridium. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cefalosporinas u otros betalactámicos o a los componentes de la fórmula. **PRECAUCIONES GENERALES:** Historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis, ya que se sabe que los antibióticos de amplio espectro pueden producir diarrea o colitis pseudomembranosa. En caso de insuficiencia renal grave se recomienda ajustar la dosis. Una vez reconstituida, la suspensión de BIOMICS® contiene 50 por ciento de azúcar en forma de sacarosa a razón de 0.4 gr/ml. Dado que cada gramo sacarosa proporciona 4 calorías, por cada millilitro de suspensión solo se obtienen 1.6 calorías que no representan un aporte calórico significativo. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Su uso durante el embarazo, lactancia y menores de 6 meses, queda bajo la responsabilidad del médico. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Diarrea, dolor abdominal, náusea o vómito, dispepsia, flatulencia, colitis pseudomembranosa, reacciones de hipersensibilidad como: prurito, rash, Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrosis tóxica epidémica y choque anafiláctico; hepatitis e ictericia, dolor de cabeza y mareo; trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y eosinofilia; pruritis genital, vaginitis y candidiasis genital. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Cefixima disminuye la respuesta inmunológica a la vacuna para la tifoidea por lo que se recomienda administrar BIOMICS® 24 horas después de la vacunación. En el caso de coadministración con anticoagulantes se sugiere monitorizar los tiempos de coagulación. El uso concomitante de cefalosporinas más aminoglucósidos aumenta el potencial de nefrotoxicidad. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han descrito.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

Niños	8 mg/kg/día	De acuerdo a la severidad de la infección
Adultos y niños mayores de 12 años o peso superior a 50 kg	400 mg al día	
Salmonelosis Shigella S. pyogenes (faringoamigdalitis)*	10 mg/kg dosis dividida c/12 hrs	por lo menos 12 días por lo menos 5 días por lo menos 10 días

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

En caso de sobredosificación es posible que se presenten los efectos secundarios como diarrea, náusea, vértigo, erupciones cutáneas. Si se presenta cuadro de intoxicación, se sugiere lavado gástrico y tratamiento sintomático. Ante procesos alérgicos, manejar con adrenalina, corticoides, antihistamínicos y medidas generales. **PRESENTACIONES** Biomics suspensión: Caja con dos frascos, uno con polvo y otro con diluyente para reconstituir 50 ó 100 ml y pipeta dosificadora. Biomics cápsulas: Caja con 6 cápsulas de 400 mg cada una. **RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:** Suspensión: Conservarse a temperatura ambiente a no más de 30°C. Hecha la mezcla, la suspensión se conservará 8 días a temperatura ambiente y 14 días en refrigeración (2-8°C). Cápsulas: Conservese a temperatura ambiente a no más de 25°C. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

HECHO EN MÉXICO POR:

Laboratorios Senosiain S.A. de C.V. Camino a San Luis Rey 221 Ex-Hacienda Sta. Rita Celaya, Gto. 38137 México.

PRODUCTO:

Biomics cápsulas REG. NO. 073M2011 SSA

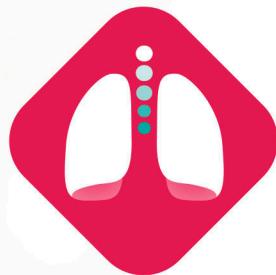
Biomics suspensión REG. NO. 188M2009 SSA.

NÚMERO DE ENTRADA: 173300202C5638

BIOM-01A-17



Senosiain®



ZEDESEN®

En la elección del **antibiótico adecuado**

ZEDESEN

es **Ceftibuteno**, una cefalosporina de 3era generación, de **dosis única al día** con utilidad en:

1

Infecciones del tracto respiratorio

2

Infecciones del tracto urinario

3

Infecciones intestinales



Revisar IPP:



 **IPAL**®

Senosiain®